medizinwissen

HTA-Bericht 107

Bedeutung von Wachstumsfaktoren für die Behandlung von chronischen Wunden am Beispiel des diabetischen Fußulcus

Barbara Buchberger, Markus Follmann, Daniela Freyer, Hendrik Huppertz, Alexandra Ehm, Jürgen Wasem

Im Geschäftsbereich des Bundesministerium für Gesundheit

DIMDI deutsche agentur für HTA des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information

Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
In der Bundesrepublik Deutschland

Bedeutung von Wachstumsfaktoren für die Behandlung von chronischen Wunden am Beispiel des diabetischen Fußulcus

Barbara Buchberger[1], Markus Follmann[2], Daniela Freyer[1], Hendrik Huppertz[1], Alexandra Ehm[1], Jürgen Wasem[1]

[1] Universität Duisburg-Essen, Essen

[2] Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Berlin

Wir bitten um Beachtung

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI (www.dimdi.de – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment (www.egms.de).

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offengelegt. Die Literaturauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

Herausgegeben vom
Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

Kontakt

DAHTA
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
Waisenhausgasse 36-38a
50676 Köln

Tel.: +49 221 4724-525
Fax: +49 221 4724-340

E-Mail: dahta@dimdi.de
www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 107
ISSN: 1864-9645
1. Auflage 2010
DOI: 10.3205/hta000090L
URN: urn:nbn:de:0183-hta000090L3

© DIMDI, Köln 2010. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnisse VI
Tabellenverzeichnis VI
Abbildungsverzeichnis VIII
Abkürzungsverzeichnis VIII
Glossar XI
Zusammenfassung 1
Abstract 3
Kurzfassung 5
Einleitung 5
Forschungsfragen 5
Methodik 5
Ergebnisse 6
Diskussion 7
Schlussfolgerung/Empfehlungen 7
Summary 9
Introduction 9
Research questions 9
Methods 9
Results 10
Discussion 11
Conclusions 11
Hauptdokument 13
1 Gesundheitspolitischer Hintergrund 13
2 Wissenschaftlicher Hintergrund 14
2.1 Medizinischer Hintergrund 14
2.1.1 Chronische Wunden 14
2.1.1.1 Ulcus cruris venosum 14
2.1.1.2 Dekubitalulcus 14
2.1.1.3 Diabetisches Fußulcus 14
2.1.2 Wachstumsfaktoren 16
2.1.3 Die Behandlung des diabetischen Fußulcus 17
2.1.3.1 Die Behandlung mit Wachstumsfaktoren (Präparate/Anbieter) 17
2.1.3.2 Standardwundversorgung 19
2.1.3.3 Organisatorisches Umfeld bei der Behandlung des diabetischen Fußulcus 20
2.2 Ökonomischer Hintergrund 20
3 Forschungsfragen 21
3.1 Medizinische Fragestellungen 21
3.2 Ökonomische Fragestellungen 21
3.3 Ethisch-soziale und juristische Fragestellung 21
4 Methodik 22
4.1 Spezifizierung von Studienpopulation, verglichene Technologien, Zielgrößen und Studientypen 22
4.1.1 Studienpopulation 22
4.1.2 Technologien 22
4.1.3 Zielgrößen 22

4.1.4 Studientypen 23
4.1.5 Ein- und Ausschlusskriterien 23
4.1.5.1 Medizinische Evaluation 23
4.1.5.2 Ökonomische Evaluation 23
4.1.6 Ein- und Ausschluss von Technologien 24
4.2 Methodik der Literaturrecherche 24
4.2.1 Handsuche 24
4.2.2 Methodik der Bewertung 24
5 Ergebnisse 26
5.1 Ergebnisse der Literaturrecherche und der Erstselektion 26
5.2 Ergebnisse der Zweitselektion 26
5.3 Ergebnisse der Handsuche 27
5.4 Eingeschlossene Publikationen 27
5.5 Medizinische Evaluation 27
5.5.1 Eingeschlossene medizinische Studien 27
5.5.2 Studiendesign und Intervention 28
5.5.2.1 Becaplermin vs. Placebo bzw. Standardwundversorgung 28
5.5.2.2 Becaplermin vs. andere Therapie 32
5.5.2.3 rhEGF vs. Placebo 34
5.5.2.4 bFGF vs. Placebo 36
5.5.2.5 Dermagraft vs. Standardwundversorgung 38
5.5.2.6 Apligraf vs. Standardwundversorgung 41
5.5.3 Ein- und Ausschlusskriterien sowie Basisdaten 43
5.5.3.1 Becaplermin vs. Placebo bzw. Standardwundversorgung 43
5.5.3.2 Becaplermin vs. andere Therapie 46
5.5.3.3 rhEGF vs. Placebo 48
5.5.3.4 bFGF vs. Placebo 51
5.5.3.5 Dermagraft vs. Standardwundversorgung 53
5.5.3.6 Apligraf vs. Standardwundversorgung 56
5.5.4 Studienqualität 58
5.5.4.1 Auswahl der Studienteilnehmer 58
5.5.4.2 Zuordnung und Studienteilnahme 58
5.5.4.3 Intervention und Studienadministration 59
5.5.4.4 Outcomemessung 59
5.5.4.5 Drop-outs 59
5.5.4.6 Statistische Analyse 59
5.5.4.7 Diskussion 59
5.5.5 Ergebnisse zur Wundheilung 60
5.5.5.1 Becaplermin vs. Placebo bzw. Standardwundversorgung 60
5.5.5.2 Becaplermin vs. andere Therapie 63
5.5.5.3 rhEGF vs. Placebo 63
5.5.5.4 bFGF vs. Placebo 64
5.5.5.5 Dermagraft vs. Standardwundversorgung 66
5.5.5.6 Apligraf vs. Standardwundversorgung 67
5.5.6 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen 70
5.5.6.1 Becaplermin vs. Placebo bzw. Standardwundversorgung 70
5.5.6.2 Becaplermin vs. andere Therapie 72
5.5.6.3 rhEGF vs. Placebo 73

5.5.6.4 bFGF vs. Placebo 73
5.5.6.5 Dermagraft vs. Standardwundbehandlung 74
5.5.6.6 Apligraf vs. Standardwundbehandlung 75
5.6 Eingeschlossene Metaanalysen 76
5.6.1 Beschreibung der Metaanalysen 76
5.6.1.1 Beschreibung Smiell et al.[60] 76
5.6.1.2 Beschreibung Robson et al.[48] 77
5.7 Diskussion – medizinischer Teil 78
5.7.1 Diskussion der Methodik 78
5.7.2 Diskussion der Ergebnisse 79
5.7.2.1 Studienqualität 79
5.7.2.2 Standardwundversorgung 79
5.7.2.3 Studiendesign und -ergebnisse 80
5.8 Ökonomische Evaluation 81
5.8.1 Eingeschlossene ökonomische Studien 81
5.8.2 Studientyp und Studiencharakteristika 81
5.8.2.1 Becaplermin vs. Standardwundversorgung 81
5.8.2.2 Dermagraft vs. Standardwundversorgung 84
5.8.2.3 Apligraf vs. Standardwundversorgung 84
5.8.3 Kosten währungskonvertiert und inflationsbereinigt 86
5.8.4 Studienqualität 89
5.8.5 Ergebnisse Kosten-Effektivitäts-Analysen 92
5.8.5.1 Becaplermin vs. Standardwundversorgung 92
5.8.5.2 Dermagraft vs. Standardwundversorgung 95
5.8.5.3 Apligraf vs. Standardwundversorgung 95
5.8.6 Diskussion ökonomischer Teil 97
5.9 Ethisch-soziale und juristische Aspekte 97
5.9.1 Ergebnisse 97
5.9.2 Diskussion 97
5.10 Zusammenfassende Diskussion 98
6 Schlussfolgerung 99
7 Literaturverzeichnis 100
8 Anhang 104
8.1 Schlagworte 104
8.2 Datenbanken 104
8.3 Suchstrategie 105
8.4 Ausgeschlossene Publikationen 114
8.5 Extraktionsbögen RCT 123
8.6 Checklisten Qualität RCT 163
8.7 Checklisten Qualität ökonomische Studien 186
8.8 Tabellen IKER in Originalwährung und -jahr 203
8.9 Tabellen Sensitivitätsanalysen 205

Verzeichnisse

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation diabetischer Fußläsionen nach Wagner (nach NVL[39]) 16
Tabelle 2: Für die kutane Wundheilung wichtigste Wachstumsfaktoren und ihre Funktion (nach Becker et al.[8]) 16
Tabelle 3: Übersicht zu den beschriebenen Präparaten 19
Tabelle 4: Übersicht zu eingeschlossenen medizinischen Studien 28
Tabelle 5: Studiencharakteristika Becaplermin 0,003 %, 0,01 %, NaCMC vs. Placebo bzw. SWV 30
Tabelle 6: Übersicht zu den Interventionen Becaplermin 0,01 %, 0,003 %, NaCMC vs. Placebo bzw. SWV 31
Tabelle 7: Studiencharakteristika Becaplermin 0,01 % vs. andere Therapie 33
Tabelle 8: Übersicht zu den Interventionen Becaplermin 0,01 % vs. andere Therapie 33
Tabelle 9: Studiencharakteristika rhEGF vs. Placebo 35
Tabelle 10: Übersicht zu den Interventionen rhEGF vs. Placebo 35
Tabelle 11: Studiencharakteristika bFGF 5 µg/ml vs. PL 37
Tabelle 12: Übersicht zu den Interventionen bFGF 5 µg/ml vs. Placebo 37
Tabelle 13: Studiencharakteristika Dermagraft vs. SWV 39
Tabelle 14: Übersicht zu den Interventionen Dermagraft vs. SWV 40
Tabelle 15: Studiencharakteristika Apligraf vs. SWV 42
Tabelle 16: Übersicht zu den Interventionen Apligraf vs. SWV 42
Tabelle 17: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien Becaplermin 0,003 %, 0,01 %, NaCMC vs. Placebo bzw. SWV 44
Tabelle 18: Basisdaten Becaplermin 0,003 %, 0,01 %, NaCMC vs. PL bzw. SWV 45
Tabelle 19: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien Becaplermin vs. andere Therapie 46
Tabelle 20: Basisdaten Becaplermin vs. andere Therapie 47
Tabelle 21: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien rhEGF vs. Placebo 49
Tabelle 22: Basisdaten rhEGF vs. Placebo 50
Tabelle 23: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien bFGF vs. Placebo 51
Tabelle 24: Basisdaten bFGF vs. Placebo 52
Tabelle 25: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien Dermagraft vs. SWV 54
Tabelle 26: Basisdaten Dermagraft vs. SWV 55
Tabelle 27: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien Apligraf vs. SWV 56
Tabelle 28: Basisdaten Apligraf vs. SWV 57
Tabelle 29: Wundheilung Becaplermin 0,003 %, 0,01 %, NaCMC vs. Placebo bzw. SWV 62
Tabelle 30: Wundheilung Becaplermin 0,01 % vs. andere Therapie 64
Tabelle 31: Wundheilung rhEGF vs. Placebo 65
Tabelle 32: Wundheilung bFGF vs. Placebo 65
Tabelle 33: Wundheilung Dermagraft vs. SWV 68
Tabelle 34: Wundheilung Apligraf vs. SWV 69
Tabelle 35: UE Becaplermin 0,003 %, 0,01 %, NaCMC vs. Placebo bzw. SWV 72
Tabelle 36: UE Becaplermin 0,01 % vs. andere Therapie 73
Tabelle 37: UE rhEGF vs. Placebo 73
Tabelle 38: UE bFGF vs. Placebo 74
Tabelle 39: UE Dermagraft vs. SWV 75
Tabelle 40: UE Apligraf vs. SWV 76
Tabelle 41: Übersicht eingeschlossene Metaanalysen 76

Tabelle 42: Übersicht zu eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien 81
Tabelle 43: Studientyp Becaplermin vs. SWV 83
Tabelle 44: Studiencharakteristika Becaplermin vs. SWV 83
Tabelle 45: Studientyp Dermagraft vs. Standardwundversorgung 85
Tabelle 46: Studiencharakteristika Dermagraft vs. Standardwundversorgung 85
Tabelle 47: Studientyp Apligraf vs. SWV 85
Tabelle 48: Studiencharakteristika Apligraf vs. SWV 85
Tabelle 49: Kosten in Originalwährung und -jahr Becaplermin vs. SWV 87
Tabelle 50: Kosten währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt Becaplermin vs. SWV 87
Tabelle 51: Kosten Originalwährung und -jahr Dermagraft vs. SWV 88
Tabelle 52: Kosten währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt Dermagraft vs. SWV 88
Tabelle 53: Kosten Originalwährung und -jahr Apligraf vs. SWV 88
Tabelle 54: Kosten währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt Apligraf vs. SWV 88
Tabelle 55: Checkliste 3 zur methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien 89
Tabelle 56: Bewertung der ökonomischen Evaluationen 91
Tabelle 57: IKER währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt Becaplermin vs. SWV 94
Tabelle 58: IKER währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt Apligraf vs. SWV 96
Tabelle 59: IKER währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt Apligraf vs. SWV 96
Tabelle 60: Suchbegriffe 104
Tabelle 61: Rechercheergebnisse 105
Tabelle 62: Ausgeschlossene Publikationen 114
Tabelle 63: IKER in Originalwährung und -jahr Becaplermin vs. SWV 203
Tabelle 64: IKER in Originalwährung und -jahr Dermagraft vs. SWV 204
Tabelle 65: IKER in Originalwährung und -jahr Apligraf vs. SWV 204
Tabelle 66: Sensitivitätsanalyse: Inkrementelle Kosten (USD 1999) einer Behandlung mit Becaplermin 205
Tabelle 67: Sensitivitätsanalyse: Inkrementelle Kosten währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt einer Behandlung mit Becaplermin 205
Tabelle 68: Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse bei alternativen Annahmen 205
Tabelle 69: Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse bei alternativen Annahmen währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt 206
Tabelle 70: Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse bei alternativen Annahmen 206
Tabelle 71: Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt bei alternativen Annahmen 207
Tabelle 72: Sensitivitätsanalyse von Effekten variierender Kostenkomponenten auf Kosten (1999 Werte) und Effekte Apligraf vs. SWV 207
Tabelle 73: Sensitivitätsanalyse von Effekten variierender Kostenkomponenten auf Kosten (1999 Werte) und Effekte Apligraf vs. SWV währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt 208
Tabelle 74: Sensitivitätsanalysen: Effekte variierender Übergangswahrscheinlichkeiten auf die Differenz in Kosten (1999 Werte) und Effekte Apligraf vs. SWV[a] 209
Tabelle 75: Sensitivitätsanalysen: Effekte variierender Übergangswahrscheinlichkeiten auf die Differenz in Kosten (1999 Werte) und Effekte Apligraf vs. SWV währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt 209
Tabelle 76: Kosten-Effektivität von Becaplermin: Basisergebnis und ausgewählte Sensitivitätsanalysen 210

Tabelle 77: Kosten-Effektivität von Becaplermin: Basisergebnis und ausgewählte Sensitivitätsanalysen währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt 210
Tabelle 78: Inkrementelle Kosten per vermiedener Amputation/Resektion, Apligraf vs. SWV, klinische Studie vs. klinische Praxis 211
Tabelle 79: Inkrementelle Kosten per vermiedener Amputation/Resektion, Apligraf vs. SWV, klinische Studie vs. klinische Praxis währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt 211
Tabelle 80: Inkrementelle Kosten pro gewonnenem ulcusfreien Monat, Apligraf vs. SWV, klinische Studie vs. klinische Praxis 211
Tabelle 81: Inkrementelle Kosten pro gewonnenem ulcusfreien Monat, Apligraf vs. SWV, klinische Studie vs. klinische Praxis währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt 212

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Kaskade der Wachstumsfaktoren (nach Becker et al.[8]) 17
Abbildung 2: Flussdiagramm zur Literaturrecherche vom 15.05.2009 26
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Handsuche vom Juli 2009 27
Abbildung 4: Metaanalyse Dermagraft vs. SWV 69

Abkürzungsverzeichnis

3D	Dreidimensional
A1C	Glykosyliertes Hämoglobin
AAI	Knöchel-Arm-Index, engl.: Ankle arm index
ABI	Knöchel-Brachial-Index, engl.: Ankle brachial index
ABPI	Knöchel-Brachial-Druckindex, engl.: Ankle brachial pressure index
ADFUS	Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study
aFGF	Saurer Fibroblasten-Wachstumsfaktor, engl.: Acidic fibroblast growth factor
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM	Arzneimittel/Medikation
ANOVA	Varianzanalyse
APST (= PDWHF)	Acitvated platelet supernatant
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUD	Australischer Dollar
bFGF	Basischer Fibroblastenwachstumsfaktor, engl.: Basic fibroblast growth factor
BMI	Body-Mass-Index
BUN	Blut-Harnstoff-Stickstoff, engl.: Blood urea nitrogen
CAD	Kanadischer Dollar
CBMS	Commonwealth Medical Benefits Schedule
CCT	Kontrollierte klinische Studie, engl.: Controlled Clinical Trial
CONSORT	Consolidated Standard of Reporting Trials
CTAP	Bindegewebe aktivierendes Peptid, engl.: Connective tissue activating peptide

Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

DAF	Diabetesadaptierte Fußbettung
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DG	Dermagraft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DM	Deutsche Mark
DNE	Untersuchung der diabetischen Nervenschädigung, engl.: Diabetic neuropathy examination
DNOAP	Diabetische Neuroosteoarthropathie
DNS	Diabetic neuropathy symptom
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen, engl.: Diagnosis Related Groups
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor, engl.: Epidermal growth factor
EMEA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FF	Französischer Franc
FGF	Fibroblastenwachstumsfaktor, engl.: Fibroblast growth factor
GBP	Britisches Pfund
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM-CSF	Granulocyte makrophage colony-stimulating factor
GWC	Good wound care
HbA1c %	Anteil glykosyliertes Hämoglobin/Gesamthämoglobin
hEGF	Humaner epidermaler Wachstumsfaktor, engl.: Human epidermal growth factor
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor, engl.: Hepatocyte growth factor
HHSC	Hamilton Health Sciences Corporation for hospital services
HTA	Health Technology Assessment
IAET	International Association of Enterostomal Therapists
IGF	Insulinähnlicher Wachstumsfaktor, engl.: Insulin-like growth factor
IKER	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
Inc.	Incorporated (vergleichbar mit Aktiengesellschaft)
ITT	Intention-to-treat
IV	Integrierte Versorgung
K. A.	Keine Angabe
KEA	Kosten-Effektivitäts-Analyse
KI	Konfidenzintervall
KKP	Kaufkraftparität
m	Männlich
Mo	Monat
MTT-Test	Zytotoxizitätstest
NaCMC	Natrium-Carboxymethylcellulose
n. g.	Nicht genannt
NGABM	Nomenclature Générale des Actes Professionels de Biologie Médicale
NGAP	Nomenclature Générale des Actes Professionels

Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

NHS	National Health Service
n. s.	Nicht signifikant (statistisch)
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
NYAH	New York Heart Association
OASIS	Azelluläres Biomaterial von Submucosa des Schweinedünndarms
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBS	Pharmaceutical Benefits Schedule
PDGF	Thrombozytäre Wachstumsfaktor, engl.: Platelet-derived growth factor
PDWF	Autologe thrombozytäre Wachstumsfaktoren, engl.: Platelet-derived wound healing formula
PL	Placebo
PR	Plättchenreleasat
QoL	Lebensqualität, engl. Quality of life
RBRVS	Resourced-Based Relative Value Scale
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie, engl.: Randomized Controlled Trial
RevMan	Review Manager
RGD	Peptidsequenz Arg-Gly-Asp (Arginin, Glycin, Asparaginsäure)
rhEGF	Rekombinanter humaner epidermaler Wachstumsfaktor, engl.: Recombinant human epidermal growth factor
rhPDGF-BB	Rekombinanter humaner thrombozytärer Wachstumsfaktor-BB, engl.: Recombinant human platelet-derived growth factor-BB
rhVEGF	Rekombinanter humaner vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, engl.: Recombinant human vascular endothelial growth factor
SD	Standardabweichung
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
SGB V	Sozialgesetzbuch, fünftes Buch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWV	Standardwundversorgung
TBI	Zehenbrachialdruck-Index, engl.: Toe-Brachial-Index
TCC	Vollkontaktgips, engl.: Total contact cast
TcPO	Transkutaner Sauerstoffpartialdruck
TGF	Transformierender Wachstumsfaktor, engl.: Transforming growth factor
TR	Therapeutisches Spektrum, engl.: Therapeutic range
TRAA	Therapeutisches Spektrum (TR) bei allen Applikationen, engl.: Therapeutic range of all applications
UE	Unerwünschtes Ereignis
USD	US-amerikanischer Dollar
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, engl.: Vascular endothelial growth factor
VPT	Schwelle der Vibrationsempfindung, engl.: Vibration perception threshold

Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

w	Weiblich
Wo	Woche
WF	Wachstumsfaktor
ZBMed	Deutsche Zentralbibliothek für Medizin

Glossar

Knöchel-Arm-Index (ABI)	Index zur Abschätzung der Durchblutung.
Actovegin	Durchblutungs- und wundheilungsfördernder Wirkstoff (Dragees/Creme).
Adipositas	Fettleibigkeit.
Angiogenese	Neuentstehung (Wachstum) von Blutgefäßen.
Angiopathie	Sammelbegriff für verschiedene Gefäßerkrankungen.
Apligraf	Biologisch aktives Hautimplantat.
Arthropathie	Überbegriff für Gelenkerkrankungen.
Atherosklerose	Krankhafte Verengung von Blutgefäßen.
Body-Mass-Index (BMI)	Quotient aus Körpergewicht und Körpergröße im Quadrat kg/cm².
Brachial	Zum Arm gehörig.
Cellulite	Dellenbildung der Haut.
Charcot-Deformität	Verformung des knöchernen Fußgewebes.
Chopart-Gelenk	Kombiniertes Gelenk der Fußwurzelknochen.
Compliance	Kooperatives Patientenverhalten.
Debridement	Entfernung von abgestorbenem Gewebe.
Dermagraft	Biologisch aktives Hautimplantat.
Drainage	Die Ableitung krankhafter oder vermehrter natürlicher Körperflüssigkeiten und Gase.
Epithelialisierung	Neubildung von Epithelzellen.
Exsudat	Entzündliche Absonderungen.
Glykierung	Prozess, bei dem ohne Beteiligung von Enzymen Kohlenhydratgruppen an Proteine binden.
Hämoglobin	Gewährleistet Sauerstoff Transport in den roten Blutkörperchen.
Hämostase	Blutgerinnung.
Hyperglykämie	Erhöhter Blutzuckerwert.
Hyperkeratose	Übermäßige Verhornung der Haut.
Immunsuppression	Unterdrückung von Prozessen der Immunabwehr.
Influenza	Virusgrippe.
Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER)	Quotient aus der Differenz der Kosten und der Differenz der Nutzwerte zweier Therapien.
Integrierte Versorgung (IV)	Versorgungsform mit stärkerer Vernetzung einzelner Fachbereiche.

Fortsetzung

Kaufkraftparität (KKP)	Gleichheit von Kosten über Wechselkurse zwischen verschiedenen Währungen in zwei geographischen Räumen.
Ketonkörper	Energieersatzstoff (vom Körper unter Diät oder Hunger gebildet).
Kontraktur	Dauerhafte Verkürzung von Muskeln, Bändern, Sehnen, Faszien.
Kortikosteroide	Steroidhormone, die in der Nebenniere gebildet werden.
Kosten-Effektivitäts-Analyse (KEA)	Ökonomische Untersuchung in der die Kosten und Effekte einer Intervention im Vergleich zu einer alternativen Behandlung erhoben werden.
Kreatinin	Abbauprodukt von Kreatin (wird über Urin ausgeschieden).
Kreatinin	Abbauprodukt von Kreatin (wird über Urin ausgeschieden).
Lost-to-follow-up	Kontakt zu Proband während Studienzeitraum verloren.
Medicare	Staatlich finanzierte Krankenversicherungen (USA, Australien, Kanada).
Nekrose	Pathologischer Zelltod am lebenden Organismus.
Neuropathie	Oberbegriff für Erkrankungen des peripheren Nervensystems.
OASIS	Biologisch hergestellte extrazelluläre Matrix zur Wundversorgung.
Odds Ratio (OR)	Chancenverhältnis, statistische Maßzahl, die etwas über die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen aussagt.
Ödem	Flüssigkeitsansammlung im Gewebe (pathologisch).
Osteomyelitis	Infektiöse Entzündung des Knochenmarks.
Parese	Lähmung.
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	Störung der arteriellen Durchblutung in den Extremitäten, oftmals ausgelöst durch Atherosklerose.
Pilotstudie	Studie mit kleiner Probandenzahl zur Überprüfung einer These oder Marktreife eines Produkts.
Plantar	Fußsohlenseits, die Fußsohle betreffend.
Podologie	Nicht ärztliche Heilkunde am Fuß.
Pneumonie	Lungenentzündung.
Prävalenz	Krankheitshäufigkeit.
Proliferation	Wachstum und Vermehrung von Zellen.
Regranex	Gel mit Becaplermin (rhPDGF-BB) zur Wundversorgung.
Rezidiv	Wiederauftreten einer Krankheit.
Schwelle der Vibrationsempfindung (VPT)	Vibrationswahrnehmungsschwelle.
Sezernieren	Absondern, ausscheiden.
Squamös	Schuppig, geschuppt, schuppenförmig.
Transmetatarsal	Bereich der Mittelfußknochen.
Ulcus	Geschwür, Entzündung der Haut oder Schleimhaut mit örtlichem Substanzverlust.
Vasodilatation	Erweiterung von Blutgefäßen.
Vollkontaktgips (TCC)	Methode zur Druckentlastung unterer Extremitäten mit Ulcera.

Zusammenfassung

Einleitung

Ulcera in Folge von Diabetes mellitus sind aufgrund der zunehmenden Prävalenz der Erkrankung ein schwerwiegendes Problem mit einem großen Anteil an der weltweiten Krankheitslast. Aufgrund langer Krankenhausaufenthalte, Rehabilitation, häufig erforderlicher häuslicher Betreuung und Inanspruchnahme sozialer Dienstleistungen sind diabetische Fußkomplikationen auch teuer. Eine Therapie mit Wachstumsfaktoren könnte eine wirksame innovative Wundbehandlung zusätzlich zu einer Standardwundversorgung darstellen.

Forschungsfragen

Wie ist der Nutzen einer Therapie mit Wachstumsfaktoren allein oder in Kombination mit anderen Technologien zur Behandlung des diabetischen Fußulcus unter medizinischen, ökonomischen, sozialethischen und juristischen Aspekten zu beurteilen?

Methodik

In relevanten Datenbanken wird eine systematische Literaturrecherche nach englisch- und deutschsprachigen Publikationen seit 1990 durchgeführt. Kostenwerte werden an das Preisniveau von 2008 angepasst und in Euro umgerechnet. Die Überprüfung und Bewertung der methodischen Qualität der medizinischen und ökonomischen Studien erfolgt anhand von anerkannten methodischen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie.

Ergebnisse

Es können insgesamt 25 Studien identifiziert werden (14 randomisierte kontrollierte Studien (RCT), neun Kosten-Effektivitäts-Analysen und zwei Metaanalysen.

In den 14 RCT wird eine zur Standardwundversorgung adjunkte Therapie mit der Standardwundversorgung/Placebo oder einer extrazellulären Wundmatrix verglichen: in sechs Studien Becaplermin, in zwei Studien der rekombinante humane epidermale Wachstumsfaktor (rhEGF), in einer Studie der basische Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF) und in fünf Studien die biologisch aktiven Hautimplantate Dermagraft und Apligraf. Die Studiendauern liegen bei zwölf bis 20 Wochen. Die Studienpopulationen umfassen insgesamt von 17 bis zu 382 Patienten, im Durchschnitt 130.

Für eine Behandlung mit Becaplermin, dem Wachstumsfaktor rhEGF und mit den Hautimplantaten Dermagraft und Apligraf zeigt sich im Vergleich zu einer Standardwundversorgung allein in jeweils acht von 13 Studien ein Vorteil hinsichtlich einer vollständigen Wundheilung und der Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung mit statistisch signifikanten Unterschieden. Ein Nachweis für den Nutzen einer Behandlung mit bFGF kann nicht erbracht werden. Die Rate unerwünschter Ereignisse beträgt in vier der 14 Studien mehr als 30 % je Studienarm, ist jedoch zwischen den Studiengruppen nicht unterschiedlich. Die methodische Qualität der Studien ist mit deutlichen Mängeln behaftet.

Becaplermin kann als kosteneffektiv betrachtet werden. Divergierende Kostengrundlagen und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relationen lassen eine eindeutige Aussage zu Dermagraft und Apligraf nicht zu.

Diskussion

Unterschiede in der Standardwundversorgung erschweren den Vergleich der Studienergebnisse miteinander. Vor dem Hintergrund kleiner bis sehr kleiner Studienpopulationen und einer mit deutlichen Mängeln behafteten methodischen Qualität der Studien mit hohem Verzerrungspotential sind die Ergebnisse zur Effektivität und Kosten-Effektivität nur eingeschränkt aussagekräftig. Die Studiendauern und weitere Follow-up-Phasen sind für eine Überprüfung der Nachhaltigkeit der Interventionen und Beobachtung von Ulcusrezidiven oder unerwünschten Ereignisse infolge der Behandlung wie z. B. der Entwicklung maligner Tumoren zu kurz.

Schlussfolgerung/Empfehlungen

Hinweise auf den Vorteil einer adjunkten Therapie mit Wachstumsfaktoren bei diabetischen Ulcera für eine vollständige Wundheilung und die Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung sind gegeben. Zusätzliche methodisch hochwertige Studien mit adäquaten Fallzahlen und ausreichend langen Nachbeobachtungsphasen sind notwendig, in denen neben klinisch relevanten Zielgrößen auch weitere patientenrelevante Parameter wie z. B. die gesundheitsbezogene Lebensqualität, Akzeptanz und Toleranz der Behandlung untersucht werden.

Abstract

Introduction

Ulcers as a result of diabetes mellitus are a serious problem with an enormous impact on the overall global disease burden due to the increasing prevalence of diabetes. Because of long hospital stays, rehabilitation, often required home care and the use of social services diabetic foot complications are costly. Therapy with growth factors could be an effective and innovative add-on to standard wound care.

Research questions

What is the benefit of therapies with growth factors alone or in combination with other technologies in the treatment of diabetic foot ulcer assessed regarding medical, economical, social, ethical and juridical aspects?

Methods

We systematically searched relevant databases limited to English and German language and publications since 1990. Cost values were adjusted to the price level of 2008 and converted into Euro. A review and an assessment of the quality of publications were conducted following approved methodical standards conforming to evidence-based medicine and health economics.

Results

We identified 25 studies (14 randomized controlled trials (RCT), nine cost-effectiveness analyses, two meta-analyses).

The RCT compared an add-on therapy to standard wound care with standard wound care/placebo alone or extracellular wound matrix: in six studies becaplermin, in two rhEGF, in one bFGF, and in five studies the metabolically active skin grafts Dermagraft and Apligraf.

The study duration ranged from twelve to 20 weeks and the study population included between 17 to 382 patients, average 130 patients.

The treatment with becaplermin, rhEGF and skin implants Dermagraft and Apligraf showed in eight out of 13 studies an advantage concerning complete wound closure and the time to complete wound healing. Evidence for a benefit of treatment with bFGF could not be found. In four out of 14 studies the proportion of adverse events was 30 % per study group with no difference between the treatment groups. The methodological quality of the studies was affected by significant deficiencies.

The results showed becaplermin being cost-effective whereas no obvious statement can be made regarding Dermagraft and Apligraf because of diverging cost bases and incremental cost-effectiveness ratios.

Discussion

Differences in standard wound care are complicating the comparison of study results. Taking into consideration the small to very small sample sizes and other methodological flaws with high potential of bias, the validity of the results with regard to effectiveness and cost-effectiveness has to be considered limited. The duration of treatment and follow-up examinations is not long enough to assess the sustainability of the intervention and the surveillance of ulcer recurrences or treatment related adverse events like the development of malignancy.

Conclusions

There are indications of an advantage for the add-on therapy with growth factors in diabetic foot ulcers concerning complete wound closure and the time to complete wound healing. Further more studies of high methodological quality with adequate sample sizes and sufficient follow-up periods are necessary also investigating patient-relevant parameters like the health-related quality of life, the acceptance and tolerance of the intervention in addition to clinical outcomes.

Kurzfassung

Einleitung

Chronische Wunden stellen ein schwerwiegendes medizinisches und gesellschaftliches Problem dar. Für die Medizin und Pflege besteht die Herausforderung in der Versorgung der Patienten, die über Monate und zum Teil auch Jahre behandelt werden müssen, was hohe volkswirtschaftliche Kosten nach sich zieht.

Für die Patienten bedeuten chronische Wunden durch Schmerzen und Immobilität eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität. Im Weiteren kann das auch zu sozialer Isolation und finanziellen Problemen führen.

Das Wundmanagement stellt aufgrund dieser psychosozialen Belastung und dem Auftreten heterogener Begleiterkrankungen eine große Herausforderung für das Gesundheitswesen eines Landes dar. Neben der medizinischen Versorgung durch verschiedene Fachärzte spielt die häusliche Pflege der Patienten eine zentrale Rolle.

Eine Wundform ist das diabetische Fußulcus, das aufgrund der zunehmenden Prävalenz der Erkrankung ein schwerwiegendes Problem mit einem großen Anteil an der weltweiten Krankheitslast ist. 2 bis 10 % aller Menschen mit Diabetes mellitus leiden an einem Fußulcus und die Neuerkrankungsrate liegt jährlich bei 2,2 bis 5,9 %. Aufgrund langer Krankenhausaufenthalte, Rehabilitation, häufig erforderlicher häuslicher Betreuung und Inanspruchnahme sozialer Dienstleistungen sind diabetische Fußkomplikationen auch teuer.

Eine Therapie mit Wachstumsfaktoren könnte eine wirksame innovative Wundbehandlung zusätzlich zu einer Standardwundversorgung darstellen.

In Deutschland zugelassen ist der Wirkstoff Becaplermin, der unter dem Handelsnamen Regranex vertrieben wird, und durch opportunistische Verkäufe ist auch eine Therapie mit dem biologisch aktiven Hautimplantat Apligraf möglich.

Forschungsfragen

Medizinische Forschungsfragen

- Wie wirksam und sicher ist der Einsatz von Wachstumsfaktoren allein zur Behandlung des diabetischen Fußulcus im Vergleich zu anderen Technologien?
- Wie wirksam und sicher ist der Einsatz von Wachstumsfaktoren in Kombination mit anderen Technologien zur Behandlung des diabetischen Fußulcus im Vergleich zu anderen Technologien?

Ökonomische Forschungsfragen

- Wie ist die Kosten-Effektivität von Wachstumsfaktoren allein zur Behandlung des diabetischen Fußulcus im Vergleich zu anderen Technologien?
- Wie ist die Kosten-Effektivität von Wachstumsfaktoren in Kombination mit anderen Technologien zur Behandlung des diabetischen Fußulcus im Vergleich zu anderen Technologien?

Ethisch-soziale und juristische Forschungsfragen

Welche ethisch-sozialen und juristischen Aspekte fließen in die Bewertung einer Behandlung des diabetischen Fußulcus mit Wachstumsfaktoren ein?

Methodik

In den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, AMED, BIOSIS Previews, MEDIKAT, Cochrane Library – Central, gms, SOMED, CAB Abstracts+CAB, ISTPB+ISTP/ISSHP, ETHMED, GLOBAL Health, Deutsches Ärzteblatt, EMBASE Alert, SciSearch, CCMed, Social SciSearch, Karger-Verlagsdatenbank, Kluwer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank PrePrint, Thieme-Verlagsdatenbank, Derwent Drug File, IPA, gms Meetings, DIQ-Literatur, HECLINET, Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte, Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint, Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank wird eine systematische Literaturrecherche nach englisch- und deutschsprachigen

Publikationen seit 1990 durchgeführt. Speziell nach HTA-Berichten (HTA = Health Technology Assessment), systematischen Reviews und gesundheitsökonomischen Evaluationen wird in den Datenbanken der Cochrane-Library CDSR, NHS-CRD-DARE, der International Agency for Health Technology Assessment NHS-CRD-HTA, des National Health Service in Großbritannien NHSEED und der HTA-Datenbank der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment) gesucht.

Die identifizierte Literatur wird von zwei unabhängigen Gutachtern hinsichtlich der Thematik und der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Eingeschlossen werden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Therapien mit Wachstumsfaktoren bei Patienten mit diabetischen Ulcera. Zur Beantwortung der ökonomischen Fragestellungen werden vollständige ökonomische Evaluationen herangezogen. Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse der internationalen Studien werden die Kostenwerte an das Preisniveau von 2008 angepasst und in Euro umgerechnet. Die Überprüfung und Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen medizinischen und ökonomischen Studien erfolgt anhand von anerkannten methodischen Standards der evidenzbasierten Medizin.

Ergebnisse

Es können insgesamt 25 Studien identifiziert werden, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Darunter fallen 14 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zur medizinischen Evaluation, neun Kosten-Effektivitäts-Analysen zur ökonomischen Evaluation und zwei Metaanalysen.

In fünf der 14 RCT wird eine zur Standardwundversorgung adjunkte Therapie durch den Wirkstoff Becaplermin in verschiedenen Konzentrationen mit einer Standardwundversorgung verglichen. In einer Studie wird der Vergleich einer Konzentration Becaplermin mit einer extrazellulären Wundmatrix untersucht und in zwei Studien der Wirkstoff rhEGF in verschiedenen Konzentrationen mit Placebo. Das Wachstumsfaktoren sezernierende Hautimplantat Dermagraft und eine Standardwundversorgung werden in vier Studien mit einer Standardwundversorgung verglichen sowie in einer weiteren Studie das Wachstumsfaktoren sezernierende Hautimplantat Apligraf und eine Standardwundversorgung mit einer Standardwundversorgung allein. Die Studiendauer liegt bei zwölf bis 20 Wochen. Die Studienpopulationen umfassen insgesamt von 17 bis zu 382 Patienten, durchschnittlich 130, im Median 90 Patienten.

Für den Vergleich von Becaplermin mit einer Standardwundversorgung zeigt sich hinsichtlich des Anteils von Patienten mit einer vollständigen Wundheilung ein Vorteil mit statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Becaplermin, mit einer größeren Evidenz durch mehr Studien für die Konzentration von 0,01 % als für die Konzentration 0,003 %. Auch die Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung ist für Patienten mit einer Becaplerminbehandlung mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied deutlich kürzer. Im Vergleich von Becaplermin mit der Wundmatrix OASIS zeigte sich im Anteil von Patienten mit einer vollständigen Wundheilung und der Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung ein Trend zum Nachteil von Becaplermin, der allerdings keine statistische Signifikanz erreichte.

Die Behandlung mit dem rekombinanten humanen epidermalen Wachstumsfaktor (rhEGF) in den Konzentrationen von 0,04 % und 0,015 % bewirkt im Vergleich zu einer Standardwundversorgung eine kürzere Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung, und in der Konzentration von 0,015 % zeigt die Therapie auch Vorteile hinsichtlich des Anteils von Patienten mit einer vollständigen Wundheilung, alle Gruppenunterschiede sind statistisch signifikant. Ein Nachweis für den Nutzen einer Behandlung mit dem Wachstumsfaktor bFGF kann nicht erbracht werden.

Eine ein Mal wöchentliche Applikation des biologisch aktiven Hautimplantats Dermagraft über acht Wochen ist im Vergleich zu einer Standardwundversorgung sowohl hinsichtlich des Anteils von Patienten mit einer vollständigen Wundheilung als auch in der Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung vorteilhaft mit statistisch signifikanten Gruppenunterschieden. Letztere können für die Therapie mit dem biologisch aktiven Hautimplantat Apligraf verglichen mit einer Standardwundversorgung nur in Bezug auf den Anteil von Patienten mit einer vollständigen Wundheilung und zugunsten des Implantats festgestellt werden. Die Rate unerwünschter Ereignisse beträgt in vier der 14 Studien mehr als 30 % je Studienarm, ist jedoch zwischen den Studiengruppen nicht unterschiedlich. Die methodische Qualität der Studien ist mit deutlichen Mängeln durch fehlende Verblindung, unklare Angaben zum Concealment und fehlende Beschreibung des Randomisierungsverfahrens und der Intention-to-treat- (ITT)-Methode behaftet.

Die Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analysen der neun gesundheitsökonomischen Evaluationen zeigen, dass Becaplermin als kosteneffektiv angesehen werden kann und dass divergierende Kostengrundlagen und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relationen eine eindeutige Aussage zu Dermagraft und Apligraf unmöglich machen. Je nach Publikation ist bei beiden Präparaten entweder von einer Kosten-Effektivität auszugehen oder von einer für den Entscheidungsträger problematischen Relation.

Unter bestimmten Voraussetzungen ist Becaplermin in Deutschland erstattungsfähig. In seiner Arzneimittelrichtlinie legt der Gemeinsame Bundesausschuss fest, dass die Verwendung von Becaplermin nur zweckmäßig ist, „wenn die Therapie diabetischer, neuropathischer Ulcera mit intensiver adäquater Wundbehandlung einschließlich ständiger Druckentlastung erfolglos geblieben ist." Becaplermin ist damit nur dann Therapie der Wahl, wenn andere Verfahren fehlgeschlagen sind. Apligraf ist nur in der Schweiz und den USA zugelassen, doch es gibt über opportunistische Verkäufe nach Deutschland einen Zugang zu der Therapie.

Diskussion

Vor dem Hintergrund der überwiegend kleinen bis sehr kleinen Studienpopulationen und einer mangelhaften methodischen Qualität der Studien mit hohem Verzerrungspotential sind die Ergebnisse nur eingeschränkt aussagekräftig.

Darüber hinaus erschweren Unterschiede in der Standardwundversorgung, durch verschiedene chirurgische Verfahren, unterschiedliche Häufigkeiten erneut erfolgender Debridements während des Studienverlaufs und die jeweilige Erfahrung der behandelnden Ärzte mit schwer heilenden Wunden die Vergleichbarkeit der Studien miteinander. Weitere Variationen liegen in unterschiedlichen Methoden zur Druckentlastung, zur Wundversorgung und Strenge der Infektionskontrolle zwischen Kliniken, Ärzten und Pflegepersonal.

Die Studiendauern von maximal 20 Wochen und weiteren Follow-up-Phasen in nur vier Studien sind für eine Überprüfung der Nachhaltigkeit der Interventionen und Beobachtung von Ulcusrezidiven oder unerwünschten Ereignisse infolge der Behandlung wie z. B. Entwicklung maligner Tumoren zu kurz.

Trotz dieser geringen Studiendauern erweist sich eine Behandlung mit Becaplermin in den Modellierungen durchgehend als kosteneffektiv mit entweder geringen zusätzlichen Kosten je Effektmaß oder sogar Kostenersparnissen. Zur Kosten-Effektivität einer Behandlung mit Dermagraft lassen sich aufgrund der vorliegenden Publikationen sehr schwer Aussagen treffen, denn schon die Angaben aus den beiden Publikationen für die zugrunde gelegten Kosten für ein Stück Dermagraft differieren. Auch eine klare Aussage über die Kosten-Effektivität von Apligraf ist nicht zu machen, denn die Ergebnisse der beiden Studien sind widersprüchlich.

Schlussfolgerung/Empfehlungen

Hinweise auf den Vorteil einer adjunkten Therapie mit Wachstumsfaktoren bei diabetischen Ulcera für eine vollständige Wundheilung und die Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung sind gegeben.

Die Prävention und Behandlung diabetischer Ulcera ist äußerst komplex. Viele Faktoren tragen zu ihrer Entwicklung bei und müssen bei der Wahl der Behandlung berücksichtigt werden.

Für Kliniker, die diese Wahl treffen müssen, ist die aktuelle Evidenzlage nicht zufriedenstellend, denn allein schon die Empfehlungen, was eine Standardwundversorgung umfassen sollte, differieren. Für alternative Wundbehandlungsmethoden ist die Evidenzlage für Empfehlungen noch schwächer.

Methodisch hochwertige Studien zur Behandlung diabetischer Ulcera mit Wachstumsfaktoren allein oder in Kombination mit anderen Technologien mit adäquaten Fallzahlen sind infolgedessen notwendig, denn angesichts des demographischen Wandels und der wachsenden Prävalenz von an Diabetes mellitus Erkrankten wird auch die Prävalenz diabetischer Ulcera steigen.

Zusätzlich zur Beobachtung klinisch relevanter Zielgrößen sollten in zukünftigen Studien die patientenrelevanten Parameter gesundheitsbezogene Lebensqualität, Akzeptanz, Zufriedenheit, Compliance und Toleranz der Behandlung untersucht werden, sowie auch weitere Stratifizierungen der Studienpopulationen vorgenommen werden wie beispielsweise eine nach Diabetestyp oder Ulcuslokalisation getrennte Untersuchung.

Summary

Introduction

Chronic wounds represent a serious medical and societal problem. The challenge for medicine and nursing is an adequate care of patients who must be treated for months and partly for years resulting in economic high costs.

Chronic wounds lead to a substantial reduction in quality of life caused by pain and immobility. Social isolation and financial problems may be further consequences.

Due to these psychosocial impacts and often occurring heterogeneous comorbidity wound management is a great challenge for all health care systems. In addition to the medical care provided by several specialists, home care for the patients plays a central role.

One type of chronic wound is diabetic foot ulcer, being a serious problem with an enormous impact in the overall global disease burden due to the increasing prevalence of the disease. 2 to 10 % of patients with diabetes mellitus suffer from foot ulcers with an annual incidence of 2.2 to 5.9 %. Because of long hospital stays, rehabilitation, often required home care and the use of social services diabetic foot complications are costly. Therapy with growth factors could be an effective and innovative add on to standard wound care.

In Germany the active substance becaplermin is approved and sold under the product name Regranex; due to opportunistic sales a treatment with the metabolically active skin graft Apligraf is also possible.

Research questions

Medical research questions

- How effective and safe is the application of growth factors alone for the treatment of diabetic foot ulcers compared to other technologies?
- How effective and safe is the application of growth factors in combination with other technologies for the treatment of diabetic foot ulcers compared to other technologies?

Economic research questions

- What is the cost-effectiveness of growth factors alone for the treatment of diabetic foot ulcers compared to other technologies?
- What is the cost-effectiveness of growth factors in combination with other technologies for the treatment of diabetic foot ulcers compared to other technologies?

Ethical, social and juridical research questions

Which ethical, social and juridical issues are important for the assessment of diabetic foot ulcer treatment with growth factors?

Methods

A systematic literature search for publications in English and German language since 1990 is conducted using the databases MEDLINE, EMBASE, AMED, BIOSIS Previews, MEDIKAT, Cochrane Library – Central, gms, SOMED, CAB Abstracts+CAB, ISTPB+ISTP/ISSHP, ETHMED, GLOBAL Health, Deutsches Ärzteblatt, EMBASE Alert, SciSearch, CCMed, Social SciSearch, Karger-Verlagsdatenbank, Kluwer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank PrePrint, Thieme-Verlagsdatenbank, Derwent Drug File, IPA, gms Meetings, DIQ-Literatur, HECLINET, Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte, Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint, Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank. Especially HTA-reports, systematic reviews and health economic evaluations are searched in the databases Cochrane-Library CDSR, NHS-CRD-DARE, the International Agency for Health Technology Assessment NHS-CRD-HTA, the National Health Service in Great Britain NHSEED and the HTA-database of the German Agency for Health Technology Assessment (DAHTA). Two reviewers independently check the identified literature regarding subject and predefined inclusion and exclusion

criteria. Studies about the safety and efficacy of therapies with growth factors for diabetic foot ulcers are included. While using full economic evaluations for answering the economic questions cost values are adjusted to the price level of 2008 and converted into Euro to establish comparability between the international studies. A review and an assessment of the quality of publications are following methods conforming to widely accepted standards for evidence-based medicine and health economics.

Results

We identified 25 studies fulfilling the inclusion criteria, in detail 14 randomized controlled trials (RCT) covering medical evaluations, nine cost-effectiveness analyses and two meta-analyses.

Six RCT compared standard wound care plus becaplermin with standard wound care alone or extracellular wound matrix, two RCT compared recombinant human epidermal growth factor rhEGF with placebo, one study compared basic fibroblast growth factor bFGF with placebo, four studies compared the metabolically active skin graft Dermagraft and standard wound care with standard wound care alone and one study compared the metabolically active skin graft Apligraf and standard wound care with standard wound care alone. Study durations range from twelve to 20 weeks and the study populations included between 17 to 382 patients, with an average of 130 patients, median 90 patients.

The treatment with becaplermin compared to placebo showed an advantage concerning the proportion of patients with complete wound healing with statistically significant differences and with a greater amount of evidence (higher number of studies) for the concentration of 0.01 % than 0.003 %. Even the time to complete wound healing is clearly shorter for patients with becaplermin treatment with statistically significant group differences.

In the comparison of becaplermin with the extracellular wound matrix OASIS a trend to the detriment of becaplermin could be identified regarding the proportion of patients with complete wound closure and the time to complete wound closure which do not show statistical significance.

The treatment with rhEGF in the concentrations of 0.04 % and 0.015 % compared to standard wound care resulted in a shorter time to complete wound closure after rhEGF treatment, and rhEGF in the concentration of 0.015 % showed advantages concerning the proportion of patients with complete wound closure; all group differences were statistically significant.

There was no benefit for the treatment with bFGF.

The application of Dermagraft once a week for eight weeks compared to standard wound care alone showed an advantage in the proportion of patients with complete wound closure and also in the time to complete wound closure with statistically significant group differences. For the application of Apligraf compared to standard wound care only regarding the proportion of patients with complete wound closure an advantage in favour of Apligraf could be identified.

In four out of 14 studies the proportion of adverse events was 30 % per study group with no difference between the treatment groups. The methodological quality of the studies was affected by significant deficiencies: partly not blinded study conduction, missing information about a concealed treatment allocation and unclear or missing descriptions of the randomization method and intention-to-treat analysis.

The results of the cost-effectiveness analyses of all health economic evaluations showed becaplermin being cost-effective, whereas no obvious statement can be made regarding Dermagraft and Apligraf because of inconsistent cost bases and incremental cost-effectiveness ratios. Depending on the publication both products are either cost effective or not, causing difficulties for decision makers.

No publications for the assessment of social, ethical or juridical issues could be found.

Under certain conditions treatment with becaplermin in Germany is refundable. The German Federal Joint Committee defines in its medicine directive, that the application of becaplermin is only indicated “if the treatment of diabetic neuropathic ulcers with intense and adequate wound care including total pressure relief was not successful.” Therefore becaplermin is only second line therapy. Apligraf is approved in Switzerland and the USA but due to opportunistic sales the access to treatment is also possible in Germany.

Discussion

Taking into consideration the small to very small sample sizes and other methodological flaws with high potential of bias the validity of the results with regard to effectiveness and cost-effectiveness has to be considered limited.

Furthermore, the comparability of the studies is negatively affected by differences in standard wound care, various surgical procedures, different frequencies of debridements during the study course and the individual experience of the investigators with difficult to heal wounds. Additional variability can be attributed to different methods for pressure relief, wound care and strictness of infection control between hospitals, clinicians and nursing staff.

The duration of studies with a maximum of 20 weeks and follow-up periods in only four of the included studies is not long enough to assess the sustainability of the intervention and the surveillance of ulcer recurrences or possible treatment related adverse events like development of malignancy.

Despite the short study durations the modelings continuously showed treatment with becaplermin being cost-effective with either small additional costs per effect measure or even cost savings. Based on the present publications statements concerning the cost-effectiveness of Dermagraft are difficult to derive because the two publications show different costs per piece. The cost-effectiveness of Apligraf is equally vague given the contradictory results of the two studies.

Conclusions

There are indications of an advantage for the add-on therapy with growth factors in diabetic foot ulcers concerning complete wound closure and the time to complete wound healing. Prevention and treatment of diabetic foot ulcers is extremely complicated. Many factors are important for the development of diabetic foot ulcers and all of them have to be considered. The current available evidence is not satisfying for clinicians who are forced to make a choice. Even in recommendations for standard wound care there are variations. The existing evidence concerning alternative therapies is still weaker.

Hence, further studies about the treatment of diabetic foot ulcers with growth factors alone or in combination with other technologies of high methodological quality with adequate sample sizes are necessary, especially regarding the demographic change and the growing prevalence of diabetes mellitus leading to higher prevalence rates of diabetic foot ulcers.

In addition to the investigation of clinical outcomes future studies should also examine the patient-relevant parameters quality of life, satisfaction, acceptance, tolerance of and compliance with treatment. Moreover, stratifications of study populations concerning type of diabetes or ulcer location should be undertaken.

Hauptdokument

1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Ziel der Gesundheitspolitik ist es, die Gesundheit der Bürger zu erhalten, zu fördern und im Krankheitsfall wiederherzustellen. Das Gesundheitswesen auf einem qualitativ hohen Stand und gleichzeitig finanzierbar zu halten, ist die Herausforderung, vor der die Gesundheitspolitik heute steht und auch in Zukunft stehen wird. Die gesetzlichen Regelungen des Sozialgesetzbuchs, Fünftes Buch (SGB V), des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes und die damit verbundene Einführung der Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V erfordern die Berücksichtigung der Kosten einer Behandlung für Entscheidungen im Gesundheitssystem.

Als Basis für solche Entscheidungen zielt ein Health Technology Assessment (HTA) auf eine umfassende Bewertung einer Technologie, wobei darunter nicht nur medizinische Techniken im engeren Sinn, sondern vielmehr komplexe Verfahren der Gesundheitsversorgung verstanden werden.

Im vorliegenden HTA-Bericht wird die derzeit verfügbare Evidenz zur Bedeutung von Wachstumsfaktoren für die Behandlung von chronischen Wunden am Beispiel des diabetischen Fußulcus im Auftrag des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) geprüft.

Chronische Wunden stellen ein schwerwiegendes medizinisches und gesellschaftliches Problem dar. Für die Medizin und Pflege besteht die Herausforderung in der Versorgung der Patienten, die über Monate und zum Teil auch Jahre behandelt werden müssen, was hohe volkswirtschaftliche Kosten nach sich zieht.

Für die Patienten bedeuten chronische Wunden durch Schmerzen und Immobilität eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität. Im Weiteren können sie zu sozialer Isolation und finanziellen Problemen führen.

Nach unterschiedlichen Schätzungen leiden in Deutschland zwischen drei und fünf Millionen Menschen unter schlecht bzw. nicht heilenden Wunden[11].

Die häusliche Pflege spielt neben der medizinischen Versorgung durch verschiedene Fachärzte bei chronischen Wunden eine zentrale Rolle[27]. So wurden von Laible et al. im Rahmen einer Studie für das Bundesland Nordrhein-Westfalen im Jahr 2002 16 Millionen Euro Personalkosten für den häuslichen Verbandwechsel ohne die eigentlichen Materialkosten kalkuliert[29].

Das Wundmanagement stellt aufgrund der oben beschriebenen psychosozialen Belastung und dem Auftreten heterogener Begleiterkrankungen eine große Herausforderung für das Gesundheitswesen eines Landes dar.

Der Versorgungsprozess von Patienten mit chronischen Wunden ist von Multiprofessionalität und hoher Interdisziplinarität geprägt[7]. Aus diesem Grund eignen sich verschiedene Formen der Integrierten Versorgung (IV), die durch die Schaffung eines enger verzahnten organisatorischen Umfelds die Grenze zwischen ambulantem und stationärem Sektor aufheben sollen, zur Therapie von Patienten mit chronischen Wunden. Durch den Aufbau von (regionalen) Versorgungsnetzwerken können Haus- und Fachärzte, Pflegeeinrichtungen und ambulante Pflegedienste enger zusammenarbeiten. Die Kontinuität der Behandlung kann hierdurch besser gewährleistet und Kommunikations- sowie Koordinationsdefizite an den Schnittstellen können abgebaut werden. Wirtschaftlich positive Folgen sind die Vermeidung unnötiger Leistungswiederholungen und die Beschränkung der kostspieligen stationären Versorgung auf das medizinisch notwendige Maß innerhalb einer bestimmten Zeitspanne.

Vor dem Hintergrund der Krankheitslast durch chronische Wunden ist es wichtig, den aktuellen Wissensstand zur Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit alternativer Therapien zur Standardwundversorgung zu überprüfen. Am Beispiel des diabetischen Fußulcus wird der Einsatz von Wachstumsfaktoren und der Kombinationen anderer Technologien mit Wachstumsfaktoren untersucht. Angesichts der sich verändernden Altersstruktur der Bevölkerung und der zunehmenden Prävalenz der Erkrankung Diabetes mellitus ist zu erwarten, dass die Anzahl der Spätkomplikationen infolge der Erkrankung in der Zukunft deutlich steigen werden. Ziel des vorliegenden HTA ist die Beurteilung der medizinischen Wirksamkeit und der Kosten-Effektivität von Wachstumsfaktoren zur Behandlung diabetischer Fußulcera. Der Stand der Forschung soll dargestellt und weiterer Forschungsbedarf ermittelt werden.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Medizinischer Hintergrund

2.1.1 Chronische Wunden

Als chronische Wunden sind Defekte der Haut definiert, bei denen kein normaler, ordnungsgemäßer und zeitgerechter Ablauf der Reparatur stattfindet oder bei denen der Reparaturprozess ohne Wiederherstellung anatomischer und funktioneller Ergebnisse abläuft[30].

Chronische Wunden im Allgemeinen stellen sowohl ein medizinisches als auch ein gesundheitsökonomisches Problem dar. Insbesondere den drei nachfolgenden chronischen Wundformen kommt aufgrund ihres häufigen Auftretens eine besondere Bedeutung zu: Ulcus cruris venosum (venös bedingtes Geschwür am Unterschenkel), Dekubitalulcus (Wundliegegeschwür) und das diabetische Fußulcus (Geschwür am Fuß infolge eines Diabetes mellitus). Die Wundform Ulcus cruris arteriosum (arteriell bedingtes Geschwür am Unterschenkel) ist als Folgeerkrankung und im Hinblick auf die hohen Prävalenzraten der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) ebenfalls bedeutsam.

2.1.1.1 Ulcus cruris venosum

Die Prävalenz des Ulcus cruris venosum muss in Abhängigkeit des zugrunde gelegten Kollektivs, insbesondere in Abhängigkeit vom Alter der Population gesehen werden. Ab dem 80. Lebensjahr liegt die Prävalenz je nach Studie zwischen 0,87 % und 3,38 %[74].

Das Ulcus cruris venosum stellt mit 60 % bis 80 % der chronischen Ulcerationen die häufigste Ursache der nicht spontan abheilenden Wunden dar (arterielle Ulcerationen 10 bis 30 %, gemischt arteriovenöse Ulcerationen 10 bis 20 %)[59].

2.1.1.2 Dekubitalulcus

Für das Dekubitalulcus konnte in Studien in Großbritannien und den USA eine Prävalenz von 6,6 bis 10,1 % in Krankenhäusern nachgewiesen werden[71]. In Deutschland sind Expertenschätzungen mit 10 % in Krankenhäusern vorherrschend; die Prävalenz in geriatrischen Kliniken und Altenheimen wird auf 30 % geschätzt[31]. Für Pflegebedürftige in häuslicher Umgebung wird von einer Prävalenz in Höhe von 20 % ausgegangen[31]. Genaue Prävalenzdaten liegen für Deutschland nicht vor, berichtete Daten sind sehr schwankend und beruhen auf Hochrechnungen bzw. Schätzwerten[31].

Unter Berücksichtigung einer Verlängerung der Krankenhausverweildauer aufgrund von Dekubitalulcera werden Summen zwischen 750.000 und 2 Milliarden Euro angenommen. Lubatsch, Leffmann et al. gehen davon aus, dass mindestens die Hälfte dieser Kosten durch standardisierte Prophylaxemaßnahmen und verbesserte Therapien allein durch Reduktion der Dekubitalulcera dritten und vierten Grades eingespart werden können[34, 31].

2.1.1.3 Diabetisches Fußulcus

Diabetische Fußulcera sind ein schwerwiegendes Problem für das Gesundheitswesen. Komplikationen bei Fußulcera sind der hauptsächliche Grund für Krankenhauseinweisungen und Amputationen bei Patienten mit Diabetes mellitus[65]. 2 bis 10 % aller Menschen mit Diabetes mellitus leiden an einem Fußulcus, und die Neuerkrankungsrate liegt jährlich bei 2,2 bis 5,9 %[37]. Insgesamt werden in Deutschland jährlich ca. 60.000 Amputationen vorgenommen, wodurch Deutschland im europaweiten Vergleich im oberen Bereich liegt. Etwa 70 % aller Amputationen werden bei Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt[37]. Schätzungen zufolge ist für Deutschland von jährlich ca. 31.000 Personen mit einer erstmaligen Fußamputation (ohne Mehrfach- und Reoperationen) auszugehen, von denen etwa 8.000 nicht diabetische und 23.000 Diabetespatienten sind[50].

Bei Amputationen ist zwischen der Minoramputation, kleine Amputation bis unterhalb der Knöchelregion (einschließlich Amputationen entlang des Chopart-Gelenks) und der Majoramputation, Amputation oberhalb der Knöchelregion, zu unterscheiden. Des Weiteren existiert der auf den deutschen Sprachraum begrenzte Sammelbegriff „Grenzzonenamputation“ für die Kombination aus Minoramputation in der Grenze zum vitalen Gewebe, Nekrosektomie oder Debridement[39].

Aufgrund langer Krankenhausaufenthalte, Rehabilitation, häufig erforderlicher häuslicher Betreuung und Inanspruchnahme sozialer Dienstleistungen sind diabetische Fußkomplikationen teuer[51]. Nach US-amerikanischen Schätzungen, die nicht ohne weiteres auf das deutsche Gesundheitssystem übertragen werden können, kostet eine Primärheilung eines Ulcus am Fuß (Heilung ohne Amputation) 7.000 bis 10.000 US-Dollar (USD), und die Kosten für die Behandlung über einen Zeitraum von zwei Jahren liegen bei etwa 28.000 USD je Ulcus[51].

Da der Diabetes mellitus und Amputationen vor allem im höheren Lebensalter auftreten, ist angesichts des demographischen Wandels davon auszugehen, dass sich die Zahl der Amputationen der unteren Extremität erhöhen wird[50].

Ursache für die Entstehung von Fußläsionen bei Patienten mit Diabetes mellitus ist ein multifaktorielles Geschehen. Insbesondere werden die Fußkomplikationen durch Schädigungen der Gefäße (Angiopathie) und der Nerven (Neuropathie) verursacht, wobei auch gemischte Formen auftreten, sogenannte angioneuropathische Läsionen. Ein Hauptrisikofaktor ist der Diabetes selbst, insbesondere eine lange Erkrankungsdauer, ein komplizierter Verlauf und/oder eine ungenügende Stoffwechseleinstellung. Weitere Hauptrisikofaktoren für diabetesassoziierte Ulcera sind das Vorliegen einer sensorischen, motorischen oder autonomen Neuropathie, das Vorliegen einer arteriellen Verschlusskrankheit und deren Folgeerkrankungen wie z. B. Niereninsuffizienz oder Schlaganfall und das Alter der Patienten. Andere Risikofaktoren sind beispielhaft eine Adipositas Grad zwei mit einem Body-Mass-Index (BMI) größer oder gleich 35, eine Arthropathie der Hüfte, des Knies oder des oberen Sprunggelenks oder ein Gelenkimplantat mit Funktionsbeeinträchtigung oder Kontraktur, eine eingeschränkte Gelenkmobilität (s. u.), (erhebliche) Visuseinschränkung, Hornhautschwielen, Immunsuppression, mangelnde oder falsche Fußpflege, motorische Funktionseinschränkung oder Parese eines oder beider Beine, psychosoziale Faktoren, Seheinschränkungen, Suchtkrankheiten, ungeeignetes Schuhwerk und vorangegangene Amputationen[39].

Eine sensorische Neuropathie ist eine Schädigung der Fußnerven, die dazu führt, dass tatsächliche Schmerzen und Temperatur eingeschränkt oder gar nicht mehr wahrgenommen werden. Infolgedessen ist das Verletzungsrisiko erhöht, und Verletzungen werden oft sehr spät oder gar nicht bemerkt.

Die motorische Neuropathie führt aufgrund der Nervenschädigung zu einer Deformierung der kleinen Fußmuskeln mit einer möglichen Verformung des ganzen Fußes. Der Abrollvorgang ist gestört, Hammerzehen bilden sich aus, und es kommt zu einer Überstreckung des ganzen Fußes. Auf die pathologische Druckbelastung reagiert die Haut mit verstärkter Hornhautbildung und Hyperkeratosen an besonders druckausgesetzten Stellen, worunter sich Ulcera bilden können.

Die autonome Neuropathie hat eine Vasodilatation der peripheren arteriellen Gefäße zur Folge. Zwischen den Gefäßen entstehen Kurzschlussverbindungen (Shunts), was zu einer erhöhten Durchblutung beiträgt. Diese Veränderung und die beschleunigte Fließgeschwindigkeit entziehen den Knochen Mineralien, wodurch die Fußstatik verändert wird. Das Fußgewölbe bricht zusammen und es entsteht eine sogenannte Charcot-Deformität. Darüber hinaus ist die Schweißproduktion vermindert, und an der trockenen Haut bilden sich Risse und Fissuren[45].

Zusätzlich stellt eine eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit (limited joint mobility) einen Risikofaktor dar, denn eine langjährige Erkrankung führt zu einer Glykierung von Strukturproteinen an Gelenken, Sehnen, Weichteilen und Haut, wodurch die Beweglichkeit der Zehengelenke beeinträchtigt ist[51]. Zusammen mit einem veränderten Gangbild und Fußdeformitäten führt diese eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit zu einer abnormen biomechanischen Belastung des Fußes mit verändertem plantaren Druckverteilungsmuster und verstärkt wirkenden Scherkräften[51].

Das Vorliegen mehrerer Neuropathien gleichzeitig wird als Polyneuropathie bezeichnet.

Für die Einteilung der diabetischen Fußulcera kommt die Wagner-Klassifikation zum Einsatz (siehe Tabelle 1). Die Klassifikation nach Wagner ermöglicht eine Einteilung der Untersuchungsbefunde in die Grade 0 bis 5 und eine an den Graden orientierte Therapie[39].

Tabelle 1: Klassifikation diabetischer Fußläsionen nach Wagner (nach NVL[39])

0	Keine Läsion, ggf. Fußdeformation oder Cellulite
1	Oberflächliche Ulceration
2	Tiefes Ulcus bis zur Gelenkkapsel, zu Sehnen oder Knochen
3	Tiefes Ulcus mit Abszedierung, Osteomyelitis, Infektion der Gelenkkapsel
4	Begrenzte Nekrose im Vorfuß- oder Fersenbereich
5	Nekrose des gesamten Fußes

NVL = Nationale Versorgungsleitlinie.

2.1.2 Wachstumsfaktoren

Wachstumsfaktoren spielen in den vier Phasen des natürlichen Verlaufs der kutanen Wundheilung eine wesentliche Rolle. In der ersten Phase, der Exsudation, werden nach Bildung des Thrombus mit Hämostase und erster Matrix für den Aufbau neuen Gewebes durch die Thrombozyten (alpha-Granula) erste Wachstumsfaktoren abgegeben. Diese steuern durch Chemotaxis und Stimulation der Zellproliferation die ersten Schritte der Wundheilung. In der zweiten Phase, der Resorption, wandern Entzündungszellen (Granulozyten, Makrophagen) ein und in der Folge werden Zelltrümmer abgebaut, weitere Mediatoren der Wundheilung sezerniert und Schwellungen sowie Rötungen treten auf. In der dritten Phase, der Proliferation, sprossen die Gefäße in die Wunde ein, und es entsteht Granulationsgewebe. Gleichzeitig erfolgen eine Kollagensynthese der Wundfibroblasten und eine Stabilisierung der Wunde. Keratinozyten decken durch Proliferation vom Wundrand her und Migration über das Granulationsgewebe den Epitheldefekt. In der vierten Phase, der Reparation, differenzieren einige der Fibroblasten in Myofibroblasten, und der Prozess der Wundkontraktion mit rascher Wundverkleinerung und Narbenbildung setzt ein[8].

Bei den Therapien mit Wachstumsfaktoren wird zwischen autologen (körpereigenen), homologen (von einem fremdem Körper gewonnenen) und rekombinanten (mithilfe von gentechnisch veränderten Organismen hergestellten) Wachstumsfaktoren unterschieden.

In Tabelle 2 sind die für die kutane Wundheilung wichtigsten körpereigenen Wachstumsfaktoren und ihre Funktion aufgelistet, und Abbildung 1 enthält eine vereinfachte Darstellung der Kaskade der Wachstumsfaktoren.

Tabelle 2: Für die kutane Wundheilung wichtigste Wachstumsfaktoren und ihre Funktion (nach Becker et al.[8])

Wachstumsfaktor	Wirkung
PDGF Isoformen PDGF-AA,-AB,-BB)	Wirkt chemotaktisch und proliferativ auf Fibroblasten
TGF beta (transforming growth factor beta)	Wirkt chemotaktisch auf die meisten Entzündungszellen, stimuliert die Bildung der extrazellulären Matrix
TGF alpha	Stimuliert die Zellmigration und somit die Epithelialisierung
EGF	Stimuliert die Zellmigration und somit die Epithelialisierung
IGF-1 und IGF-2	Stimuliert Angiogenese und Proliferation der meisten Entzündungs-, Endothel- und Epithelzellen
FGF	Stimuliert die Angiogenese sowie die Fibroblasten- und Keratinozytenproliferation
VEGF	Stimuliert die Angiogenese, reguliert die Gefäßpermeabilität

EGF = Epidermaler Wachstumsfaktor, engl.: Epidermal growth factor. FGF = Fibroblastenwachstumsfaktor, engl.: Fibroblast growth factor. IGF = Insulinähnlicher Wachstumsfaktor, engl.: Insulin-like growth factor. PDGF = Thrombozytärer Wachstumsfaktor, engl.: Platelet-derived growth factor. TGF = Transformierender Wachstumsfaktor, engl.: Transforming growth factor. VEGF = Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, engl.: Vascular endothelial growth factor.

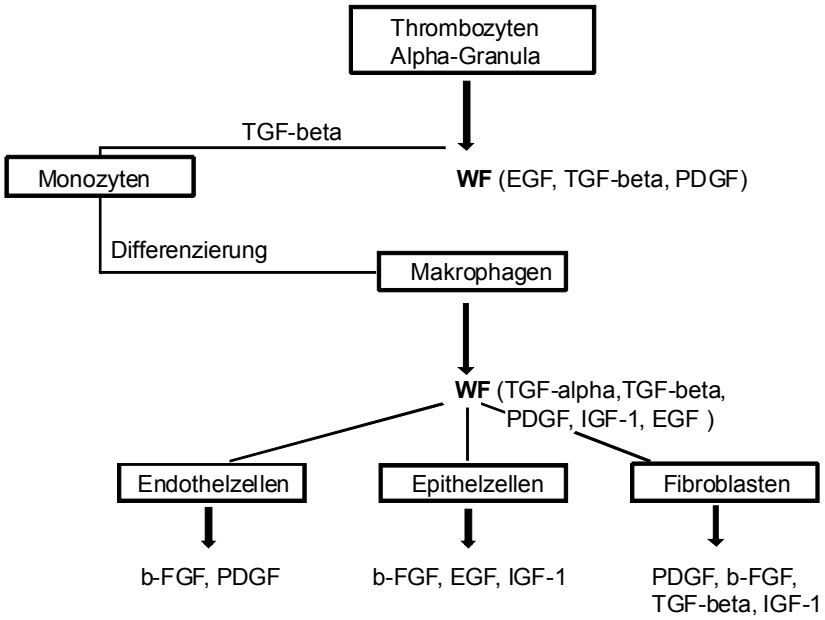

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung der Kaskade der Wachstumsfaktoren (nach Becker et al.[8])

b-FGF = Basischer Fibroblastenwachstumsfaktor, engl.: Basic fibroblast growth factor. EGF = Epidermaler Wachstumsfaktor, engl.: Epidermal growth factor. IGF = Insulinähnlicher Wachstumsfaktor, engl.: Insulin-like growth factor. PDGF = Thrombozytäre Wachstumsfaktor, engl.: Platelet-derived growth factor. TGF = Transformierender Wachstumsfaktor, engl.: Transforming growth factor.

2.1.3 Die Behandlung des diabetischen Fußulcus

2.1.3.1 Die Behandlung mit Wachstumsfaktoren (Präparate/Anbieter)

Der konservativen Lokaltherapie schwer heilender bzw. chronischer Wunden (Wundsanierung, Infektionsbehandlung, Druckentlastung, Bildung feuchten Milieus u. a.) stehen heute innovative Maßnahmen gegenüber. Neben Hautersatzpräparaten, Vakuumverbänden, Fliegenlarven etc. kommen Wachstumsfaktoren zum Einsatz.

Von 1990 bis 2002 wurde zunächst von der amerikanischen Firma Curative Technologies, Inc. Washington, nach Übernahme im Januar 2001 dann durch die Firma Cytomedix Inc.[15] ein Gemisch aus verschiedenen thrombozytären Wachstumsfaktoren (epidermaler Wachstumsfaktor (EGF), thrombozytärer Wachstumsfaktor (PDGF), transformierender Wachstumsfaktor (TGF beta)) und anderen Stoffen (Bindegewebe aktivierendes Peptid (CTAP III), Plättchenfaktor 4, Thrombospodin, Fibrinogen, Fibrinopeptid A, von-Willebrand-Faktor, Albumin, Fibronektin) als autologe thrombozytäre Wachstumsfaktoren (platelet-derived wound healing formula (PDWHF)) und unter dem Handelsnamen Procuren® vertrieben[1]. Wirksamkeit und Sicherheit sind bisher nicht wissenschaftlich gesichert und weder das Zusammenspiel der einzelnen Faktoren des Gemisches noch deren Effekte sind geklärt. Möglicherweise erhöhen die proliferativen Eigenschaften das Krebsrisiko[1]. Im Mai 2001 stoppte die Firma Cytomedix Inc. die Produktion von Procuren®, weil es ihr nicht gelungen war, eine Zulassung durch die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) zu erreichen und finanzielle Verluste drohten[15]. Eine zehnwöchige Behandlung kostete ohne Verbandmittel 5.600 DM[1].

Der rekombinante humane thrombozytäre Wachstumsfaktor-BB (rhPDGF-BB) Becaplermin ist seit 1999 in Verbindung mit einer guten Wundversorgung für die Behandlung von Ulcera bis maximal 5 cm² in Europa und den USA zugelassen und wird von der Firma Janssen-Cilag unter dem Handelsnamen Regranex® vertrieben. Becaplermin wird durch Insertion des Gens für die B-Kette des humanen thrombozytären Wachstumsfaktors in den Hefepilz, Saccharomyces cerevisiae, hergestellt. rhPDGF-BB ist ein dimeres Protein mit einem Molekulargewicht von ca. 24.500 Dalton[24]. Eine Tube Regranex enthält 15 g und kostet derzeit 453 Euro[49]. Sie darf nur bei einem Patienten und nur innerhalb von sechs Wochen nach Öffnen verwendet werden[24]. Da Wachstumsfaktoren die Zellproliferation

fördern, soll Regranex gemäß der Fachinformation bei Patienten mit malignen Erkrankungen nur mit Vorsicht angewendet werden. Die Zulassung erfolgte, obwohl in klinischen Studien eine erhöhte Rate an Hauttumoren (0,8 % vs. 0,0 %) festgestellt worden war, und seit Juni 2008 informiert die FDA darüber, dass die Sicherheit von Regranex erneut überprüft wird. Der Grund hierfür liegt in einer unveröffentlichten Studie, in der das Krebsrisiko durch Regranex auf der Basis von Versicherungsdaten untersucht wurde. Hier war im Vergleich zu Nichtbehandelten eine erhöhte Anzahl von Krebstoten bei Patienten, die Regranex dreimal oder häufiger angewendet hatten, aufgefallen. Ein verstärktes Auftreten einer bestimmten Krebsart wurde nicht festgestellt[2].

Im Juni 2001 erhielt ein Spray des Herstellers Kaken Pharmaceutical Co., Tokyo, Marktzulassung, das den rekombinanten basischen Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF) Trafermin enthält. Vom Hersteller wird es für die Therapie von Dekubitalulcera und verschiedenen anderen Hautulcera empfohlen und unter dem Handelsnamen Fiblast vertrieben[25]. Weder von der FDA noch von der europäischen Arzneimittelagentur European Medicines Agency (EMEA) wird über ein Zulassungsverfahren für dieses Präparat berichtet.

Unter dem Präparatnamen Regen-D™ wurde im Juli 2005 ein Produkt der Firma Bharat Biotech International Limited Hyderabad, India, auf dem Markt eingeführt, das einen rekombinanten humanen epidermalen Wachstumsfaktor (rhEGF) enthält. Das Gel wird in der Dosierung von 150 µg/g und zweimal täglicher Applikation für die Behandlung diabetischer Fußulcera empfohlen[10]. Nach Angabe des Herstellers ist das Präparat in Indien, Kenia, Nigeria, Peru, in der Ukraine und in Thailand zugelassen. In Russland, Brasilien, Algerien und etlichen anderen Ländern läuft ein Zulassungsverfahren.

Biologisch aktive Hautimplantate, die dafür sorgen, dass Wachstumsfaktoren in physiologischer Konzentration sezerniert werden, sind die Präparate Apligraf und Dermagraft. Apligraf ist seit 1998 durch die FDA in den USA zugelassen und wird von der Firma Organogenesis Inc., Canton Massachusetts, USA hergestellt. Nach Angaben des Herstellers existieren derzeit Registrierungen in den USA und der Schweiz, nicht aber in der Europäischen Union. Gleichwohl gebe es einige opportunistische Verkäufe in Europa (siehe 5.9.2). In solchen Ländern werde mit Distributoren gearbeitet. Der Preis für 44 cm^2 Fläche, respektive 7,5 cm Durchmesser beträgt 2.000 Euro. Bei Apligraf handelt es sich um eine 3D-Rinderkollagen-Typl-Matrix aus allogenen neonatalen Fibroblasten und allogenen Keratinozyten. Es ist ein biotechnologisch hergestelltes zweischichtiges Hautersatzmaterial aus lebenden Zellen und Strukturproteinen. Die untere dermale Schicht besteht aus Kollagen und humanen Fibroblasten, die zusätzlich Matrixproteine synthetisieren. Die obere epidermale Schicht besteht aus humanen Keratinozyten, die nach einer Teilung bzw. Differenzierung die Architektur der Haut wieder herstellen sollen[29]. Beide Hautschichten produzieren mehr als 50 für die Wundheilung wichtige Substanzen – darunter Zytokine und Wachstumsfaktoren[42]. Ein Unterschied zur humanen Haut besteht darin, dass Apligraf keine Melanozyten, Langerhans-Zellen, Makrophagen, Lymphozyten, Blutgefäße oder Hautanhangsgebilde enthält. In Verbindung mit einer Kompressionstherapie eignet sich Apligraf einerseits zur Behandlung des Ulcus cruris venosum, wenn die Wunde unter einer konventionellen Ulcustherapie nach vier Monaten oder länger keine adäquate Heilung zeigt und andererseits zur Therapie des länger als drei Wochen bestehenden neuropatischen diabetischen Fußulcus; hierbei dürfen Sehnen, Gelenkkapseln, Muskulatur oder Knochen nicht frei liegen[70]. Zwischen der Herstellung und der Applikation sollten maximal fünf Tage liegen, wodurch das Absterben des Zellmaterials verhindert werden soll.

Dermagraft wird von der Firma Advanced Tissue Science, Inc., La Jolla, Kalifornien, USA hergestellt und ist seit 2001 von der FDA in den USA zugelassen. Nach Angaben des Herstellers wird Dermagraft nur in den USA vertrieben. Für ein Stück mit einer Fläche von ca. 5 mal 7,5 cm würden durch die US-amerikanischen Krankenversicherungen Medicare und Medicaid Kosten in Höhe von 1.425 USD erstattet. Den Informationen des Herstellers nach besteht das Implantat aus einer Polyglactin-Matrix mit allogenen neonatalen Fibroblasten. Es wird kryokonserviert, um eine lange Haltbarkeit garantieren zu können. Nach dem Auftauen erreichen ca. 60 % der Zellen Vitalität und können das Wundbett besiedeln. Die Fibroblasten synthetisieren Wachstumsfaktoren (PDGF-A, TGF beta, insulinähnlicher Wachstumsfaktor (IGF) und vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF)). Während der Biodegradation der Matrix entstehen Metaboliten mit bakteriziden Eigenschaften. Die Matrix ermöglicht es sowohl Bindegewebszellen einzuwandern und Proteine zu synthetisieren als auch randständigen Keratinozyten nach zentral zu migrieren[28]. Von der FDA wird Dermagraft für die Behandlung diabetischer

Fußulcera über alle Hautschichten, die länger als sechs Wochen bestehen und Ulcera mit Ausweitung bis auf die Gefäße ohne dass Sehnen, Muskeln, Gelenkkapseln oder Knochen betroffen sind, empfohlen. Nicht angezeigt ist eine Behandlung bei infektiösen Ulcera, Ulcera mit Fistelgängen oder bekannten Allergien gegenüber Kuhprodukten, da die Lösung, in der das Implantat zur Verpackung aufbewahrt wird, Rinderblut enthält[16].

Innerhalb von vier Wochen wird histologisch eine vollständige Resorption unter Ausbildung einer Neodermis beobachtet[28]. In Tabelle 3 wird eine Übersicht zu den beschriebenen Präparaten gegeben.

Tabelle 3: Übersicht zu den beschriebenen Präparaten

Wirkstoff	Produktname	Applikationsform	Zulassung in	Kosten
rhPDGF-BB[a]	Regranex	Gel	Deutschland (EU)	453,33 Euro/15 g Tube
rhEGF	Regen-D™	Gel	Indien, Kenia, Nigeria, Peru, Thailand, Ukraine	K. A.
bFGF[b]	Fiblast	Spray	USA	K. A.
	OASIS	Wundmatrix	USA	K. A.
	Dermagraft	Hautimplantat	USA	1.425 USD/Implantat (37,5 cm²)
	Apligraf	Hautimplantat	USA, Schweiz	2.000 Euro/Implantat (44 cm²)

a: Wirkstoffname ist Becaplermin

b: Wirkstoffname ist Trafermin

bFGF = Basischer Fibroblastenwachstumsfaktor, engl.: Basic fibroblast growth factor. EU = Europäische Union. K. A. = Keine Angabe. OASIS = Azelluläres Biomaterial von Submucosa des Schweinedünndarms. rhEGF = Rekombinanter humaner epidermaler Wachstumsfaktor, engl.: Recombinant human epidermal growth factor. rhPDGF-BB = Rekombinanter humaner thrombozytärer Wachstumsfaktor-BB, engl.: Recombinant human platelet-derived growth factor-BB. USD = US-Dollar.

2.1.3.2 Standardwundversorgung

Gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) zu Präventions- und Behandlungsstrategien für Fußkomplikationen bei Typ-2-Diabetes[39] erstreckt sich die Therapie auf die Behandlung der zugrunde liegenden krankhaften Veränderungen und sollte eine Behandlung von Druckstellen und Ulcera und Behandlung von Infektionen (Druckentlastung, Debridement, Wundbehandlung und Infektionsbehandlung), die Behandlung einer pAVK (konservative Maßnahmen), die Behandlung einer diabetischen Neuroosteoarthropathie (DNOAP), Rehabilitationsmaßnahmen/physikalische Therapie sowie weitere therapeutische Maßnahmen (Podologie und Schuhversorgung) und die Behandlung einer Polyneuropathie umfassen.

Bei der Behandlung von Druckstellen und Ulcera sowie bei der Behandlung von Infektionen sollte eine vollständige Entlastung jeder Läsion gewährleistet werden. Hierbei kommen Verordnung und Anwendung von protektivem Schuhwerk z. B. Entlastungsschuhe, Interimsschuhe, ggf. mit diabetesadaptierter Fußbettung (DAF) und orthopädischen Zurichtungen oder Vollkontaktgips (Total contact cast (TCC)) oder konfektionierte bzw. maßgefertigte Orthesen, ggf. unterstützt durch Gehstützen, Rollstuhl oder durch initiale Bettruhe, zum Einsatz.

Primär soll beim diabetischen Fußulcus ein Debridement avitaler Gewebeanteile erfolgen. Vorhandene Taschenbildungen und Unterminierungen sollen entfernt werden. Außer bei Vorliegen einer trockenen Nekrose sollte eine lokale Wundbehandlung durchgeführt werden. Die Wundoberfläche ist bei jedem Verbandwechsel zu reinigen.

Dabei sollte die Auswahl der Wundauflage im individuellen Fall anhand des vorliegenden Wundheilungsstadiums, der Exsudatmenge, dem Vorliegen oder Fehlen von Infektionszeichen, dem Vorliegen eines regelhaften oder pathologischen Heilungsverlaufs sowie anhand von Kosten-Effektivitäts-Kriterien getroffen werden.

Eine klinische nicht infizierte Wunde sollte nicht mit Antibiotika behandelt werden, während bei Patienten mit milden Infektionen eine Antibiotikabehandlung unter Berücksichtigung individueller Risiken erwogen werden sollte. Eine Antibiotikabehandlung ist bei Patienten mit moderater oder schwerer Infektion indiziert. Besteht der Verdacht auf eine schwere Infektion, sollte die Antibiotikabehandlung intravenös begonnen werden.

Bei konservativ nicht zur Abheilung zu bringenden Ulcera sollte der Einsatz plastisch-rekonstruktiver Verfahren erwogen werden.

2.1.3.3 Organisatorisches Umfeld bei der Behandlung des diabetischen Fußulcus

Aus institutioneller Sicht teilt sich der Auftrag der Pflege in der Versorgungskette in zwei zentrale Aufgaben. Die primäre Aufgabe besteht in der Förderung und Erhaltung der Fähigkeit zum Selbstmanagement, erst sekundär in der Versorgung der Wunde und der Begleiterkrankungen. Die Prozeduren der Wundversorgung weisen eine hohe Heterogenität in Bezug auf verwendete Materialen und Methoden auf[7]. Außerdem muss sich der Pflegende mit einem breiten Spektrum von physischen und psychischen Begleiterkrankungen und -diagnosen auseinandersetzen wie Infektionen, Gewebeschädigungen, veränderte Gewebedurchblutung, aber auch Schmerzen, Angst, Immobilität und die hierdurch entstehende Isolation[27].

2.2 Ökonomischer Hintergrund

Die dem Gesundheitswesen zur Verfügung stehenden Mittel sind begrenzt und es ist daher zwingend erforderlich, die eingesetzten Ressourcen im System rational zu verteilen, um eine optimale Allokation zu gewährleisten. Dieses Ziel kann nur erreicht werden, indem einerseits Über-, Unter- und Fehlversorgung vermieden werden; andererseits knappe Ressourcen wirtschaftlich und effizient eingesetzt werden. Zur Beurteilung einer Maßnahme ist der medizinische Nutzen allein nicht ausreichend. Zusätzlich ist es zur Ermittlung einer ökonomischen Bewertung erforderlich, der Effektivität die Kosten der zu untersuchenden medizinischen Maßnahme gegenüberzustellen. Dieses Verfahren findet in gesundheitsökonomischen Evaluationsstudien Anwendung[52].

Grundsätzlich sind Studienformen mit vergleichendem Charakter (Kostenvergleichs-, Kosten-Nutzen-, Kosten-Effektivitäts-, Kosten-Nutzwert-Analyse) von Studienformen ohne vergleichendem Charakter (Kosten-, Krankheitskostenanalyse) zu unterscheiden. Für eine Verbesserung der Ressourcenallokation im Gesundheitssystem sind vergleichende Studien erforderlich[53].

Das Ziel bei der Behandlung von chronischen Wunden am Beispiel des diabetischen Fußulcus ist die Wundheilung. Zur angemessenen Erfassung der Kosten-Effektivität alternativer Behandlungsmethoden sollten im Idealfall auch langfristige Effekte wie z. B. das Wiederauftreten von Ulcera einbezogen werden.

Die Wahl der Studienperspektive ist im Hinblick auf eine korrekte Erfassung der Kosten und des Nutzens einer Gesundheitsleistung entscheidend. Beispielhaft seien die folgenden Studienperspektiven genannt: die volkswirtschaftliche, die der Patienten und die der Kostenträger[54]. Die gesellschaftliche Perspektive stellt in diesem Zusammenhang den umfassendsten und neutralsten Ansatz dar und wird als Perspektive der Wahl vorgeschlagen. Hierbei werden unabhängig bei wem sie verursacht wurden sowohl die direkten als auch die indirekten und intangiblen Kosten und Nutzen einbezogen[54].

Der Nutzen von Maßnahmen besteht zum einen aus monetären Einsparungen, die durch ihr Ergreifen entstehen können. Die entsprechende Erfassungsmethode ist eine Kosten-Nutzen-Analyse. Zum anderen zeigt sich der Nutzen auch in nicht monetären Größen und wird durch Kosten-Effektivitäts- oder Kosten-Nutzwert-Analysen ermittelt. Dazu können unterschiedliche medizinische oder epidemiologische Outcome-Einheiten gewählt werden[21] wie z. B. gewonnene ulcusfreie Tage oder vermiedene Amputationen.

Die Kosten von medizinischen Maßnahmen bemessen sich über den notwendigen Mitteleinsatz[54].

Kosten die durch die Prozeduren der Wundtherapie entstehen werden im Wesentlichen durch folgende Parameter beeinflusst:

- Wundtyp und Größe
- Durchschnittliche Dauer der Therapie
- Häufigkeit des Verbandwechsels
- Zeitbedarf (Pflege-/Arztminuten) pro Verbandwechsel
- Art und Verwendung der Materialien.

3 Forschungsfragen

3.1 Medizinische Fragestellungen

- Wie wirksam und sicher ist der Einsatz von Wachstumsfaktoren allein zur Behandlung des diabetischen Fußulcus im Vergleich zu anderen Technologien?
- Wie wirksam und sicher ist der Einsatz von Wachstumsfaktoren in Kombination mit anderen Technologien zur Behandlung des diabetischen Fußulcus im Vergleich zu anderen Technologien?

3.2 Ökonomische Fragestellungen

- Wie ist die Kosten-Effektivität von Wachstumsfaktoren allein zur Behandlung des diabetischen Fußulcus im Vergleich zu anderen Technologien?
- Wie ist die Kosten-Effektivität von Wachstumsfaktoren in Kombination mit anderen Technologien zur Behandlung des diabetischen Fußulcus im Vergleich zu anderen Technologien?

3.3 Ethisch-soziale und juristische Fragestellung

Welche ethisch-sozialen und juristischen Aspekte fließen in die Bewertung einer Behandlung des diabetischen Fußulcus mit Wachstumsfaktoren ein?

4 Methodik

Die überarbeitete Fragestellung des Auftrags 25/08 durch das DIMDI lautete zunächst: „Gibt es eine medizinische Evidenz, dass schwer heilende Wunden mit Wachstumsfaktoren allein oder in Kombination mit anderen Technologien erfolgreicher therapiert werden können? Wie ist die gesundheitsökonomische Sicht hierzu?“ Die Menge relevanter Publikationen war nach der Erstselektion der Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche für den Bearbeitungsrahmen zu groß. Gemeinsam beschließen die Arbeitsgruppe und das DIMDI, den Auftrag auf die Indikation diabetisches Fußulcus einzugrenzen, weil die Anzahl von Publikationen auf hohem Evidenzniveau für diese Form der schwer heilenden Wunden am größten ist (siehe auch 5.1).

4.1 Spezifizierung von Studienpopulation, verglichene Technologien, Zielgrößen und Studientypen

4.1.1 Studienpopulation

Eingeschlossen werden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus und Ulcera der unteren Extremitäten infolge der Erkrankung.

4.1.2 Technologien

Untersucht werden soll der Nutzen von medizinisch verfügbaren Wachstumsfaktoren allein oder in Kombination mit anderen Technologien im Vergleich zu Placebo, Standardwundversorgung oder anderen Therapien zur Behandlung eines diabetischen Fußulcus:

- rhPDGF-BB (Becaplermin)
- EGF
- rhEGF
- HGF
- TGF alpha
- TGF beta1
- bFGF
- aFGF (Saurer Fibroblasten-Wachstumsfaktor, engl.: Acidic fibroblast growth factor)
- VEGF
- EGF
- IGF-I
- rhVEGF (Telbermin)
- GM-CSF
- Promogran
- hEGF
- Plättchenreleasat
- RGD-Peptid-Matrix
- Mit Thrombozyten angereichertes Plasma
- Biologisch aktive Hautimplantate (Apligraf, Dermagraft)

4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen werden für den HTA-Bericht (HTA = Health Technology Assessment) folgende Parameter für die Beurteilung relevanter Therapieziele definiert

- Verbesserung der Lebensqualität
- Vollständige Wundheilung
- Verkürzung der Therapiedauer (Reduktion des Therapieaufwands)
- Vermeidung von Amputationen
- Veränderung des Ulcus in Länge x Breite x Tiefe
- Veränderung des Schweregrads
- Reduktion von Schmerzen
- Reduktion der Mortalität
- Unerwünschte Ereignisse

4.1.4 Studientypen

Die Wirksamkeit einer Behandlung mit Wachstumsfaktoren oder Technologien in Kombination mit Wachstumsfaktoren kann mittels prospektiver, randomisierter, kontrollierter Primärstudien am besten analysiert werden. Für den zu erstellenden Bericht gehen primär RCT als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein. Allerdings werden auch nicht randomisierte Interventionsstudien (Kontrollierte klinische Studien (CCT)) mit zeitlich paralleler Kontrolle, HTA-Berichte, evidenzbasierte Leitlinien, Metaanalysen und systematische Reviews in die Betrachtung einbezogen.

Außerdem werden alle gesundheitsökonomischen Studientypen, für die die oben genannten Kriterien bezüglich verglichener Technologien und Zielgrößen erfüllt sind, eingeschlossen. Für die Perspektive und den Zeithorizont der Analysen werden keine Einschränkungen gemacht.

4.1.5 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die die folgenden Einschlusskriterien und keines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

4.1.5.1 Medizinische Evaluation

Einschlusskriterien:

- Behandlungs- und Beobachtungsdauer betragen mindestens zwei Monate (acht Wochen)
- Interventions- und Vergleichsbehandlung entsprechen der Fragestellung
- Publikationssprache ist Englisch oder Deutsch

Ausschlusskriterien:

- Abstract-Publikationen, für die keine Volltexte zur Verfügung stehen
- Mehrfachpublikationen ohne zusätzlichen Informationswert
- Nicht beschaffbare Publikationen
- Studien ohne zeitlich parallele Kontrollgruppe
- Tierexperimentelle Studien
- Phase-I-Studien

4.1.5.2 Ökonomische Evaluation

Einschlusskriterien:

- Vollständige gesundheitsökonomische Evaluationen (Kosten-Effektivitäts-, Kosten-Nutzwert-, Kosten-Nutzen-Analysen)
- Randomisierte Zuordnung in den Primärstudien zu Wirksamkeitsparametern
- Diabetisches Fußulcus

4.1.6 Ein- und Ausschluss von Technologien

In die Bewertung wurden sowohl rekombinant hergestellte Wachstumsfaktoren aufgenommen, die im Herstellungsverfahren vergleichbar sind, als auch biologisch aktive Hautimplantate, die Wachstumsfaktoren sezernieren und daher als Kombination anderer Technologien mit Wachstumsfaktoren zu kategorisieren sind. Aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit werden Interventionen mit autolog gewonnenem, labortechnisch konditioniertem Serum ausgeschlossen, denn diese Technologien müssen kein Zulassungsverfahren durchlaufen und fallen rechtlich partiell unter das Transfusionsgesetz. Darüber hinaus erfordern die verschiedenen Methoden unterschiedlich hohe Grade an Sterilitätskautelen und reichen von völlig offenen Herstellungsverfahren über halb geschlossene bis zu weitgehend geschlossenen Produktionsmethoden.

4.2 Methodik der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wird durch eine Datenbankabfrage des DIMDI durchgeführt. Die dafür benötigten Schlagworte und deren Kombinationen werden dem DIMDI übermittelt. Aufgrund der ersten Markteinführung von Wachstumsfaktoren zur Therapie chronischer Wunden reicht der Recherchezeitraum vom 01.01.1990 bis zum 19.05.2009. Die Publikationssprache wird auf deutsch und englisch beschränkt. Insgesamt wird in folgenden 35 Datenbanken gesucht: MEDLINE (ME83), EMBASE (EM83), AMED (CB85), BIOSIS Previews (BA83), MEDIKAT (MK77), Cochrane Library – Central (CCTR93), gms (GA03), SOMED (SM78), CAB Abstracts+CAB (CV72), ISTPB+ISTP/ISSHP (II78), ETHMED (ED93), GLOBAL Health (AZ72), Deutsches Ärzteblatt (AR96), EMBASE Alert (EA08), SciSearch (IS83), CCMed (CC00), Social SciSearch (IN73), Karger-Verlagsdatenbank (KR03), Kluwer-Verlagsdatenbank (KL97), Springer-Verlagsdatenbank (SP97), Springer-Verlagsdatenbank PrePrint (SPPP), Thieme-Verlagsdatenbank (TV01), Derwent Drug File (DD83), IPA (IA70), gms Meetings (GM03), DIQ-Literatur (LQ97), HECLINET (HN69), Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte (HG05), Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint (TVPP), Krause & Pachernegg-Verlagsdatenbank (KP05).

Speziell nach HTA-Berichten, systematischen Reviews und gesundheitsökonomischen Evaluationen wird in den Datenbanken der Cochrane-Library CDSR (CDSR93), NHS-CRD-DARE (CDAR94), der International Agency for Health Technology Assessment NHS-CRD-HTA (INAHTA), des National Health Service in Großbritannien NHSEED und der HTA-Datenbank der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) gesucht.

Die Suchstrategie ist im Anhang 8.3 einzusehen.

4.2.1 Handsuche

Die mit der durchgeführten Suchstrategie ermittelten Referenzen werden in der Zweitselektion im Volltext gesichtet. Übersichtsarbeiten und die Referenzlisten der Publikationen werden nach weiteren relevanten Referenzen durchsucht.

4.2.2 Methodik der Bewertung

Im Rahmen der Erstselektion werden anhand von Titel und Abstract Publikationen ausgewählt, die den Einschlusskriterien für die medizinische und ökonomische Evaluation entsprechen sowie Aspekte für die Beantwortung der ethisch-sozialen und juristischen Forschungsfragen enthalten. Ausgeschlossen werden tierexperimentelle Studien und Studien ohne Kontrollgruppe. Die ausgewählten Publikationen und Publikationen, über deren Einschluss nach der Lektüre von Titel und Abstract noch Zweifel bestehen, werden als Volltext bestellt.

In der Zweitselektion werden die vorliegenden Volltexte erneut hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Selektionen erfolgen durch zwei unabhängige Bewerter. Diskrepanzen werden durch Diskussionen aufgelöst. Der Auswahlvorgang und die Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Publikationen auf den verschiedenen Selektionsebenen werden in einem Flussdiagramm dargestellt. Ausgeschlossene Publikationen werden in eine alphabetisch sortierte Liste mit Angabe des Ausschlussgrundes aufgenommen (siehe Anhang 8.4).

Die Daten aus den eingeschlossenen RCT werden in standardisierte Bögen extrahiert (siehe Anhang 8.5) und von einem zweiten Gutachter überprüft. Die Daten der medizinischen und gesundheitsökonomischen Studien werden in Evidenztabellen zusammengestellt. Metaanalysen werden unter Verwendung der Software Review Manager 5,0 (RevMan 5.0) der Cochrane Collaboration durchgeführt; bei einer Heterogenität der Studien von mehr als 50 % wird statt des Fixed-effect-Modells das Random-effect-Modell verwendet. Die Bewertung der Qualität der medizinischen Studien erfolgt anhand der nach den Empfehlungen zur Publikationsqualität klinischer Studien (CONSORT-Statement) modifizierten Liste 2a der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (2000). Für die Bewertung der Qualität der gesundheitsökonomischen Studien wird der 56 Items umfassende Kriterienkatalog herangezogen, der in einem Konsensusverfahren von Projektgruppen aus Hannover, Ulm und München erstellt worden ist[58].

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Literaturrecherche und der Erstselektion

Die Literaturrecherche in den 35 Datenbanken erbrachte 1.463 Treffer.

Nach Anwendung der unter 4.1.5 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien ergab die Erstselektion der Literaturrecherche 134 zu bestellende Publikationen inklusive uneindeutiger Duplikate. In 67 der 134 Publikationen war die Indikation das diabetische Fußulcus, in 14 Publikationen Dekubitalulcus oder Druckulcus am Fuß, in 16 Publikationen (chronisches) Beinulcus, chronisch venöses Ulcus, chronisch venöse Insuffizienz oder kritische Ischämie (critical limb ischemia), in vier Publikationen chronisch kutanes Ulcus oder (chronisch) dermales Ulcus, in einer Publikation chronisches Trauma-ulcus, in 25 Publikationen diverse Ulcera sowie sieben Duplikate von Publikationen.

Mit 67 Publikationen nach der Erstselektion, davon 20 RCT, war für das Krankheitsbild diabetisches Fußsyndrom im Vergleich zu den anderen Indikationen die eindeutig beste Evidenzlage zu verzeichnen. Vor dem Hintergrund des finanziellen und zeitlichen Umfangs des zu erarbeitenden Berichts entschied sich das DIMDI gemeinsam mit der Arbeitsgruppe auf eine Beschränkung der Indikationen auf das diabetische Fußulcus.

Ausgeschlossen wurden Publikationen zu akut entzündlichen Komplikationen des diabetischen Fußulcus mit entsprechenden Zielgrößen. Des Weiteren wurden Phase-I-Studien ausgeschlossen, da sich hieraus lediglich Aussagen zur Sicherheit ableiten lassen, nicht jedoch zu der in diesem Bericht untersuchten Wirksamkeit von Wachstumsfaktoren.

5.2 Ergebnisse der Zweitselektion

In der Zweitselektion wurden die im Volltext bestellten und vorliegenden 67 Publikationen zu der Indikation diabetisches Fußulcus erneut hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft sowie Dopplungen identischer Publikationen festgehalten. Ergebnis der Zweitselektion waren 18 Publikationen, davon elf RCT, fünf ökonomische Reviews und zwei Metaanalysen. In Abbildung 2 sind die Ergebnisse der Literaturrecherche vom 15.05.2009 dargestellt.

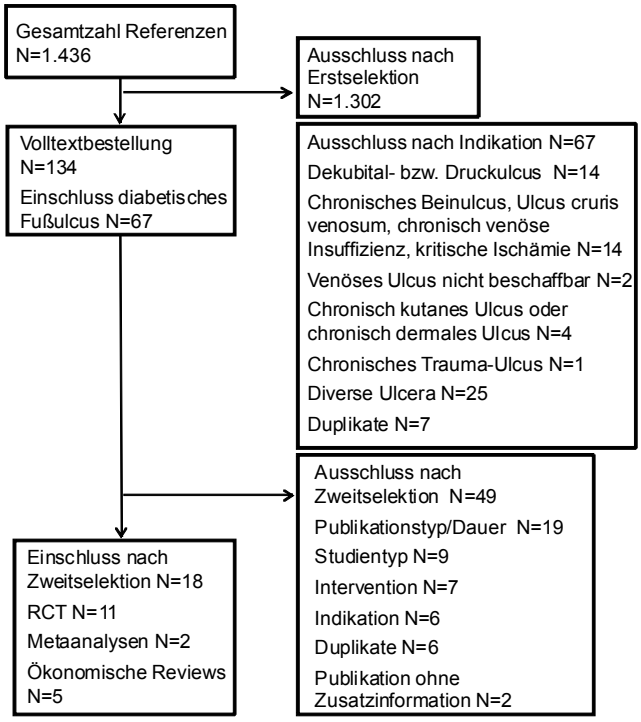

Abbildung 2: Flussdiagramm zur Literaturrecherche vom 15.05.2009

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

5.3 Ergebnisse der Handsuche

Durch das Screening der Referenzlisten der ermittelten Publikationen aus der Erstrecherche und weiteren Handsuchen konnten 45 Literaturstellen identifiziert werden (siehe Abbildung 3). Die Selektion erfolgte gemäß den in 4.1.5 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien und ergab zehn weitere Publikationen, davon sechs RCT und vier ökonomische Reviews.

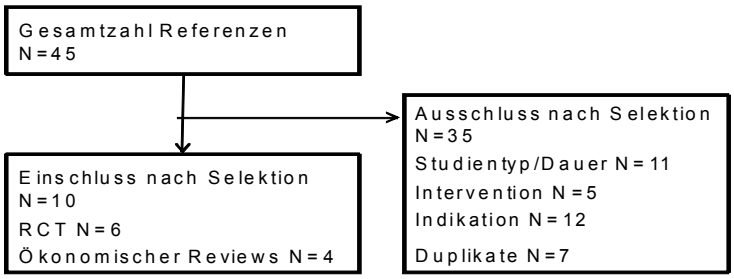

Abbildung 3: Flussdiagramm zur Handsuche vom Juli 2009

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

5.4 Eingeschlossene Publikationen

In die Bewertung eingeschlossen werden insgesamt 14 RCT in 17 Publikationen (siehe Tabelle 4) und zwei Metaanalysen (siehe Tabelle 41) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Wachstumsfaktoren sowie neun Publikationen zur Kosten-Effektivität (siehe Tabelle 42).

5.5 Medizinische Evaluation

5.5.1 Eingeschlossene medizinische Studien

Die systematische Recherche in den Datenbanken im Mai 2009 und die Handsuche im Juli 2009 erbrachten nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien 14 RCT in 17 Publikationen. In sieben Publikationen[9, 13, 23, 61, 64, 62, 73] zu fünf Studien[9, 13, 23, 61, 73] wird der Vergleich unterschiedlicher Konzentrationen von rhPDGF-BB, im folgenden Text immer als Becaplermin bezeichnet, mit Placebo bzw. einer Standardwundversorgung untersucht. Bei Niezgoda et al.[41] wird der Vergleich von Becaplermin mit der Wundmatrix OASIS beschrieben, bei Tsang et al.[67] und Viswanathan et al.[69] der Vergleich unterschiedlicher Konzentrationen von rhEGF mit Placebo und bei Richard et al.[47] der Vergleich von bFGF mit Placebo. In fünf Publikationen[23, 20, 36, 44, 40] zu vier RCT[23, 20, 36, 44] untersuchen die Autoren das biologisch aktive Hautimplantat Dermagraft im Vergleich zu einer Standardwundversorgung; Edmonds et al.[14] beschreiben den Vergleich des biologisch aktiven Hautimplantats Apligraf mit einer Standardwundversorgung. In sieben[61, 41, 69, 14, 20, 22, 36] der 14 Studien werden Angaben zu einem Sponsoring durch die Industrie gemacht (RW Johnson Phamaceutical Research Institute, Raritan, New Jersey, USA[61], Cook Biotech Inc., West Lafayette, Indiana, USA[41], Bharat Biotech International, Limited, Hyderabad, Indien[69], Advanced Tissue Sciences, Inc., La Jolla, Kalifornien, USA[20, 22, 36], Organogenesis Inc., Canton, Massachusetts, USA, Zug, Schweiz[14]).

Andere Studientypen als RCT und Studien zum Vergleich anderer homologer oder rekombinanter Wachstumsfaktoren miteinander oder Placebo bzw. einer Standardwundversorgung konnten durch die Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Ebenso wenig erbrachte die Recherche Studien, in denen die weiteren patientenrelevanten Zielgrößen Verbesserung der Lebensqualität, Reduktion von Schmerzen und Reduktion der Mortalität explizit untersucht wurden.

In der folgenden Übersicht (Tabelle 4) sind die zum jeweiligen Vergleich eingeschlossenen Publikationen dargestellt.

Tabelle 4: Übersicht zu eingeschlossenen medizinischen Studien

Studie	Zugeordnete Volltextpublikationen	Design
Becaplermin vs. Placebo bzw. SWV		
Bhansali 2009[9]	Bhansali A et al. Diabetes Res Clin Pract 2009; 83 (1): e13-e16.	RCT
d'Hemecourt 1998[13]	d'Hemecourt PA et al. Wounds 1998; 10 (3): 69-75.	RCT
Hardikar 2005[23]	Hardikar JV et al. Wounds 2005; 17(6): 141-152.	RCT
Steed 1995[61]	Steed DL et al. J Vasc Surg 1995; 21 (1): 71-81.[61] Steed DL et al. J Am Coll Surg 1996; 183: 61-64.[a64] Steed DL et al. Plastic and Reconstructive Surgery 2006; 117 (7S): 143-149.[b62]	RCT
Wiemann 1998[73]	Wiemann TJ et al. Diabetes Care 21 (5):822, 1998.	RCT
Becaplermin vs. andere Therapie (OASIS)		
Niezgoda 2005[41]	Niezgoda JA et al. Adv Skin Wound Care 2005; 18 (5): 258-266.	RCT
rhEGF vs. Placebo		
Tsang 2003[67]	Tsang MW et al. Diabetes Care 2003; 26 (6): 1856-1861.	RCT
Viswanathan 2006[69]	Viswanathan V et al. Wounds 2006; 18 (7): 186-196.	RCT
bFGF vs. Placebo		
Richard 1995[47]	Richard JL et al. Diabetes Care 1995; 18 (1): 64-69.	RCT
Dermagraft vs. SWV		
Gentzkow 1996[20]	Gentzkow GD et al. Diabetes Care 1996; 19 (4): 350-354.	RCT
Hanft 2002[22]	Hanft JR et al. J Foot Ankle Surg 2002; 41 (5): 291-299.	RCT
Marston 2003[36]	Marston WA et al. Diabetes Care 2003; 26: 1701–1705.	RCT
Pollak 1997[44]	Pollak RA et al. Wounds 1997; 9 (6): 175-183. Naughton G et al. Artif Organs 1997; 21 (11): 1203-1210.[a40]	RCT
Apligraf vs. SWV		
Edmonds 2009[14]	Edmonds M et al. Int J Low Extrem Wounds 2009; 8 (1): 11-18.	RCT

a: Weitere Publikation ohne Zusatzinformation.

b: Weitere Publikation mit Zusatzinformation.

bFGF = Basischer Fibroblastenwachstumsfaktor, engl.: Basic fibroblast growth factor. OASIS = Azelluläres Biomaterial von Submucosa des Schweinedünndarms. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. rhEGF = Rekombinanter humaner epidermaler Wachstumsfaktor, engl.: Recombinant human epidermal growth factor. SWV = Standardwundversorgung.

5.5.2 Studiendesign und Intervention

In Tabelle 5 bis Tabelle 16 sind Angaben zum Design der eingeschlossenen Studien und zur Art der Intervention aufgeführt. Für alle Studien gilt, dass auch die Interventionsgruppen eine Standardwundversorgung erhielten und dass in manchen Vergleichsgruppen eine Placebobehandlung über die Standardwundversorgung hinaus durchgeführt wurde.

5.5.2.1 Becaplermin vs. Placebo bzw. Standardwundversorgung

Alle eingeschlossenen Studien zum Vergleich von Becaplermin mit Natrium-Carboxymethylcellulose (NaCMC; nur d'Hemecourt et al.[13]) und Placebo bzw. einer Standardwundbehandlung sind randomisierte Parallelgruppenstudien, in denen die Behandlung entweder ambulant durchgeführt wurde[13, 61] oder das Setting nicht genannt war[9, 23, 73]. Drei Studien[23, 61, 73] wurden in allen Behandlungsgruppen doppelblind durchgeführt, eine Studie[13] mit doppelt verblindeten Verumgruppen und einer untersucherblinden Kontrollgruppe und eine Studie unverblindet[9]. Bis auf eine unizentrische Studie[9] war das Studiendesign multizentrisch. In zwei Studien[13, 73] wurden drei Behandlungsgruppen miteinander verglichen; bei d'Hemecourt et al.[13] Becaplermin in der Konzentration von 0,01 % mit einer NaCMC-Therapie und einer Standardwundbehandlung und bei Wiemann et al.[73] Becaplermin in der in der Konzentration von 0,01 % mit Becaplermin in der Konzentration von 0,003 % und einer Standardwundversorgung. Allerdings geben d'Hemecourt et al.[13] an, dass der Becaplermin-Arm ausschließlich zur Beobachtung der Sicherheit diente und nicht zur Überprüfung der Wirksamkeit. In zwei Studien[9, 23] wurde die Becaplerminkonzentration von 0,01 % mit einer Standardwundversorgung verglichen und in einer Studie[61] die Becaplerminkonzentration von 0,003 % mit einer Standardwundversorgung. Die

Beobachtungsdauer betrug in allen Studien 20 Wochen, die Behandlung wurde jedoch jeweils im Fall einer vollständigen Wundheilung vor Ablauf dieser Zeit abgebrochen. Nur bei Hardikar et al.[23] ist eine Run-in-Phase von einer Woche angegeben, während der eine tägliche Wundreinigung mit Verbinden vorgenommen wurde sowie eine angemessene Druckentlastung. Eine Nachverfolgung von drei Monaten über die 20 Wochen der Beobachtung hinaus wird von Wiemann et al.[73] geschildert; ohne standardisierte Behandlungsregime diente der Zeitraum der Beobachtung auftretender unerwünschter Ereignisse. Ein initiales Debridement und wenn im Studienverlauf notwendig auch weitere Debridements erfolgten in allen Studien, Becaplermin wurde jeweils einmal täglich appliziert. Die Standardwundversorgung wurde in den Publikationen unterschiedlich ausführlich dargestellt. Bei Bhansali et al.[9] beschränkt sich die Schilderung auf das tägliche Verbinden mit kochsalzhaltigen feuchten Verbänden und TCC zur Druckentlastung nicht bettlägeriger Patienten. Auch d'Hemecourt et al.[13] und Wiemann et al.[73] beschreiben als Standardwundversorgung das zweimal tägliche Wechseln von kochsalzhaltigen feuchten Verbänden und darüber hinaus eine Druckentlastung sowie die systematische Kontrolle auftretender Infektionen. Bei Hardikar et al.[23] wird neben den täglich zu wechselnden kochsalzhaltigen Verbänden das Auswaschen der Wunden mit Kochsalzlösung erwähnt und zur Druckentlastung werden beispielhaft Rollstühle oder Gehhilfen beschrieben, nach Möglichkeit sogar absolute Bettruhe. Weiter aufgeführt sind Anweisungen zu regulärer antidiabetischer Medikation und bei Bedarf systemisch wirkende Antibiotika zur Behandlung. Steed et al.[61] schildern die Wundbehandlung und Verbandwechsel wie Hardikar et al.[23], zusätzlich notieren die Patienten oder Pflegenden die Häufigkeit der Verbandwechsel in Patiententagebüchern. Die Druckentlastung erfolgte nach Absprache mit dem behandelnden Arzt und individuell je nach Bedarf mit Krücken, Rollstuhl, Ortheseschuhen oder anderen Methoden. Im Fall von Infektionen wurden systemisch wirkende Antibiotika verabreicht.

Tabelle 5: Studiencharakteristika Becaplermin 0,003 %, 0,01 %, NaCMC vs. Placebo bzw. SWV

Studie	Studiendesign Setting	Anzahl Zentren	Länder	Beobachtungsdauer	Relevante Zielkriterien*	Anzahl randomisierter Patienten
Bhansali 2009[9]	RCT Unverblindet Unizentrisch Parallel Setting n. g.	1	Indien	Run-in: n. g. Beobachtung: 20 Wo Follow-up: n. g.	• Vollständige Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • % Wundheilung nach 30 Tagen • % Wundheilung nach 30 bis 60 Tagen • % Wundheilung nach 60 bis 90 Tagen • % Wundheilung nach 90 bis 120 Tagen • % Wundheilung nach 120 bis 150 Tagen	N = 20 rhPDGF-BB 0,01 %: N = 10 SWV: N = 10
d'Hemecourt 1998[13]	RCT NaCMC/Becaplermin doppelblind SWV untersucherblind Multizentrisch Parallel Ambulant	10	n. g.	Run-in: n. g. Beobachtung: 20 Wo Follow-up: n. g.	• Vollständige Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Relative Ulcusfläche[a] • Wundscore (6 Parameter)	N = 172 Becaplermin 0,01 %: N = 34 NaCMC: N = 70 SWV: N = 68
Hardikar 2005[23]	RCT Doppelblind Multizentrisch Parallel Setting n. g.	8	Indien	Run-in: 1 Wo Beobachtung: 20 Wo Follow-up: n. g.	• Vollständige Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Reduktion Wundfläche • Wunddokumentationscore[b]	N = 113 rhPDGF-BB 0,01 %: N = 55 PL: N = 58
Steed 1995[61]	RCT Doppelblind Multizentrisch Parallel Ambulant	10	USA	Run-in: n. g. Beobachtung: 20 Wo Follow-up: n. g.	• Vollständige Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Reduktion Wundfläche • Rezidive	N = 118 rhPDGF-BB 0,003 %: N = 61 PL: N = 57
Wiemann 1998[73]	RCT Doppelblind Multizentrisch Parallel Setting n. g.	23	USA	Run-in: n. g. Beobachtung: 20 Wo Follow-up: 3 Mo	• Vollständige Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung	N = 382 Becaplermin 0,01 %: N = 123 Becaplermin 0,003 %: N = 132 PL: N = 127

* Als „primär" deklarierte Zielkriterien im **Fett**druck, wenn Fallzahlplanung adäquat durchgeführt.

a: Fläche des Zielulcus bei durchgeführter Untersuchung/Ulcusfläche bei Studienbeginn.

b: Gesamter Wunddokumentationsscore nach 10 Wochen und 20 Wochen = 1: 100 % Wundverschluss mit kompletter Epithelbedeckung, Verband und Drainage nicht nötig, = 2: <100 % Wundverschluss mit Drainage (Behandlungsversagen).

Mo = Monat. N = Anzahl der Patienten. NaCMC = Natrium-Carboxymethylcellulose. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. rhPDGF-BB = Rekombinanter humaner thrombozytärer Wachstumsfaktor-BB, engl.: Recombinant human platelet-derived growth factor-BB. SWV = Standardwundversorgung. Wo = Woche.

Tabelle 6: Übersicht zu den Interventionen Becaplermin 0,01 %, 0,003 %, NaCMC vs. Placebo bzw. SWV

Studie	Run-in-Phase	Intervention	Kontrolle
Bhansali 2009[9]	n. g.	≥ 1 tägl. Verbandwechsel mit entweder rh-PDGF-BB-0,01 %-Gel (Plermin, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Hyderabad, Indien) oder SWV	SWV def. als • Verbinden mit kochsalzhaltigem feuchten Verbandmull und TCC
d'Hemecourt 1998[13]	n. g.	• 1-mal tägl. (morgens) NaCMC-Gel und SWV • 1-mal tägl. (morgens) Becaplermin-Gel 0,01 % und SWV	SWV def. als • Initial und ggf. Debridement • 2-mal tägl. Wechsel von feuchten kochsalzhaltigen Verbänden • Druckentlastung • Bei Auftreten systemische Kontrolle von Infektionen
Hardikar 2005[23]	SWV und Druckentlastung Dauer: 1 Wo	Tägl. rhPDGF-BB-0,01 %-Gel und SWV	Placebo-Gel SWV def. als • Initial scharfes und ggf. Debridement • Druckentlastung z. B. durch Krücken oder Rollstühle, wenn möglich absolute Bettruhe • Auswaschen der Wunde mit Kochsalzlösung und Bandagieren mit feuchtem kochsalzhaltigem Verbandmull • Anweisungen zu regulärer antidiabetischer Medikation, sowie bei Bedarf Behandlung mit Antibiotika
Steed 1995[61]	n. g.	1-mal tägl. rhPDGF-BB- 0,003 %-Gel und SWV	Placebo-Gel SWV def. als • Kochsalzhaltiger Verband direkt auf behandeltem Ulcus und ringsum Bandage mit Verbandmull alle 24 h • Entfernung Restgel nach 12 h durch Spülung mit Kochsalzlösung und Anlegen von kochsalzhaltigem Verband • Initial und ggf. Debridement • Druckentlastung an behandeltem Ulcus je nach Bedarf mit Krücken, Rollstuhl, Ortheseschuhen oder anderen Methoden • Systemische Antibiotikagabe nach Bedarf
Wiemann 1998[73]	n. g.	• 1-mal tägl. Becaplermin-0,01 %-Gel und SWV • 1-mal tägl. Becaplermin-0,003 %-Gel und SWV	Placebo-Gel SWV def. als • 2-mal tägl. Wechsel von feuchten kochsalzhaltigen Verbänden • Initial und ggf. Debridement • Kontrolle bestehender Infektionen • Druckentlastung

h = Stunde. n. g. = Nicht genannt. NaCMC = Natrium-Carboxymethylcellulose. rh-PDGF-BB = Rekombinanter humaner thrombozytärer Wachstumsfaktor-BB, engl.: Recombinant human platelet-derived growth factor-BB. SWV = Standardwundversorgung. TCC = Vollkontaktgips. Wo = Woche.

5.5.2.2 Becaplermin vs. andere Therapie

Zum Vergleich von Becaplermin in der Konzentration von 0,01 % mit der extrazellulären Wundmatrix OASIS wurde eine randomisierte, multizentrische, unverblindete Parallelgruppenstudie (Niezgoda et al.[41]) eingeschlossen, in der die Patienten ambulant behandelt wurden. Eine Run-in-Phase wird nicht beschrieben. Die Beobachtungsdauer betrug zwölf Wochen. Nach Ablauf dieser Zeit hatten die Patienten die Möglichkeit zu einem Crossover, wenn die jeweilige Therapie nicht erfolgreich war. Im Falle einer 50-prozentigen Wundheilung innerhalb von vier Wochen nach dem Crossover konnte die Studienteilnahme bis zu einer vollständigen Wundheilung und maximal acht Wochen fortgesetzt werden. Nach sechs Monaten erfolgte für alle Patienten eine abschließende Untersuchung, in der das Auftreten von Rezidiven bzw. die Dauerhaftigkeit des Wundverschlusses überprüft wurde. Es erfolgten ein initiales Debridement und, wenn im Studienverlauf notwendig, weitere während der Behandlung. Die OASIS-Wundmatrix wurde als Stück von etwas größerem Umfang als das Ulcus auf dem Wundfeld appliziert und mit steriler Kochsalzlösung angefeuchtet. Ein zweiter Verband für den Wundfeldschutz und zum Erhalt des Direktkontakts von OASIS und Wundfeld wurde darüber angelegt. Bei den wöchentlichen Untersuchungsterminen entschied der behandelnde Arzt, ob eine erneute Anwendung erfolgen sollte. Becaplermin wurde einmal täglich aufgetragen und nach zwölf Stunden wurden Reste des Gels mit einer Kochsalzspülung entfernt und neue kochsalzhaltige, feuchte Verbände angelegt. Eine Standardwundversorgung erhielten darüber hinaus beide Therapiegruppen. Sie ist als Wundreinigung bei jedem Untersuchungstermin und Bereitstellung orthopädischer Schuhe zur Druckentlastung beschrieben. Die Entscheidung über eine adäquate Druckentlastung fällte der behandelnde Arzt individuell.

Tabelle 7: Studiencharakteristika Becaplermin 0,01 % vs. andere Therapie

Studie	Studiendesign Setting	Anzahl Zentren	Länder	Beobachtungsdauer	Relevante Zielkriterien*	Anzahl randomisierter Patienten
Niezgoda 2005[41]	RCT Unverblindet Multizentrisch Parallel Ambulant	9	USA Kanada	Run-in: n. g. Beobachtung: 12 Wo Nach 6 Mo Rezidivuntersuchung	• Vollständige Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung	N = 98 OASIS: N = 50 Becaplermin 0,01 %: N = 48

Als „primär“ deklarierte Zielkriterien im **Fett**druck, wenn Fallzahlplanung adäquat durchgeführt.

Mo = Monat. N = Anzahl der Patienten. OASIS = Azelluläres Biomaterial von Submucosa des Schweinedünndarms. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. Wo = Woche.

Tabelle 8: Übersicht zu den Interventionen Becaplermin 0,01 % vs. andere Therapie

Studie	Run-in-Phase	Intervention	Kontrolle
Niezgoda 2005[41]	n. g.	• OASIS-Wundmatrix (Cook Biotech Incorporated, West Lafayette, Indiana, USA) und SWV, Wundmatrix größer als Ulcus, Befeuchtung mit steriler Kochsalzlösung, zweiter Verband für Wundfeldschutz und Erhalt des Direktkontakts von OASIS und Wundfeld, wöchentl. Überprüfung einer erneuten Anwendung und SWV • 1-mal tägl. Becaplermin-0,01 %-Gel und SWV, Entfernung Restgel nach 12 h durch Spülung mit Kochsalzlösung und Anlegen von feuchtem kochsalzhaltigem Verband, 2-mal tägl. Verbandwechsel und SWV SWV def. als • Wundreinigung und ggf. Debridement bei jedem Untersuchungstermin • Bereitstellung orthopädischer Schuhe zur Druckentlastung (DH Pressure Relief Shoe; Royce Medical Co, Camarillo, Kalifornien, USA) Entscheidung für Art der Druckentlastung durch Prüfarzt	--

h = Stunde. n. g. = Nicht genannt. OASIS = Azelluläres Biomaterial von Submucosa des Schweinedünndarms. SWV = Standardwundversorgung.

5.5.2.3 rhEGF vs. Placebo

Die beiden Studien[67, 69] zum Vergleich der Konzentrationen 0,015 % (Viswanathan et al.[69]), 0,02 % und 0,04 % (Tsang et al.[67]) rhEGF mit Placebo bzw. einer Standardwundversorgung sind randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien. Bei Tsang et al.[67] wurde die Behandlung entweder in einer ambulanten Klinik oder im Fall eingeschränkter Gehfähigkeit der Patienten mithilfe einer Gemeindeschwester durchgeführt, bei Viswanathan et al.[69] ist das Setting nicht beschrieben. Drei Zentren waren an der Studie von Viswanathan et al.[69] beteiligt, bei Tsang et al.[67] ist die Anzahl der Zentren der Publikation nicht eindeutig zu entnehmen, evtl. wurde die Studie unizentrisch durchgeführt. Eine Run-in-Phase wird von keinem der Autoren beschrieben. Die Beobachtungsdauer betrug bei Tsang et al.[67] zwölf Wochen und bei Viswanathan et al.[69] 15 Wochen. Eine durchschnittliche gesamte Follow-up-Dauer von 24 Wochen wird von Tsang et al.[67] genannt. Bei Viswanathan et al.[69] ist kein Follow-up angegeben, es werden aber Ergebnisse nach 22 Wochen berichtet. Eine tägliche Applikation der Actovegin-Creme mit oder ohne Konzentrationen von rhEGF und anschließender Bedeckung mit steriler Gaze geben Tsang et al.[67] an, bei Viswanathan et al.[69] werden Interventions- und Placebo-Gel zweimal täglich appliziert. Die Standardwundversorgung bestehend aus Debridement von nekrösem Gewebe und Kallusentfernung wird nur von Tsang et al.[67] beschrieben, es wird allerdings nicht erwähnt, ob ggf. notwendige weitere Debridements im Studienverlauf erfolgten. Druckentlastung oder TCC wurden bei Tsang et al.[67] nicht verschrieben, jedoch im Bedarfsfall individuell angefertigte Einlagen. Bei Viswanathan et al.[69] fehlen Angaben zur Druckentlastung, als Therapieergänzung werden hier jedoch eine reguläre Diabetesmedikation und die Gabe von Antibiotika oral oder intravenös zur Infektionsprävention genannt. Bei Tsang et al.[67]werden Antibiotika nur im Bedarfsfall verabreicht.

Tabelle 9: Studiencharakteristika rhEGF vs. Placebo

Studie	Studiendesign Setting	Anzahl Zentren	Länder	Beobachtungsdauer	Relevante Zielkriterien*	Anzahl randomisierter Patienten
Tsang 2003[67]	RCT Doppelblind Parallel Ambulant	n. g.	n. g.	Run-in: n. g. Beobachtung: 12 Wo Follow-up: 12 Wo	• Vollständige Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung	N = 61 rhEGF 0,02 %, N = 21 rhEGF 0,04 %, N = 21 PL N = 19
Viswanathan 2006[69]	RCT Doppelblind Multizentrisch Parallel Setting n. g.	3	n. g.	Run-in: n. g. Beobachtung: 15 Wo Follow-up: n. g.	• Vollständige Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung	N = 60 rhEGF 0,015 %, N = 30 PL, N = 30

* Als „primär“ deklarierte Zielkriterien im **Fett**druck, wenn Fallzahlplanung adäquat durchgeführt.

N = Anzahl der Patienten. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. rhEGF = Rekombinanter humaner epidermaler Wachstumsfaktor, engl.: Recombinant human epidermal growth factor. SWV = Standardwundversorgung. Wo = Woche.

Tabelle 10: Übersicht zu den Interventionen rhEGF vs. Placebo

Studie	Run-in-Phase	Intervention	Kontrolle
Tsang 2003[67]	n. g.	• Tägl. Actovegin 5 % Creme und rhEGF 0,02 %, Bedecken mit sterilem kochsalzhaltigem Verbandmull und SWV • Tägl. Actovegin 5 % Creme und rhEGF 0,04 %, Bedecken mit sterilem kochsalzhaltigem Verbandmull und SWV	• Tägl. Actovegin 5 % Creme, Bedecken mit sterilem kochsalzhaltigem Verbandmull SWV def. als • Debridement von nekrotischem Gewebe und Kallus-Entfernung • Antibiotikagabe nach klinischer Entscheidung oder positiven Wundkulturen
Viswanathan 2006[69]	n. g.	rhEGF 0,015 % (Regen-D 150, Bharat Biotech International Limited, Hyderabad, Indien) 2-mal tägl. Antibiotika oral und intravenös zur Infektionsprävention	Placebo-Gel 2-mal tägl. • Reguläre Diabetesmedikation • Antibiotika oral und intravenös zur Infektionsprävention

n. g. = Nicht genannt. rhEGF = Rekombinanter humaner epidermaler Wachstumsfaktor, engl.: Recombinant human epidermal growth factor. SWV = Standardwundversorgung.

5.5.2.4 bFGF vs. Placebo

Zum Vergleich von bFGF in der Konzentration von 5 µg/ml mit Placebo bzw. einer Standardwundbehandlung wird die randomisierte, doppelblinde, bizentrische Parallelgruppenpilotstudie von Richard et al.[47] eingeschlossen. Die Beobachtungsdauer betrug 18 Wochen, von denen die Patienten sechs Wochen stationär und zwölf Wochen ambulant behandelt wurden. Weder eine Run-in-Phase noch ein über die Beobachtungsdauer hinausgehender Follow-up-Zeitraum waren genannt. Während der stationären Behandlung wurden das bFGF enthaltende- und das Placebo-Spray einmal täglich appliziert und während der ambulanten Behandlung zweimal täglich. Die Wunden wurden in den beiden Behandlungszentren unterschiedlich abgedeckt, und zwar mit durch Vaseline imprägniertem Verbandmull im „Le Grau du Roi Medical Center“ und mit trockenen Kompressen in der Universitätsklinik, jeweils in Montpellier. Eine Standardwundversorgung war nicht explizit angegeben und der Publikation ist nicht eindeutig zu entnehmen, ob das mechanische Entfernen von nekrotischem Gewebe und Kallus einmalig erfolgte oder regelmäßig bzw. je nach Bedarf. Spezielle Orthesen zur Druckentlastung wurden nicht verschrieben, die Patienten wurden lediglich dazu ermuntert, das Ulcus durch völlige Druckentlastung zu schonen. Zusätzlich wurde eine intensive Insulintherapie bestehend aus dreimal täglicher subkutaner Injektion bzw. kontinuierlicher subkutaner Infusion während des gesamten Studienverlaufs durchgeführt, und die Patienten wurden dazu angehalten, ihre Blutzuckerwerte drei- bis sechsmal täglich zu überprüfen.

Tabelle 11: Studiencharakteristika bFGF 5 µg/ml vs. PL

Studie	Studiendesign Setting	Anzahl Zentren	Länder	Beobachtungsdauer	Relevante Zielkriterien*	Anzahl randomisierter Patienten
Richard 1995[47]	RCT Doppelblind Bizentrisch Parallel Stationär und ambulant	2	Frankreich	Run-in: n. g. Beobachtung: 18 Wo Follow-up: n. g.	• Vollständige Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Dauer bis zu 50 % Wundheilung • Reduktion Wundfläche • Veränderung Ulcusklassifikation	N = 17 bFGF: N = 9 PL: N = 8

Als „primär“ deklarierte Zielkriterien im **Fett**druck, wenn Fallzahlplanung adäquat durchgeführt.

bFGF = Basischer Fibroblastenwachstumsfaktor, engl.: Basic fibroblast growth factor. N = Anzahl der Patienten. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. Wo = Woche.

Tabelle 12: Übersicht zu den Interventionen bFGF 5 µg/ml vs. Placebo

Studie	Run-in-Phase	Intervention	Kontrolle
Richard 1995[47]	n. g.	Tägl. Aufsprühen von 50 µl Spray mit 500 ng bFGF (Farmitalia Carlo Erba, Mailand, Italien) und für 6 Wo, 2-mal tägl. Aufsprühen und SWV für 12 Wo, Verband mit sterilem, durch Vaseline imprägniertem Verbandmull (Tulle gras Lumière, Sarback, Suresnes, Frankreich) oder trockenen Kompressen	Tägl. Placebo-Spray, Verband mit sterilem, durch Vaseline imprägniertem Verbandmull (Tulle gras Lumière, Sarback, Suresnes, Frankreich) oder trockenen Kompressen SWV definiert als • Entfernung von nekrotischem Gewebe und Kallus • Empfehlung zur Druckentlastung • Intensive Insulintherapie

bFGF = Basischer Fibroblastenwachstumsfaktor, engl.: Basic fibroblast growth factor. n. g. = Nicht genannt. SWV = Standardwundversorgung. Wo = Woche.

5.5.2.5 Dermagraft vs. Standardwundversorgung

Vier Studien[20, 23, 36, 44] wurden zum Vergleich von Dermagraft mit einer Standardwundversorgung eingeschlossen. Alle vier sind randomisierte, einfach verblindete Parallelgruppenstudien. Multizentrisch angelegt waren die Studien von Gentzkow et al.[20], Marston et al.[36] und Pollak et al.[44], und in der Studie von Hanft et al.[23] wird von der Population eines Zentrums berichtet, das auch Teil der Studie von Marston et al.[36] ist. Das Setting wird nur von Hanft et al.[23] und Marston et al.[36] beschrieben. Den Patienten wurde neben einer stationären auch die Möglichkeit einer ambulanten Teilnahme geboten. Die Studie von Gentzkow et al.[20] wird als Pilotstudie bezeichnet. Die Beobachtungsdauer betrug in allen Studien zwölf Wochen. Bei Hanft et al.[23] und Pollak et al.[44] ist auch eine zweiwöchige Run-in-Phase angegeben, während der in beiden Studien ein initiales Debridement vorgenommen wurde und eine Standardwundversorgung stattfand. Darüber hinaus ist bei Hanft et al.[23] beschrieben, dass währenddessen die Basisdaten erhoben und Anweisungen zur Druckentlastung erteilt wurden. Ein Follow-up über den Beobachtungszeitraum hinaus wird nur von Pollak et al.[44] genannt, die Dauer betrug 20 Wochen. In allen Studien wurde einmal wöchentlich für acht Wochen ein Implantat Dermagraft appliziert, bei Gentzkow et al.[20] darüber hinaus auch in weiteren Behandlungsgruppen zwei Implantate alle zwei Wochen sowie ein Implantat alle zwei Wochen für jeweils acht Wochen. Die Standardwundversorgung bestand in allen Studien aus einem initialen Debridement, über zusätzliche chirurgische Wundbehandlungen im Studienverlauf berichten nur Hanft et al.[23] und Marston et al.[36]. Gentzkow et al.[20] erwähnen, dass alle behandelnden Ärzte eine Fortbildung besucht hatten, um eine in allen Studienzentren einheitliche Debridement-Technik garantieren zu können und dass das Verbandmaterial zentral eingekauft und dann verteilt wurde, um auch in diesem Punkt eine vergleichbare Behandlung zu erreichen. Das Bedecken oder Füllen des Ulcus mit nicht anhaftendem, feuchtem, kochsalzhaltigem Verbandmull und eine Stabilisierung der Wunde durch haftendes Verbandmaterial darüber wird in allen Studien beschrieben. Sämtliche Patienten erhielten individuell angefertigte Orthesen zur Druckentlastung.

Tabelle 13: Studiencharakteristika Dermagraft vs. SWV

Studie	Studiendesign Setting	Anzahl Zentren	Länder	Beobachtungsdauer	Relevante Zielkriterien*	Anzahl randomisierter Patienten
Gentzkow 1996[20]	RCT Einfach verblindet[a] Multizentrisch Parallel Setting n. g.	5	n. g.	Run-in: n. g. Beobachtung: 12 Wo Follow-up: n. g.	• Vollständige Wundheilung • 50 % Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Dauer bis zu 50 % Wundheilung • Reduktion Wundfläche • Reduktion Wundvolumen • Ulcusrezidive	N = 50 Dermagraft A[b] N = 12 Dermagraft B N = 14 Dermagraft C N = 11 SWV N = 13
Hanft 2002[22]	RCT Einfach verblindet[a] Unizentrisch Parallel Ambulant und stationär	1	USA	Run-in: 2 Wo Beobachtung: 12 Wo Follow-up: n. g.	• Vollständige Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Reduktion Wundfläche	N = 46 Dermagraft N = 24 SWV N = 22
Marston 2003[36]	RCT Einfach verblindet[a] Multizentrisch Parallel Ambulant und stationär	35	USA	Run-in: n. g. Beobachtung: 12 Wo Follow-up: n. g.	• Vollständige Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Reduktion Wundfläche	N = 314 Dermagraft N = 163 SWV N = 151
Pollak 1997[44]	RCT Einfach verblindet[a] Multizentrisch Parallel Setting n. g.	20	n. g.	Run-in: 2 Wo Beobachtung: 12 Wo Follow-up: 20 Wo	• Vollständige Wundheilung nach 12 Wo • Vollständige Wundheilung nach 32 Wo • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Ulcusrezidive	N = 281 Dermagraft N = 139 SWV N = 142

* Als „primär“ deklarierte Zielkriterien im **Fett**druck, wenn Fallzahlplanung adäquat durchgeführt.

a: Patienten.

b: Dermagraft A: Applikation 1 Implantat wöchentlich, Dermagraft B: Applikation 2 Implantate alle 2 Wo, Dermagraft C: Applikation 1 Implantat alle 2 Wo.

N = Anzahl der Patienten. n. g. = Nicht genannt. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SWV = Standardwundversorgung. Wo = Woche.

Tabelle 14: Übersicht zu den Interventionen Dermagraft vs. SWV

Studie	Run-in-Phase	Intervention	Kontrolle
Gentzkow 1996[20]	n. g.	Dermagraft 1 Implantat wöchentl. für 8 Wo und SWV Dermagraft 2 Implantate alle 2 Wo für 8 Wo und SWV Dermagraft 1 Implantate alle 2 Wo für 8 Wo und SWV	SWV def. als • Scharfes Debridement • Anlegen einer nicht anhaftenden Auflage und Bandagieren mit kochsalzhaltigem, feuchtem Verbandmull, Sicherung durch Klebeverband • Orthesen zur Druckentlastung für alle Patienten
Hanft 2002[22]	Erhebung Basisdaten, Debridement, SWV, Anweisung zur Druckentlastung Dauer: 2 Wo	Dermagraft 1 Implantat wöchentl. für 8 Wo und SWV	SWV def. als • Debridement bei jedem Untersuchungstermin • Bandagieren mit nicht anhaftendem, kochsalzhaltigem feuchtem Verbandmull, Pflastervlies zur Stabilisierung • Orthesen zur Druckentlastung
Marston 2003[36]	n. g.	Dermagraft 1 Implantat wöchentl. für 8 Wo und SWV	SWV def. als • Initial und ggf. Debridement • Bandagieren mit nicht anhaftendem, kochsalzhaltigen feuchtem Verbandmull zur Füllung des Ulcus, trockene Gaze und Pflastervlies (Hypafix) zur Stabilisierung • Orthesen zur Druckentlastung
Pollak 1997[44]	Debridement, SWV Dauer: 2 Wo	Dermagraft 1 Implantat wöchentl. für 8 Wo und SWV	SWV def. als • Scharfes Debridement • Nicht anhaftende, kochsalzhaltige, feuchte Gaze zur Füllung, Bedecken mit haftendem Verbandmaterial • Orthesen zur Druckentlastung, Einlagen und Anweisung zur möglichen Nutzung von Gehhilfen oder Rollstühlen

n. g. = Nicht genannt. SWV = Standardwundversorgung. Wo = Woche.

5.5.2.6 Apligraf vs. Standardwundversorgung

Zum Vergleich von Apligraf mit einer Standardwundversorgung wurde die randomisierte, unverblindete, multizentrische Parallelgruppenstudie von Edmonds et al.[14] eingeschlossen. Die Beobachtungsdauer betrug zwölf Wochen und in einem zusätzlichen Follow-up von 24 Wochen wurden die Patienten mit vollständiger Wundheilung nach 14, 16, 20 und 24 Wochen zu einer Nachuntersuchung möglicherweise aufgetretener Rezidive oder anderer Nebenwirkungen einbestellt. Patienten, deren Ulcera während der Beobachtungsdauer nicht vollständig geheilt waren, wurden nur zu einem einzigen Nachuntersuchungstermin am Ende des Follow-up gebeten. Apligraf wurde in der ersten Woche appliziert und insgesamt maximal drei Mal, wenn das Ulcus in den Wochen 4 und 8 als nicht heilend eingestuft wurde. Die Standardwundversorgung bestand aus einem scharfen Debridement 14 Tage vor Beginn der Behandlung, weitere Debridements im Studienverlauf waren je nach Bedarf vorgesehen. Die Wunde wurde primär mit einer nicht anhaftenden porösen Wundauflage aus Polyamid bedeckt, sekundär mit kochsalzhaltigem, feuchten Verbandmull und abschließend mit einem festen Verband sowie einem Pflaster zur Stabilisierung umgeben. Alle Patienten erhielten individuell angepasste Orthesen, Gehhilfen oder Rollstühle, sowie spezielle Strümpfe und weitere Anleitung zur Druckentlastung.

Tabelle 15: Studiencharakteristika Apligraf vs. SWV

Studie	Studiendesign Setting	Anzahl Zentren	Länder	Beobachtungsdauer	Relevante Zielkriterien*	Anzahl randomisierter Patienten
Edmonds 2009[14]	RCT Unverblindet Multizentrisch Parallel Ambulant	n. g.	Europa Australien	Run-in: n. g. Beobachtung: 12 Wo Follow-up: 24 Wo	• **Vollständige Wundheilung** • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Ulcusrezidive	N = 82 Apligraf: N = 40 SWV; N = 42

* Als „primär“ deklarierte Zielkriterien im **Fett**druck, wenn Fallzahlplanung adäquat durchgeführt.

N = Anzahl der Patienten. n. g. = Nicht genannt. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SWV = Standardwundversorgung. Wo = Woche.

Tabelle 16: Übersicht zu den Interventionen Apligraf vs. SWV

Studie	Run-in-Phase	Intervention	Kontrolle
Edmonds 2009[14]	n. g.	Apligraf maximal 3-mal (Wo 1 und zusätzlich in den Wo 4 und 8 wenn Ulcus als nicht heilend eingestuft) und SWV	SWV def. als • Initial und ggf. scharfes Debridement • Nicht anhaftende, poröse Wundauflage aus Polyamid (Mepitel, Mölnlycke Health Care AB, Gothenburg, Schweden), kochsalzhaltiger feuchter Verband-mull, trockener Verband und Pflaster zur Stabilisierung • Orthesen zur Druckentlastung (Aircast, Vista, Kalifornien, USA), spezielle Strümpfe, Gehhilfen, Rollstühle

n. g. = Nicht genannt. SWV = Standardwundversorgung. Wo = Woche.

5.5.3 Ein- und Ausschlusskriterien sowie Basisdaten

Innerhalb der einzelnen Studien werden die Patientengruppen anhand ihrer demographischen und klinischen Charakteristika hinsichtlich der zu behandelnden Ulcera verglichen. Die Rahmenlinien für diese Charakteristika werden über Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt. Dabei bleiben neben gemeinsamen Kriterien vor allem die Unterschiede zwischen den Studien festzuhalten. Allen Studien gemein ist die Beschränkung auf Patienten mit diabetischem Ulcus an der unteren Extremität. Voraussetzung dafür ist eine Erkrankung der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder 2. Ebenfalls beschränken sich alle Studien auf erwachsene Patienten im Alter ab mindestens 18 Jahren, Patienten mit malignen Erkrankungen werden ausgeschlossen.

Tabelle 17 bis Tabelle 27 geben einen Überblick über weitere relevante Ein- und Ausschlusskriterien und die Basisdaten der Patienten. Eine vollständige Aufzählung der Ein- und Ausschlusskriterien enthalten die Extraktionsbögen (siehe Anhang 8.5). Wenn im folgenden Text nicht anders erwähnt, fehlen Angaben zu p-Werten als Präzisionsmaß.

5.5.3.1 Becaplermin vs. Placebo bzw. Standardwundversorgung

In die fünf Studien zum Vergleich von Becaplermin mit einer Standardwundversorgung sind 118 (Steed et al.[61]), 172 (d'Hemecourt et al.[13]), 382 (Wiemann et al.[73]) 20 (Bhansali et al.[9]) und 113 (Hardikar et al.[23]) Patienten eingeschlossen, insgesamt 805. Als einzige schränken Bhansali et al.[9] die Lokalisation des Ulcus weiter auf die Fußsohle ein. In allen Studien wird eine adäquate Durchblutung der betroffenen Region verlangt, so setzen d'Hemecourt et al.[13] und Wiemann et al.[73] einen transkutanen Sauerstoffpartialdruck ($TcPO_2$) größer oder gleich 30 mmHg an der betroffenen Extremität, Steed et al.[61] einen $TcPO_2$ größer oder gleich 30 mmHg am Fußrücken und Hardikar et al.[23] einen $TcPO_2$ größer als 70 mmHg am Knöchel bzw. größer 30 mmHg am Zeh voraus. Bhansali et al.[9] hingegen schließen nur Patienten mit einem Knöchel-Arm-Index (ABI) größer als 0,9 ein. Ausgeschlossen sind in den Studien des Weiteren Störfaktoren, die Einfluss auf die Wundheilung nehmen können. Bhansali et al.[9] beschränken sich hier auf Osteomyelitis, in den anderen Studien wird zusätzlich die Einnahme von Kortikosteroiden und Immunsuppressiva sowie Chemotherapie aufgeführt. Zusätzlich genannt und ausgeschlossen werden, außer bei Bhansali et al.[9], schwangere, stillende und gebärfähige Frauen ohne angemessene Verhütungspraxis und Patienten mit Krebserkrankungen. Bei d'Hemecourt et al.[13], Steed et al.[61] und Wiemann et al.[73] wird eine Ulcusdauer größer oder gleich acht Wochen, bei Hardikar et al.[23] größer oder gleich vier Wochen vorausgesetzt. Die Ulcusfläche begrenzen d'Hemecourt et al.[13] auf 1 bis 10 cm², Steed et al.[61] auf 1 bis 100 cm², Wiemann et al.[73] und Hardikar et al.[23] beschränken sich auf 1 bis 40 cm². Bhansali et al.[9] machen weder zur Ulcusdauer noch zur Ulcusfläche Angaben. Hardikar et al.[23] führen als einzige eine obere Altersgrenze, kleiner oder gleich 80 Jahre, für die Patienten auf, die untere Altersgrenze liegt in allen fünf Studien zwischen 18 bis 20 Jahren.

Tabelle 17: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien Becaplermin 0,003 %, 0,01 %, NaCMC vs. Placebo bzw. SWV

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Bhansali 2009[9] rhPDGF: N = 10 PL: N = 10	• ≥ 1 neuropathisches plantares Ulcus ≥ Wagner-Stadium II ohne Osteomyelitis, nachgewiesen durch Röntgenuntersuchung • Neuropathie bewertet durch DNS-Score, DNE-Score und VPT • Adäquate arterielle Durchblutung (ABI > 0,9)	n. g.
d'Hemecourt 1998[13] Becaplermin: N = 34 NaCMC: N = 70 SWV: N = 68	• Patienten mit chronischem (≥ 8 Wochen), nicht heilenden, über alle Hautschichten vorhandenen, diabetischen Ulcus an der unteren Extremität (Stufe III oder IV nach IAET • Ulcusgröße nach Debridement ≥ 1 cm² und ≤ 10 cm² • $TcPO_2$ an betroffener Extremität ≥ 30 mmHg	• Wundregion betroffen von Osteomyelitis • > 3 Ulcera bei Studienbeginn • Zusätzliche Therapien mit bekannter Auswirkung auf Wundheilung (Kortikosteroide, Chemotherapie, Immunsuppressiva) • Schwangere oder stillende Frauen, Frauen im gebärfähigen Alter ohne angemessene Verhütungspraxis
Steed 1995[61] Becaplermin: N = 61 PL: N = 57	• Patienten mit chronischem (≥ 8 Wochen vorhanden), nicht heilendem, über alle Schichten vorhandenem, diabetischem Ulcus an der unteren Extremität • ≥ 1 Ulcus zwischen 1 und 100 cm² Oberfläche (untere Extremität), ≤ 3 an behandelter Extremität • Infektionsfreiheit der Ulcera bestätigt durch klinische Untersuchung und ggf. Röntgenaufnahme • $TcPO_2$ am Fußrücken bzw. der Wundregion ≥ 30 mmHg	• Stillende Mütter oder Frauen im gebärfähigen Alter • Bekannte Hypersensitivät gegenüber Komponenten des Gels • > 3 Ulcera • Patienten mit Osteomyelitis • Thermische, elektrische oder Verbrennungen durch Bestrahlung an behandelter Extremität • Einnahme von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva, Strahlen- oder Chemotherapie
Wiemann 1998[73] 0,01 %: N = 132 0,003 %: N = 123 PL: N = 127	• ≥ 1 chronisches (≥ 8 Wochen vorhanden), nicht heilendes, über alle Schichten vorhandenes, diabetisches Ulcus an der unteren Extremität (Stufe III oder IV nach IAET) • $TcPO_2$ an betroffener Extremität ≥ 30 mmHg	• Wundregion betroffen von Osteomyelitis • Fläche Zielulcus nach Debridement < 1 cm² und > 40 cm² • Begleiterkrankungen wie z. B. Bindegewebserkrankungen, medizinische (Strahlentherapie) oder medikamentöse Behandlungen z. B. mit Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva mit Einfluss auf Studienergebnisse • Schwangere Frauen, stillende Mütter oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne angemessene Verhütungspraxis
Hardikar 2005[23] rhPDGF: N = 55 PL: N = 58	• ≥ 1 Ulcus zwischen 1 und 40 cm² (untere Extremität), < 3 an behandelter Extremität • Ulcus (≥ 4 Wochen) in Stadium III oder IV (definiert gemäß Wound, Ostomy, and Continence Nurses Society) • Infektionskontrolle bestimmt durch Score zur Wunddokumentation • Adäquate Durchblutung des Fußes kontrolliert mit Farbdoppler oder Tasten der Fußpulse, Bestimmung des ABI > 0,70, $TcPO_2$ am Knöchel > 70 mmHg, am Zeh > 30 mmHg	• Arteriell-venös bedingte Ulcera, bzw. Ulcera infolge Osteomyelitis oder Verbrennungen • Schlechter Ernährungsstatus (Serumproteine < 6,5 g/dl) • Persistierende Infektion, lebensbedrohliche Begleiterkrankung, Deformitäten an unterer Extremität (z. B. Charcot-Fuß) • Vorangegangene Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva, jegliche bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den Gelkomponenten • Stillende oder schwangere Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne angemessene Verhütungspraxis

ABI = Knöchel-Brachial-Index, engl.: Ankle brachial index. DNE = Untersuchung der diabetischen Nervenschädigung, engl.: Diabetic neuropathy examination. DNS = Diabetic neuropathy symptom. IAET = International Association of Enterostomal Therapists. n. g. = Nicht genannt. NaCMC = Natrium-Carboxymethylcellulose. PL = Placebo. rhPDGF = Rekombinanter humaner thrombozytärer Wachstumsfaktor, engl.: Recombinant human platelet-derived growth factor. SWV = Standardwundversorgung. $TcPO_2$ = Transkutaner Sauerstoffpartialdruck. VPT = Schwelle der Vibrationsempfindung, engl.: Vibration perception threshold.

Tabelle 18: Basisdaten Becaplermin 0,003 %, 0,01 %, NaCMC vs. PL bzw. SWV

Studie	Alter[a]	Geschlecht (m/w) %	Diabetesdauer[a]	HbA1c %	$TcPO_2$[c]	Ulcusfläche[d]	Ulcusdauer[b]	ABI	Klassifikation[e] %
Bhansali 2009[9]									
Becaplermin[f]: N = 10	51,7 (13,6)	70/30	13,3 (5,9)	7,97 (0,99)	n. g.	18,1 (15,9)	**	1,03 (0,13)[g]	n. g.
SWV: N = 10	49,5 (8,8)	50/50	13,6 (9,7)	8,13 (0,70)		11,1 (9,3)		1,07 (0,10)[g]	
d'Hemecourt 1998[14]									III/IV
Becaplermin: # N = 34	58,5 (11,90)	70,6/29,4			49,4 (11,9)	2,4 (2,02)	20,0 (14,39)		94/6
NaCmC: N = 70	56,9 (13,02)	70,0/30,0	n. g.	n. g.	57,4 (27,5)	3,2 (2,75)	52,8 (60,92)	n. g.	100/0
SWV: N = 68	59,6 (11,29)	79,4/20,6			56,5 (24,5)	3,5 (3,53)	42,0 (42,00)		96/4
Steed 1995[61]		*							
Becaplermin§: N = 61	63,2	70,5/29,5	n. g.	n. g.	58,6	5,5	81,8	n. g.	n. g.
PL: N = 57	58,3[h]	80,7/19,3			59,7	9,0[i]	74,5		
Wiemann 1998[73]							***		
Becaplermin:# N = 123	57 (11,5)	67/33			55,0 (22,60)	2,6 (3,41)	46 (54,7)		
Becaplermin§: N = 132	58 (11,3)	62/38	n. g.	n. g.	54,1 (20,94)	2,6 (2,69)	56 (80,3)	n. g.	n. g.
PL: N = 127	58 (11,8)	72/28			55,5 (19,61)	2,8 (4,14)	46 (52,1)		
Hardikar 2005[23]									
Becaplermin#[f]: N = 55	54,7 (9,0)	73/27	11,5 (6,7)	7,8 (1,7)	n. g.	11,9 (9,9)	25,5 (31,9)	1,07 (0,16)	n. g.
PL: N = 58	54,5 (9,9)	69/31	11,5 (6,5)	7,2 (1,3)		13,7 (11,2)	19,8 (39,8)	1,05 (0,14)	

Alle Angaben als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern.

= Wirkstoff rhPDGF-BB 0,01 %, § Wirkstoff rhPDGF-BB 0,003 %.

a = Angabe in Jahren.

b = Angabe in Wochen.

c = An Fußrücken gemessen, Angabe in mmHg.

d = Angabe in cm^2.

f = In Studie angegeben als rhPDGF-BB 0,01 %.

g = ABPI-Messung rechts, ABPI-Messung links: Becaplermin 1,03 (0,13), PL 1,10 (0,14).

h = Statistisch signifikanter Unterschied, p = 0,02.

i = 1 Patient in PL-Gruppe mit Ulcusfläche 111 cm², Mittelwert in PL-Gruppe nach dessen Ausschluss bei 7,2 cm².

* Angabe nach eigener Berechnung.

** < 4 Wochen: Becaplermin N = 2, PL N = 2,> 4 Wochen: Becaplermin N = 8, PL N = 8.

*** Daten nicht von allen Patienten vorhanden: Becaplermin# N = 113, Becaplermin§ N = 123, PL N = 119.

ABI = Knöchel-Brachial-Index, engl.: Ankle brachial index. ABPI = Knöchel-Brachial-Druckindex, engl.: Ankle brachial pressure index. HbA1c % = Anteil glykosyliertes Hämoglobin/Gesamthämoglobin. m = Männlich. NaCmC = Natrium-Carboxymethylcellulose. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. rhPDGF-BB = Rekombinanter humaner thrombozytärer Wachstumsfaktor-BB, engl.: Recombinant human platelet-derived growth factor-BB. SWV = Standardwundversorgung. $TcPO_2$ = Transkutaner Sauerstoffpartialdruck. w = Weiblich.

5.5.3.2 Becaplermin vs. andere Therapie

In die Studie von Niezgoda et al.[41] zum Vergleich von Becaplermin mit OASIS sind insgesamt 73 Patienten eingeschlossen. Sie ist auf Patienten mit diabetischem Ulcus am Fuß beschränkt. Zudem wird eine adäquate Durchblutung im Ulcusbereich vorausgesetzt, definiert über einen $TcPO_2$ größer als 30 mmHg oder einen ABI größer als 0,7. Patienten mit Störfaktoren, die die Wundheilung beeinflussen, wie z. B. arterielle Erkrankungen, Osteomyelitis, die Einnahme von Kortikosteroiden, Immunsuppressiva oder ein unzureichend eingestellter Diabetes, werden ausgeschlossen. Niezgoda et al.[41] setzen eine Ulcusdauer länger als 30 Tage voraus, bezüglich der Ulcusfläche werden Ulcera im Bereich von 1 bis 49 cm² eingeschlossen. Die untere Altersgrenze liegt bei 19 Jahren.

Hinsichtlich der Ulcuslokalisation zeigen sich prozentuale Unterschiede im Auftreten an der Sohle oder an einer anderen Stelle: in der Becaplermingruppe treten die Ulcera zu 58 % an der Sohle gegenüber 42 % an einer anderen Stelle auf, in der OASIS-Gruppe zu 72 % an der Sohle und 28 % an einer anderen Stelle; mit p = 0,323 erreichen die Unterschiede keine statistische Signifikanz. Die $TcPO_2$- und ABI-Werte der Patienten sind zwischen den Gruppen vergleichbar. Die durchschnittlichen Ulcusflächen schwanken zwischen 3,2 cm^2 in der Becaplermin- und 5,0 cm^2 in der OASIS-Gruppe, auch hier wird mit p = 0,234 kein statistisch signifikanter Unterschied erreicht. Die Daten zur Ulcusdauer sind ähnlich. Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt in der Verteilung des Diabetestyps vor: acht Patienten (22 %) der Becaplermin- und 18 (49 %) der OASIS-Gruppe sind an einem Diabetes Typ 1 erkrankt und 28 Patienten (78 %) der Becaplermin- sowie 19 Patienten (51 %) der OASIS-Gruppe an einem Diabetes Typ 2, p = 0,018. Das durchschnittliche Alter der Patienten, BMI-Werte sowie die Geschlechterverteilung sind vergleichbar.

Tabelle 19: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien Becaplermin vs. andere Therapie

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Niezgoda 2005[41] Becaplermin N = 36 OASIS N = 37	• Ulcusgröße: 1 bis 49 cm^2 • Ulcustiefe: ausgeweitet auf Epidermis und Dermis • Ulcusklassifikation: Grad I, Stadium A (University of Texas classification) • Ulcusdauer: > 1 Monat, nicht heilend • Wundbett mit Granulationsgewebe	• Klinisch definierte und dokumentierte schwere arterielle Erkrankung • Frühere Bestrahlung an Ulcusstelle • Einnahme von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva • Vorerkrankung von Kollagenosen • Unterernährung (Albumin < 2,5 g/dl) • Unkontrollierter Diabetes (A1C > 12 %) • Anzeichen von Infektionen, Cellulite, Osteomyelitis, Nekrose oder gefäßlosem Ulcusgrund • Hämodialyse • Unzureichende Durchblutung im Ulcusbereich ($TcPO_2$ < 30 mmHg oder ABI < 0,70) • Charcot-Deformität oder Sichelzellanämie

A1C = Glykosyliertes Hämoglobin. ABI = Knöchel-Brachial-Index, engl.: Ankle brachial index. OASIS = Azelluläres Biomaterial von Submucosa des Schweinedünndarms. $TcPO_2$ = Transkutaner Sauerstoffpartialdruck.

Tabelle 20: Basisdaten Becaplermin vs. andere Therapie

Studie	Alter[a]	Geschlecht (m/w) %	Diabetesdauer[a]	HbA1c %	$TcPO_2$[c]	Ulcusfläche[d]	Ulcusdauer[b]	ABI	Klassifikation %
Niezgoda 2005[41]									
Becaplermin# N = 36	57 (1,9)	58/42	n. g.[e]	8,8 (2,4)	62,7 (13,7)	3,2 (0,5)	*	0,9 (0,07)	n. g.
OASIS N = 37	58 (2,3)	62/38		7,9 (1,8)	63,2 (3,4)	5,0 (1,4)		1,06 (0,07)	

Angaben als Mittelwert und Standardfehler in Klammern.

Wirkstoff rhPDGF-BB 0,01 %.

a = Angabe in Jahren.

b = Angabe in Wochen.

c = Angabe in mmHg.

d = Angabe in cm^2.

e = Statistisch signifikanter Gruppenunterschied in Bezug auf Diabetestyp: Typ 1: Becaplermin N = 8 (22 %), OASIS N = 18 (49 %); Typ 2: Becaplermin N = 28 (78 %), OASIS N = 19 (51 %), p = 0,018.

* 1 bis 3 Monate: Becaplermin N = 19 (53 %), OASIS N = 17 (46 %); 4 bis 6 Monate: Becaplermin N = 4 (11 %), OASIS N = 8 (22 %); 7 bis 12 Monate: Becaplermin N = 6 (17 %), OASIS N = 5 (13 %); > 12 Monate: Becaplermin N = 7 (19 %), OASIS N = 7 (19 %).

ABI = Knöchel-Brachial-Index, engl.: Ankle brachial index. HbA1c % = Anteil glykosyliertes Hämoglobin/Gesamthämoglobin. n. g. = Nicht genannt. OASIS = Azelluläres Biomaterial von Submucosa des Schweinedünndarms. rhPDGF-BB = Rekombinanter humaner vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, engl.: Recombinant human vascular endothelial growth factor. $TcPO_2$ = Transkutaner Sauerstoffpartialdruck.

5.5.3.3 rhEGF vs. Placebo

In die beiden Studien zum Vergleich von rhEGF mit Placebo sind 61 (Tsang et al.[67]) und 60 (Viswanathan et al.[69]) Patienten eingeschlossen, insgesamt 121. Beiden Studien gemeinsam ist die Beschränkung auf diabetische Ulcera der Stufe I und II (nach Wagner), Tsang et al.[67] konkretisieren die Lokalisation noch weiter auf den Bereich unterhalb des Knöchels. Es wird jeweils eine adäquate Durchblutung vorausgesetzt, definiert über einen ABI größer als 0,7 bei Tsang et al.[67] und größer als 0,75 bei Viswanathan et al.[69]. In beiden Studien werden hyperglykämische Patienten ausgeschlossen, bei Viswanathan et al.[69] zusätzlich noch Patienten mit weiteren Störfaktoren, wie z. B. Bluthochdruck, Osteomyelitis und anderen Erkrankungen mit Einfluss auf die Wundheilung sowie schwangere oder stillende Frauen. Viswanathan et al.[69] beschränken sich neben einer Ulcusdauer von länger als zwei bis drei Wochen auch auf eine Ulcusfläche von 2 bis 50 cm², Tsang et al.[67] machen hierzu keine Angaben. Ebenso geben Tsang et al.[67] keine Altersgrenzen für den Einschluss von Patienten an, Viswanathan et al.[69] schränken die Studie auf Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren ein.

Viswanathan et al.[69] berichten keine Basisdaten der Patienten, die folgenden Angaben beziehen sich ausschließlich auf Tsang et al.[67]. Die Informationen zur Lokalisation der Ulcera sowie die ABI-Werte sind zwischen den Gruppen vergleichbar. Im Detail liegt eine Ulcuslokalisation an der Sohle bei sechs Patienten der rhEGF 0,04 %-, drei der rhEGF 0,02 %- und bei zwei Patienten der Placebogruppe vor, eine Lokalisation am Zeh bei zehn Patienten der rhEGF 0,04 %-Gruppe, elf der rhEGF 0,02 %- und elf der Placebogruppe, eine Lokalisation am Knöchel bei vier Patienten der rhEGF 0,04 %-Gruppe, fünf Patienten der rhEGF 0,02 %- und zwei Patienten der Placebogruppe, andere Lokalisationen betreffen einen Patienten der rhEGF 0,04 %-Gruppe, zwei Patienten der rhGF 0,02 %- und vier Patienten der Placebogruppe. Bei den durchschnittlichen Ulcusflächen gibt es einen größeren Unterschied zwischen der rhEGF 0,02 %-Gruppe und den anderen beiden Gruppen: rhEGF 0,04 %- 3,40 cm², rhEGF 0,02 %- 2,78 cm² und Placebogruppe 3,41 cm². Die Ulcusdauer ist im Durchschnitt in der rhEGF 0,02 %-Gruppe mit 8,24 Wochen niedriger als in der rhEGF 0,04 %- mit 11,48 und in der Placebogruppe mit zwölf Wochen. Die durchschnittliche Diabetesdauer schwankt zwischen 9,05 in der rhEGF 0,04 %-, 9,85 in der rhEGF 0,02 %- und 10,11 Jahren in der Placebogruppe. Der Durchschnittswert für den Anteil an glykosyliertem Hämoglobin am Gesamthämoglobin (HbA1c) beträgt zwischen 7,97 in der Placebo-, 8,5 in der rhEGF 0,04 %- und 8,69 % in der rhEGF 0,02 %-Gruppe. Keiner der genannten Unterschiede erreicht statistische Signifikanz. Ein statistisch signifikanter Unterschied findet sich zwischen der rhEGF 0,04 %-Gruppe mit 28,6 % Männern und 71,4 % Frauen und der rhEGF 0,02 %-Gruppe mit 61,9 % Männern und 38,1 % Frauen, p = 0,03. In der Placebogruppe liegt die Geschlechterverteilung bei 52,6 % Männern und 47,4 % Frauen. Das durchschnittliche Alter der Patienten und BMI-Werte sind ähnlich.

Tabelle 21: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien rhEGF vs. Placebo

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Tsang 2003[67] rhEGF 0,04 %: N = 21 rhEGF 0,02 %: N = 21 PL: N = 19	• Ulcus Stufe I und II nach Wagner • Ulcus unterhalb des Knöchels • Ulcus mit adäquater Durchblutung und ABI ≥ 0,70	• Unkontrollierte Hyperglykämie (HbA1c > 12 %) • Patienten mit > 25 % Heilung des Ulcus in der Run-in-Phase
Viswanathan 2006[69] rhEGF: N = 30 PL: N = 30	• Ulcera ≥ 2 cm² und ≤ 50 cm² • Alter: 18 bis 65 Jahre • Nicht gebärfähige Frauen oder negativer Schwangerschaftstest und angemessene Verhütungspraxis 30 Tage vor und während der Studie • Eingestellter Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 • Ulcusdauer ≥ 2 bis 3 Wochen • ABI ≥ 0,75	• Ulcus ≥ Grad III gemäß Wagner-Klassifikation • Herzinsuffizienz (Stufe III und IV NYHA-Klassifikation); gastrointestinale, hepatische, renale, endokrine, hämatologische und immunologische Erkrankungen • Bluthochdruck (Stufe III), bekannte Überempfindlichkeiten gegenüber Inhaltsstoffen der Medikation, diabet. Ketoazidose oder Koma • Schwangere oder stillende Frauen • Bestehende oder vorangegangene Autoimmunerkrankungen, chronischer Alkoholabusus (≥ 40 ml/d für ≥ 6 Monate) • Lokale oder systemische Infektionen; purulente Drainage, Osteomyelitis oder totes, nicht durch chirurgisches Debridement zu entfernendes Gewebe

ABI = Knöchel-Brachial-Index, engl.: Ankle brachial index. HbA1c = Anteil glykosyliertes Hämoglobin/Gesamthämoglobin. NYHA = New York Heart Association. PL = Placebo. rhEGF = Rekombinanter humaner epidermaler Wachstumsfaktor, engl.: Recombinant human epidermal growth factor.

Tabelle 22: Basisdaten rhEGF vs. Placebo

Studie	Alter[a]	Geschlecht (m/w) %	Diabetesdauer[a]	HbA1c %	$TcPO_2$	Ulcusfläche[c]	Ulcusdauer[b]	ABI	Klassifikation %
Tsang 2003[67]		*							
rhEGF 0,04 %: N = 21	62,24 (13,68)	28,6/71,4	9,05 (6,19)	8,5 (1,34)		3,40 (1,1)	11,48 (14,68)	1,1 (0,19)	
rhEGF 0,02 %: N = 21	68,76 (10,45)	61,9/38,1[d]	9,85 (7,79)	8,69 (1,99)	n. g.	2,78 (0,82)	8,24 (5,55)	1,0 (0,22)	n. g.
PL: N = 19	64,37 (11,67)	52,6/47,4	10,11 (8,29)	7,97 (1,81)		3,48 (0,82)	12,0 (15,47)	1,0 (0,16)	
Viswanathan 2006[69]									
rhEGF 0,015 %: N = 30	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
PL: N = 30									

Alle Angaben als Mittelwert und Standardfehler in Klammern.

a = Angabe in Jahren.

b = Angabe in Wochen.

c = Angabe in cm^2.

d = Statistisch signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen 0,04 % und 0,02 % rhEGF-Gruppe, p = 0,03.

* Angabe nach eigener Berechnung.

ABI = Knöchel-Brachial-Index, engl.: Ankle brachial index. HbA1c % = Anteil glykosyliertes Hämoglobin/Gesamthämoglobin. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. rhEGF = Rekombinanter humaner epidermaler Wachstumsfaktor, engl.: Recombinant human epidermal growth factor. $TcPO_2$ = Transkutaner Sauerstoffpartialdruck.

5.5.3.4 bFGF vs. Placebo

In die Studie von Richard et al.[47] zum Vergleich von bFGF mit einem Placebo sind insgesamt 17 Patienten eingeschlossen. Die Studie ist auf Patienten mit diabetischem Ulcus an der Fußsohle mit Stufe I, II oder III nach Wagner, mit einer Mindestlänge von 0,5 cm an dessen größter Stelle nach mechanischem Debridement beschränkt. Zudem wird eine minimale Empfindungsschwelle größer als 30 V an großem Zeh oder innerem Knöchel an behandelter Extremität vorausgesetzt. Ausgeschlossen sind Patienten mit Störfaktoren, die die Wundheilung beeinflussen, wie peripherer vaskulärer Erkrankung oder aktiver Infektion.

Zwischen den beiden Behandlungsgruppen finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Angaben zur Lokalisation der Ulcera, ABI- und $TcPO_2$-Werten, sowie Ulcusflächen fehlen, stattdessen ist der maximale Ulcusdurchmesser genannt. Mit durchschnittlich 18,1 mm in der Placebo- und 18,0 mm in der bFGF-Gruppe sind die Ulcusdurchmesser vergleichbar. Die Ulcusdauer schwankt im Durchschnitt zwischen 22,4 in der bFGF- und 27,9 Monaten in der Placebogruppe. Die Durchschnittswerte zur Diabetesdauer, dem Alter und dem BMI sind vergleichbar. Der durchschnittliche HbA1c-Wert beträgt 7,9 % in der bFGF- und 7,1 % in der Placebogruppe. Außer einer Patientin in der Placebogruppe wurden nur männliche Patienten behandelt.

Tabelle 23: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien bFGF vs. Placebo

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Richard 1995[47] bFGF: N = 9 PL: N = 8	• Typisches, chronisches, nichtheilendes, neuropathisches Ulcus (Stufe I, II oder III nach Wagner) an der Fußsohle • > 0,5 cm Länge an der größten Stelle des Ulcus nach mechanischem Debridement • Vibrationsempfindungsschwelle > 30 V gemessen an großem Zeh oder malleolus medialis	• Periphere vaskuläre Erkrankung (durch Doppler-Ultraschall) • Aktive Infektion

bFGF = Basischer Fibroblastenwachstumsfaktor, engl.: Basic fibroblast growth factor. PL = Placebo.

Tabelle 24: Basisdaten bFGF vs. Placebo

Studie	Alter[a]	Geschlecht (m/w) %	Diabetesdauer[a]	HbA1c %	$TcPO_2$	Ulcusfläche[c]	Ulcusdauer[b]	ABI	Klassifikation[d] %
Richard 1995[47]		*							I/II/III*
bFGF: N = 9	61,9 (10,0)	100/0	20,9 (12,3)	7,9 (1,7)	n. g.	**	22,4 (27,9)	n. g.	22,2/44,4/33,3
PL: N = 8	63,6 (7,9)	88/12	18,8 (9,5)	7,1 (1,7			27,9 (42,2)		12,5/50/37,5

Alle Angaben als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern.

a = Angabe in Jahren.

b = Angabe in Monaten.

c = Angabe in cm^2.

d = Nach Wagner.

* Angabe nach eigener Berechnung.

** Größter Ulcusdurchmesser: bFGF 18,0 (12,0) mm, PL 18,1 (6,2) mm.

ABI = Knöchel-Brachial-Index, engl.: Ankle brachial index. bFGF = Basischer Fibroblastenwachstumsfaktor, engl.: Basic fibroblast growth factor. HbA1c % = Anteil glykosyliertes Hämoglobin/ Gesamthämoglobin. m = Männlich. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. $TcPO_2$ = Transkutaner Sauerstoffpartialdruck. w = Weiblich.

5.5.3.5 Dermagraft vs. Standardwundversorgung

In die vier Studien zum Vergleich von Dermagraft mit einem Placebo sind 50 (Gentzkow et al.[20]), 46 (Hanft et al.[22]), 245 (Marston et al.[36]) und 235 (Pollak et al.[44]), insgesamt 576 Patienten eingeschlossen. Alle Studien sind auf Patienten mit diabetischem Ulcus an der Sohle oder Ferse beschränkt. Ebenfalls gemeinsam ist allen Studien die Voraussetzung einer adäquaten Durchblutung des betroffenen Fußes, im Fall von Marston et al.[36] und Pollak et al.[44] durch einen ABI größer oder gleich 0,7, bei Gentzkow et al.[20] größer oder gleich 0,75 und bei Hanft et al.[22] beurteilt durch Tasten des Fußpulses. Auch die Kompatibilität mit dem Hautimplantat wird hier überall als Einschlusskriterium genannt. Ausgeschlossen werden Patienten mit Störfaktoren, die die Wundheilung beeinflussen. Je nach Studie werden unterschiedlich ausführliche Angaben gemacht, allen gemeinsam ist dabei der nicht ausreichend eingestellte Diabetes oder Nekrosen und Infektionen des behandelten Ulcus. Die Ulcusflächen beschränken Gentzkow et al.[20] und Pollak et al.[44] auf größer als 1 cm², Marston et al.[36] und Hanft et al.[22] auf 1 bis 20 cm². Hanft et al.[22] und Pollak et al.[44] schließen zusätzlich noch Patienten aus, deren prozentuale Wundheilung in der Run-in-Phase mindestens 50 % betrug. Eine untere Altersgrenze ist mit größer oder gleich 18 Jahren nur bei Marston et al.[36] angegeben.

Lediglich Marston et al.[36] machen Angaben zur genauen Lokalisation der Ulcera, die Verteilung auf Vorderfuß oder Ferse ist zwischen den Gruppen vergleichbar. Die ABI-Werte, hier bezeichnet als Knöchel-Arm-Index (engl.: Ankle arm index [AAI]), sowie die HbA1c-Werte bei Gentzkow et al.[20], Hanft et al.[22] und Pollak et al.[44] weisen keine größeren Unterschiede auf. Ulcusflächen sind in allen Studien angegeben, auch hier sind die Daten ähnlich. Die Ulcusdauer ist lediglich bei Pollak et al.[44] vergleichbar. Bei Gentzkow et al.[20] schwanken die Mittelwerte zwischen 40,7 in der Dermagraftgruppe B, 43,2 in der Dermagraftgruppe C, 50,4 in der Dermagraftgruppe A und 87,0 Wochen in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung, der Unterschied bleibt mit p = 0,249 allerdings ohne statistische Signifikanz. Die Ulcusdauer bei Hanft et al.[22] beträgt 21,0 in der Dermagraftgruppe und 80,79 Wochen in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung, zusätzlich ist die Standardabweichung in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung mit 188,90 Wochen vergleichsweise groß, jedoch bleibt auch hier der Unterschied mit p = 0,289 ohne statistische Signifikanz. Bei Marston et al.[36] sind die Ulcusdauern unterschiedlich lang; sie liegen im Durchschnitt bei 41 Wochen in der Dermagraftgruppe und 67 Wochen in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung. Über eine statistische Signifikanz des Unterschieds wird nicht berichtet. Auffallend ist, dass die Erkrankungsdauer bis auf die Studie von Pollak et al. [44] jeweils in den Gruppen mit einer Standardwundversorgung deutlich länger ist, wodurch die Ergebnisse zugunsten von Dermagraft verzerrt sein können und die Randomisierung infrage gestellt werden muss. Für das durchschnittliche Alter der Patienten zeigt sich lediglich bei Gentzkow et al.[20] ein statistisch signifikanter Unterschied mit 53,8 Jahren in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung im Vergleich zu 62,7 in den Dermagraftgruppen A und C sowie 66,2 Jahren in der Dermagraftgruppe B, p = 0,009. Bezüglich der Geschlechterverteilung, angegeben bei Gentzkow et al.[20], Marston et al.[36] und Pollak et al.[44], sind die Daten vergleichbar. Ebenfalls ähnlich sind die BMI-Werte bei Hanft et al.[22], in den anderen Studien werden hierzu keine Angaben gemacht.

Tabelle 25: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien Dermagraft vs. SWV

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Gentzkow 1996[20] Dermagraft A: N = 12 Dermagraft B: N = 14 Dermagraft C: N = 11 PL: N = 13	• Diabetische Ulcera plantar oder an Ferse • Alle Hautschichten umfassendes Ulcus > 1 cm^2 • Ulcus bei Randomisierung frei von Nekrosen und Infektionen und geeignet für Hauttransplantation • Adäquate Durchblutung des Fußes beurteilt durch klinische Symptome und Dopplersonographie für ABI > 0,75	• Schwangerschaft • Behandlung mit Medikamenten mit Einfluss auf Heilung wie Kortikosteroide, Immunsupressiva, Zytokine
Hanft 2002[22] Dermagraft: N = 24 PL: N = 22	• Ulcus ≥ 2 Wochen für Prüfärzte beobachtbar • Plantares Ulcus am Vorderfuß (distal des Tarsometatarsalgelenks inklusive Zehen) oder der Ferse mit einer Ulcusfläche ≥ 1,0 cm^2 • Ulcus über alle Hautschichten ohne Befall der Muskulatur, Knochen, Sehnen und Gelenkkapseln • Wunde frei von Nekrosen, scheint aus frischem Granulationsgewebe zu regenieren • Adäquate Durchblutung des Fußes beurteilt durch Pulstasten (entweder Dorsalis pedis oder Arteria posterior tibialis • Frauen im gebärfähigen Alter mit angemessener Verhütungspraxis und negativem Schwangerschaftstest	• Gangrän, Fistelgänge oder Charcot-Deformität an betroffener Extremität • Ulcusfläche > 20 cm^2 und Länge ≤ 5 cm • Wachstumsrate des Ulcus ≥ 50 % (positiv oder negativ) während Screeningperiode • Bestehende oder vorangegangene Nieren-, Leber-, hämatologische, neurologische oder Erkrankung des Immunsystems • Schwere Unterernährung (Albumin < 2,0) • Ketonkörper im Urin • Weiteres Ulcus mit Nähe ≤ 7,0 cm zu Zielulcus • Einnahme von Kortikosteroiden oral oder parenteral, Immunsuppressiva oder Zytotoxinen, Warfarin oder Heparin • Bestehende oder vorangegangene Blutungserkrankungen • Cellulite, Osteomyelitis oder andere nachgewiesene Infektion
Marston 2003[36] Dermagraft: N = 130 PL: N = 115	• Ulcus ≥ 2 Wochen für Prüfärzte beobachtbar • Plantares Ulcus an Vorderfuß oder Ferse mit Fläche ≥ 1,0 cm^2 • Ulcus über alle Hautschichten ohne Befall der Muskulatur, Knochen, Sehnen und Gelenkkapseln • Wunde frei von Nekrosen und scheint aus frischem Granulationsgewege zu regenerieren • Adäquate Durchblutung des Fußes beurteilt durch Pulstasten, ABI ≥ 0,7 (Dopplersonographie)	• Gangrän, Charcot-Deformität an betroffener Extremität • Gesamte Ulcusfläche > 20 cm^2 • Schwere Unterernährung (Albumin ≤ 2,0) • Ketonkörper im Urin • Weiteres Ulcus mit Nähe ≤ 7,0 cm zum Zielulcus • Einnahme von Kortikosteroiden oral oder parenteral, Immunsuppressiva oder Zytotoxinen, Warfarin oder Heparin • Bestehende oder vorangegangene Blutungserkrankung • Diagnose AIDS oder HIV-positiv • Cellulite, Osteomyelitis oder andere nachgewiesene Infektion
Pollak 1997[44] Dermagraft: N = 109 PL: N = 126	• Plantares oder talares diabetisches Ulcus über alle Hautschichten > 1 cm^2 • Schlechte Ansprache auf SWV während 14-tägiger Screeningperiode mit Heilungsrate < 50 % und einer noch erhaltenen Fläche > 1 cm^2 • Wundbett zum Zeitpunkt der Randomisierung frei von Nekrosen und Infektionen und geeignet für das Hautimplantat • Adäquate Durchblutung des Fußes beurteilt durch Pulstasten und ABI ≥ 0,7	n. g.

ABI = Knöchel-Brachial-Index, engl.: Ankle brachial index. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. SWV = Standardwundversorgung

Tabelle 26: Basisdaten Dermagraft vs. SWV

Studie	Alter[a]	Geschlecht (m/w) %	Diabetesdauer[a]	HbA1c %	$TcPO_2$	Ulcusfläche[c]	Ulcusdauer[b]	ABI	Klassifikation %
Gentzkow 1996[20]		*						**	
Dermagraft A: N = 12	62,7	66,7/33,3		8,0		2,2	50,4	1,0	
Dermagraft B: N = 14	66,2	78,6/21,4	n. g.	8,2	n. g.	2,3	40,7	1,1	n. g.
Dermagraft C: N = 11	62,7	63,6/36,4		8,4		3,3	43,2	0,9	
SWV: N = 13	53,8[d]	69,2/30,8		9,1		1,9	87,0	1,0	
Hanft 2002[e22]								**	
Dermagraft: N = 14	54,07 (15,62)	n. g.	n. g.	7,95 (2,50)	n. g.	1,56 (0,83)	21,0 (18,2)	1,07 (0,20)	n. g.
SWV: N = 14	58,21 (10,79)			7,96 (1,91)		1,54 (0,81)	80,79 (188,90)	1,10 (0,27)	
Marston 2003[36]	***					***			
Dermagraft: N = 130	55,8 (27-83)	69,2/30,8	n. g.	n. g.	n. g.	2,31 (0,75-16,7)	41	n. g.	n. g.
SWV: N = 115	55,5 (31-79)	79,1/20,9				2,53 (0,5-18,0)	67		
Pollak 1997[44]								**	
Dermagraft: N = 109	55,3	73/27	n. g.	10,8	n. g.	2,9	44,4	1,1	n. g.
SWV: N = 126	55,5	72/28		11,6		2,8	46,5	1,1	

Angaben als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern.

Dermagraft A: Applikation 1 Implantat wöchentlich, Dermagraft B: Applikation 2 Implantate alle 2 Wochen, Dermagraft C: Applikation 1 Implantat alle 2 Wochen.

a = Angabe in Jahren.

b = Angabe in Wochen.

c = Angabe in cm^2.

d = Statistisch signifikanter Gruppenunterschied, p = 0,009.

e = Angaben nur für Patienten mit Ulcera > 6 cm² vorhanden, Studienpopulation bei Randomisierung: Dermagraft N = 24, SWV N = 22.

* Angabe nach eigener Berechnung.

** In Studie Angabe als AAI.

*** Angabe als Mittelwert mit Spannweite in Klammern.

AAI = Knöchel-Arm-Index, engl.: Ankle arm index. ABI = Knöchel-Brachial-Index, engl.: Ankle brachial index. HbA1c % = Anteil glykosyliertes Hämoglobin/Gesamthämoglobin. m = Männlich. n. g. = Nicht genannt. SWV = Standardwundversorgung. $TcPO_2$ = Transkutaner Sauerstoffpartialdruck. w = Weiblich.

5.5.3.6 Apligraf vs. Standardwundversorgung

In die Studie von Edmonds et al.[14] zum Vergleich von Apligraf mit Placebo sind insgesamt 82 Patienten eingeschlossen. Sie ist auf Patienten mit diabetischem Ulcus an der Fußsohle mit einer Ulcusfläche von 1 bis 16 cm² und einer Ulcusdauer von länger als zwei Wochen beschränkt. Zudem ist eine adäquate Durchblutung, ohne genaue Angabe von Werten, bei verminderter Gefühlswahrnehmung an der behandelten Extremität Voraussetzung. Ausgeschlossen sind Patienten mit die Wundheilung beeinflussenden Störfaktoren, wie beispielsweise Infektionen, Krebserkrankungen, Charcot-Deformitäten oder Alkohol- bzw. Drogenabusus sowie die Behandlung mit Kortikosteroiden, Immunsuppressiva oder Chemotherapie. Ebenso ausgeschlossen werden Patienten, die mit einem Prüfpräparat weniger als acht Wochen oder einem anderen Hauttransplantat weniger als zwölf Wochen vor Studienbeginn behandelt wurden. Es finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Angaben zur Lokalisation der Ulcera, ABI, $TcPO_2$, Ulcusklassifikation und HbA1c-Werten werden nicht gemacht. Die Daten zur Ulcusfläche sind nicht von allen Patienten vorhanden, sondern nur für 31 von 33 Patienten der Apligrafgruppe und für 38 von 39 Patienten der Gruppe mit einer Standardwundversorgung. Ansonsten sind die Angaben zu Ulcusfläche, Ulcusdauer, Diabetesdauer, BMI und Geschlechterverteilung vergleichbar. Das Alter der Patienten schwankt zwischen durchschnittlich 56,4 in der Apligrafgruppe und durchschnittlich 60,6 Jahren in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung.

Tabelle 27: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien Apligraf vs. SWV

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Edmonds 2009[14] Apligraf: N = 40 SWV: N = 42	• Plantares Ulcus am Vorderfuß mit primär neuropathischem Ursprung und Fläche 1 bis 16 cm² gemessen durch Planimetrie • Ulcus über alle Hautschichten ohne Befall der Muskulatur, Knochen, Sehnen und Gelenkkapseln und ohne Fistelgänge, Ulcus ≥ 2 Wochen bei Screeninguntersuchung • Ziel-Extremität ≤ 2 Ulcera • Verminderte Gefühlswahrnehmung an der Extremität/Fuß bei körperl. Untersuchung • Zielulcus oder anderes Ulcus an demselben Fuß infektionsfrei • Adäquate Durchblutung der Zielextremität • Einhaltung der strengen Vorschriften zur Druckentlastung	• Aktive Charcot-Deformität, oder inaktive, die adäquate Entlastung verhindert • Zielucus mit Krebsnachweis innerhalb oder nahe der Lokalisation des Zielulcus • Infektion des Zielulcus inklusive Cellulite, Osteomyelitis, Gangrän oder Infektionen des tiefen Gewebes • Klinisch relevante Erkrankung mit Auswirkung auf Wundheilung (Nieren- oder Lebererkrankung, oder Immunschwäche) • Schwangere Frauen und gebärfähige Frauen ohne angemessene Verhütungspraxis oder Rhesus-D negativ • Systemisch wirkende Kortikosteroide, Immunsuppressiva oder Strahlen- oder Chemotherapie gegenwärtig oder innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn erhalten • Behandlung mit einem Prüfpräparat, zu prüfendem Medizin- oder biologischen Produkt innerhalb von 8 Wochen vor Studienbeginn • Vorangegangene Behandlung des Zielulcus mit Apligraf, Dermagraft oder anderen Hauttransplantaten < 12 Wochen vor Studienbeginn • Alkohol- oder Drogenabusus vor ≤ 1 Jahr oder gegenwärtiger Konsum illegaler Drogen

SWV = Standardwundversorgung

Tabelle 28: Basisdaten Apligraf vs. SWV

Studie	Alter[a]	Geschlecht (m/w) %	Diabetesdauer[a]	HbA1c %	$TcPO_2$	Ulcusfläche[b]	Ulcusdauer[a]	ABI	Klassifikation %
Edmonds 2009[14]						*			
Apligraf: N = 33	56,4 (11,6)	87,9/12,1	15,7 (9,2)	n. g.	n. g.	3,0 (2,1)	2,0 (2,3)	n. g.	n. g.
SWV: N = 39	60,6 (9,8)	84,6/15,4	16,0 (9,1)			3,0 (2,1)	1,7 (1,8)		

a = Angabe in Jahren.

b = Angabe in cm^2.

* Daten nicht von allen Patienten vorhanden, Apligraf- N = 31 und SWV-Gruppe N = 38.

Alle Angaben als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern.

ABI = Knöchel-Brachial-Index, engl.: Ankle brachial index. HbA1c % = Anteil glykosyliertes Hämoglobin/Gesamthämoglobin. m = Männlich. n. g. = Nicht genannt. SWV = Standardwundversorgung. $TcPO_2$ = Transkutaner Sauerstoffpartialdruck. w = Weiblich.

5.5.4 Studienqualität

Eine Bewertung der Studienqualität wird anhand der nach dem CONSORT-Statement modifizierten Liste 2a der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (2000) durchgeführt. Insgesamt werden 14 RCT in 17 Publikationen bewertet (siehe Tabelle 4), von denen nur eine[62] zusätzliche Informationen enthält.

Die Bewertung der Studienqualität ist gemäß der Abschnitte der Checkliste aufgebaut: Auswahl der Studienteilnehmer, Zuordnung und Studienteilnahme, Intervention und Studienadministration, Outcomemessung, Drop-outs, statistische Analyse und Diskussion. Sämtliche Checklisten zur Qualität der RCT sind in Anhang 8.6 aufgeführt.

5.5.4.1 Auswahl der Studienteilnehmer

Einschlusskriterien wurden in allen Studien ausreichend und eindeutig definiert und vor der Intervention festgelegt. Ausschlusskriterien sind in den Publikationen von Bhansali et al.[9] und Pollak et al.[44] nicht formuliert.

Eine reliable und valide Erfassung des Erkrankungsstatus ist durch die Blutflussmessung, die Ulcusklassifikation und die Überprüfung der Infektionsfreiheit in allen Studien garantiert. Konkrete Angaben zum Zeitraum der Rekrutierung machen lediglich Tsang et al.[67] und Marston et al.[36], die Studiendauer und ggf. der Follow-up sind dagegen allen Publikationen zu entnehmen. Eine adäquate Beschreibung der Fallzahlplanung, die sowohl das primäre Zielkriterium als auch die Größe des erwarteten Effekts, das Signifikanzniveau, die Teststärke und die ermittelte Fallzahl enthält, ist nur der Publikation von Edmonds et al.[14] zu entnehmen; Marston et al.[36] beschreiben zwar auch eine Fallzahlplanung, das Zielkriterium und die Größe des erwarteten Effekts sind jedoch nicht genannt. Als repräsentativ für die Standardnutzer der Intervention kann keine der Studienpopulationen betrachtet werden. Abgesehen von den für einen RCT üblichen strengen Ein- und Ausschlusskriterien und einem klinischen Setting, das für die weitgehend ambulant erfolgende Versorgung von Diabetespatienten untypisch ist, sind die Studienteilnehmer meistens durch ein bestimmtes Studienzentrum selektiert.

5.5.4.2 Zuordnung und Studienteilnahme

In allen Studien wurden die Patienten den Interventionsgruppen randomisiert zugeteilt, das Randomisierungsverfahren hingegen wurde nur in drei Publikationen[22, 41, 61] beschrieben und ist dort jeweils als adäquat einzustufen. Infrage gestellt werden muss die Randomisierung in den Studien von Gentzkow et al.[20], Hanft et al.[22] und Marston et al.[36], denn die Erkrankungsdauer bei Studienbeginn ist jeweils in den Gruppen mit einer Standardwundversorgung deutlich länger, wodurch auch die Ergebnisse zugunsten der Intervention verzerrt sein können. Von einer verdeckten Gruppenzuteilung wird nur in fünf Publikationen[20, 41, 44, 67, 69] berichtet und aufgrund der fehlenden Angaben über die Blickdichte der verwendeten Briefumschläge oder Karten bei Gentzkow et al.[20], Pollak et al.[44], Tsang et al.[67] und Viswanathan et al.[69] muss das Verfahren jeweils als unklar bewertet werden. Niezgoda et al.[41] berichten, dass die individuellen Prüfärzte gegenüber der Blockgröße im Randomisierungsverfahren verblindet waren. Es ist davon auszugehen, dass damit sowohl für die Patienten als auch für den Prüfarzt die Randomisierung verblindet ablief. Als doppelt verblindet werden sechs Studien beschrieben[23, 61, 73, 67, 69, 47], in einer Studie[13] sind der NaCMC- und der Becaplermin-Arm doppelt verblindet und die Behandlung mit einer Standardwundversorgung untersucherblind, vier Studien[20, 22, 36, 44] wurden einfach blind (Patient) durchgeführt und drei Studien unverblindet[9, 14, 41]. Bei d'Hemecourt et al.[13] wird nicht dargelegt, warum Patienten mit einer Standardwundversorgung nicht verblindet wurden und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die unverblindeten Patienten den verblindeten Auskunft über ihre Behandlung gaben, womit eine doppelte Verblindung aufgehoben gewesen wäre. In der Publikation von Bhansali et al.[9] wird eine Verblindung trotz durchaus möglicher und auch doppelt praktikabler Durchführung nicht erwähnt. Bei Edmonds et al.[14] wäre zumindest eine einfache Verblindung möglich gewesen, aber die Autoren sprechen die Thematik nicht an. Von Niezgoda et al.[41] wird angeführt, dass eine Verblindung aufgrund der Unterschiede der Behandlungsprotokolle von OASIS und Becaplermin von vornherein ausgeschlossen wurde, eine mögliche einfache Verblindung wird nicht angesprochen. Hanft et al.[22] diskutieren nachvollziehbar aber letztendlich nicht überzeugend, dass eine

verblindete Evaluation der Zielgrößen nicht möglich war, weil Reste des Implants Dermagraft in der Wunde sichtbar bleiben. Die Möglichkeit eines verblindeten Assessments durch fachlich unbeteiligtes Personal wäre in allen Studien möglich gewesen.

Mit Ausnahme der Publikation von Viswanathan et al.[69] wurden die Patientencharakteristika bei Studienbeginn verglichen und einige statistisch signifikante Gruppenunterschiede festgestellt. Bei Steed et al.[61] und Gentzkow et al.[20] zeigten sich statistisch signifikante Gruppenunterschiede im Durchschnittsalter der Patienten, bei Niezgoda et al.[41] in der unterschiedlichen Verteilung der beiden Diabetestypen und bei Tsang et al.[67] in der Geschlechterverteilung. Bis auf Steed et al.[61] wurden diese Unterschiede von allen Autoren in vertiefenden Analysen untersucht. Bei d'Hemecourt et al.[13], Gentzkow et al.[20], Hanft et al.[22] und Marston et al.[36] zeigten sich in der Ulcusdauer auffällige Gruppenunterschiede ohne Angabe zu möglicher statistischer Signifikanz.

5.5.4.3 Intervention und Studienadministration

Intervention und Exposition wurden in allen Studien valide, reliabel und gleichartig erfasst. Bis auf ein radikaleres Debridement für Patienten der Kontrollgruppe bei Edmonds et al.[14] und der unterschiedlichen Anwendung von trockenen Kompressen oder vaselineimprägniertem Verbandmull bei Richard et al.[47] wurden die Interventions- und Kontrollgruppen bis auf die Intervention vergleichbar therapiert.

5.5.4.4 Outcomemessung

In allen Studien wurde der Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung ermittelt, und damit das für die Patienten wesentliche Ziel der Behandlung. Ebenso patientenrelevant waren die in einigen Studien erhobene Dauer bis zu einer vollständigen oder 50-prozentigen Wundheilung und eine Verringerung der Wundfläche sowie das Auftreten von Rezidiven. Aufgrund der insgesamt geringen Stichprobengrößen konnten unerwünschte Ereignisse lediglich deskriptiv analysiert werden. Daten zur Lebensqualität der Patienten mit diabetischen Ulcera wurden nicht erhoben.

5.5.4.5 Drop-outs

Die Ausfallraten lagen in den fünf Studien[23, 61, 73, 36, 44] mit einer Gruppengröße von mehr als 50 Patienten je Studienarm bei etwa 20 % und damit in einem akzeptablen Rahmen. In den übrigen, kleineren Studien gefährdet jeder Studienabbruch die Validität der Ergebnisse. Studienaustritte werden mit Ausnahme von Tsang et al.[67] und Gentzkow et al.[20], von allen Autoren berichtet, bei Bhansali et al.[9] verließ kein Teilnehmer die Studie vorzeitig. Viswanathan et al.[69], Marston et al.[36] und Pollak et al.[44] nennen keine Abbruchgründe.

5.5.4.6 Statistische Analyse

In acht Publikationen[13, 23, 62, 73, 41, 67, 20, 14] wird eine Intention-to-treat-Analyse (ITT) angegeben, ohne jedoch die Methodik darzulegen, nach der fehlende Werte in die Analyse eingingen. In der Antwort auf eine schriftliche Anfrage an die Autoren von Viswanathan et al.[69] wurde u. a. die Durchführung einer ITT-Analyse bestätigt, nicht enthalten waren darin nähere Angaben zur methodischen Vorgehensweise. Effektschätzer und deren Präzision wurden bis auf die Publikation von d'Hemecourt et al.[13] und ein Zielkriterium bei Tsang et al.[67] zu allen Parametern berichtet. Vertiefende Analysen zu Subgruppen, stratifiziert nach Ulcusgröße, Ulcuslokalisation, Diabetestyp, systemischer Antibiotikatherapie und Druckentlastung sowie Kovarianzanalysen wurden von Hardikar et al.[23], Wiemann et al.[73], Niezgoda et al.[41], Pollak et al.[44], Viswanathan et al.[69], Hanft et al.[22] und Marston et al.[36] durchgeführt.

5.5.4.7 Diskussion

Bei der Interpretation der Studienergebnisse wurde in sämtlichen Publikationen Bezug auf die Studienhypothese genommen. Die Studienergebnisse wurden jeweils, mit Ausnahme von d'Hemecourt et al.[13] und Hanft et al.[22], im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert. Quellen von möglichen Verzerrungen wurden in fünf Publikationen benannt[73, 41, 47, 20, 22]. Überlegungen zur externen Evidenz stellen Steed et al.[61], Wiemann et al.[73], Niezgoda et al.[41], Tsang et al.[67] und Hanft et al.[22] an. Bis auf

die von den Autoren in einigen Publikationen bedauerte Tatsache, dass Unterschiede aufgrund zu geringer Stichprobengrößen keine statistische Signifikanz erreichten, wurden statistische Unsicherheiten nicht diskutiert. Die Gefahr des multiplen Testens fand in keiner Publikation Erwähnung.

5.5.5 Ergebnisse zur Wundheilung

Die Wundheilung wurde in allen Studien mit der Zielgröße Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung untersucht bzw. zwischen den Gruppen verglichen. Auch die Dauer bis zur vollständigen Wundheilung wurde in beinahe allen Studien ermittelt. Als weitere Zielgrößen wurden die Reduktion der Wundfläche, verschiedene Wundscores, Veränderungen in der Ulcusklassifikation und die Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs erhoben. In Tabelle 29 bis Tabelle 34 sind die Ergebnisse zur Wundheilung dargestellt.

5.5.5.1 Becaplermin vs. Placebo bzw. Standardwundversorgung

In allen fünf Studien zum Vergleich von Becaplermin-Gel (und NaCMC-Gel bei d'Hemecourt et al.[13]) mit einer Standardwundversorgung betrug die Studiendauer maximal 20 Wochen.

In vier Studien[9, 13, 23, 73] wurde Becaplermin in der Konzentration von 0,01 % mit einer Standardwundversorgung verglichen. Bei Studienende zeigte sich in zwei dieser Studien[23, 73] mit 85 % vs. 53 % und 50 % vs. 35 % ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied im Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung zugunsten der Becaplerminbehandlung. In einer Studie[9] war die Inzidenz vollständiger Wundheilung in beiden Gruppen gleich hoch. In der Studie von d'Hemecourt et al.[13], in der der Becaplermin-Vergleichsarm lediglich zur Untersuchung von Nebenwirkungen, nicht aber zum Nachweis von Wirksamkeit und für statistischen Tests angelegt war, war der Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung mit 44 % in der Becaplermingruppe höher als in der Kontrollgruppe mit 22 %. In der Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung konnte in drei Studien[9, 23, 73] ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil einer Behandlung mit Becaplermin festgestellt werden. Bei Bhansali et al.[9] betrug die Dauer in der Becaplermingruppe durchschnittlich 50,10 Tage gegenüber 86,10 Tagen in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung, bei Hardikar et al.[23] 57 versus 96 Tage und bei Wiemann et al.[73] 86 versus 127 Tage. Auch in der Studie von d'Hemecourt et al.[13] war die Dauer mit 85 Tagen in der Becaplermingruppe deutlich kürzer als in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung mit 141 Tagen.

Bei Bhansali et al.[9] wurden auch die Wundheilungsraten nach 30, 30 bis 60 und 60 bis 90 Studientagen erfasst. Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich lediglich nach 30 Tagen; zu diesem Zeitpunkt betrug die Heilungsrate in der Becaplermingruppe 60,05 % gegenüber 33,68 % in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung. Hardikar et al.[23] berichten auch Ergebnisse nach zehn Wochen Studiendauer. Sowohl im Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung (71 % vs. 31 %) als auch in der Dauer bis zur vollständigen Wundheilung (46 vs. 61 Tage) und in der Reduktion der Wundfläche (58 % vs. 26 %) wurden statistisch signifikante Gruppenunterschiede mit einem Vorteil für eine Becaplerminbehandlung festgestellt. Auch im Auftreten von Behandlungsversagen (Wunddokumentationsscore gleich zwei) zeigte sich nach zehn und 20 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Becaplermingruppe. Von d'Hemecourt et al.[13] wurden die relative Ulcusfläche, als Quotient aus Ulcusfläche bei Untersuchungstermin und Ulcusfläche bei Studienbeginn und ein Wundscore erhoben, der aus den einzelnen Parametern Erythem, Ödem, Purulenz, nekrotisches Gewebe, Fibrin und Drainage bestand. Für beide Zielgrößen zeigten sich mit einer relativen Ulcusfläche im Median von 0,13 gegenüber 0,28 und einer Veränderung im Wundscore von -1,26 gegenüber -0,49 in der Becaplermingruppe bessere Ergebnisse als für die Gruppe mit einer Standardwundbehandlung.

Bei Hardikar et al.[23] wurden die als solche nicht explizit bezeichneten Subgruppenanalysen für Ulcera kleiner als 4 cm^2, 4 bis 90 cm^2, größer als 9 bis 17,75 cm^2, und größer als 17,75 cm^2 durchgeführt, sowie auch für druckentlastete versus nicht druckentlastete Ulcera und Patienten mit systemischer Gabe von Antibiotika versus Patienten ohne systemische Gabe von Antibiotika. In der Subgruppenanalyse stratifiziert nach Ulcusgrößen zeigte sich eine inverse Beziehung zwischen Ulcusgröße bei Studienbeginn und dem prozentualen Anteil vollständig geheilter Ulcera; insbesondere wurde das in der Gruppe mit Ulcera kleiner als 9 cm^2 deutlich, der Unterschied war mit $p = 0,006$ zugunsten einer

Becaplerminbehandlung statistisch signifikant. Insgesamt war der Einfluss der Ulcusfläche als Kovariate bedeutend und zeigte mit p = 0,001 statistische Signifikanz. Für die Subgruppenanalyse zur Druckentlastung ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit p < 0,05 für eine bessere Heilung druckentlasteter Ulcera, insbesondere in der Becaplermingruppe. Systemisch wirkende Antibiotika ließen die Heilungsraten in der Becaplermingruppe von 59 % auf 78 % ansteigen und in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung von 22,7 % auf 36 %. Der Gruppenunterschied war mit p < 0,05 statistisch signifikant.

Bei Wiemann et al.[73] zeigte sich in einer weiterführenden Analyse eine positive Assoziation zwischen der Compliance mit einer Druckentlastungstherapie und vollständiger Wundheilung, keinen Einfluss auf die vollständige Wundheilung hatten das Alter der Patienten und der HbA1c bei Studienbeginn.

In zwei Studien[61, 73] wurde Becaplermin in der Konzentration von 0,003 % mit einer Standardwundversorgung verglichen. Im Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung war der Gruppenunterschied bei Steed et al.[61] mit 48 % nach einer Becaplerminbehandlung gegenüber 25 % nach einer Standardwundbehandlung statistisch signifikant. Bei Wiemann et al.[73] betrug der Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung 36 % in der Becaplermin- und 35 % in der Kontrollgruppe, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Genaue Angaben zur Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung fehlen in beiden Publikationen. Bei Steed et al.[61] wird aber berichtet, dass der Unterschied zugunsten von Becaplermin statistisch signifikant war und dass er etwa ab dem 68. Behandlungstag bis zum Studienende bei 30 bis 40 Tagen lag. Die Reduktion der Wundfläche wurde nur von Steed et al.[61] untersucht und mit im Median 98,8 % gegenüber 82,1 % war sie in der Becaplermingruppe größer. Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Weiterhin wurde von Steed et al.[61] eine mögliche Interaktion zwischen Behandlung und Studienzentrum untersucht. In jedem der sechs Zentren (fünf große unabhängige Zentren und die aus fünf kleinen Zentren gepoolten Daten) war der Anteil von mit Becaplermin behandelten Patienten mit vollständiger Wundheilung größer als der von Patienten mit einer Standardwundbehandlung. Für eine mögliche Interaktion zwischen Behandlung und Zentrum zeigte sich mit p = 0,88 kein statistisch signifikanter Unterschied. Von Steed et al.[61] wurde auch die durchschnittliche Häufigkeit von Debridements während der Untersuchungstermine berichtet; mit 47,7 % war die durchschnittliche Häufigkeit in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung etwas höher als in der Becaplermingruppe mit 43,3 %, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Aufgrund der Möglichkeit, dass die Studienzentren Einfluss auf die Häufigkeit von durchgeführten Debridements mit Auswirkung auf die Wundheilung hätten haben können, wurde der Unterschied analysiert, doch mit p > 0,2 konnte kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied in der Anzahl oder im Anteil von Untersuchungsterminen mit Debridement festgestellt werden. Ulcusrezidive traten bei Steed et al.[61] in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung mit 46 % nach durchschnittlich 8,5 Wochen häufiger auf als in der Becaplermingruppe mit 26 % nach durchschnittlich 8,6 Wochen, der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

In der Studie von d'Hemecourt et al.[13] wurde Becaplermin in der Konzentration von 0,01 % auch mit NaCMC verglichen. Aufgrund des Studiendesigns wurden für diesen Vergleich keine statistischen Tests durchgeführt. Bei Studienende war der Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung mit 44 % in der Becaplermingruppe größer als in der NaCMC-Gruppe mit 36 %, und die Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung war in der Becaplermin- mit 85 Tagen kürzer als in der NaCMC-Gruppe mit 98 Tagen. Bessere Ergebnisse erzielte die Becaplerminbehandlung mit 0,13 versus 0,31 auch hinsichtlich der relativen Ulcusfläche und mit -1,26 versus -1,04 hinsichtlich des Wundscores (Beschreibung siehe oben).

Zum Vergleich der Becaplerminkonzentrationen von 0,01 % und 0,003 % miteinander werden in der Publikation von Wiemann et al.[73] lediglich Angaben zum Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung gemacht. Dieser ist mit 50 % in der Gruppe mit der Konzentration von 0,01 % größer als mit 36 % in der Gruppe mit der Konzentration 0,003 %, der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 29: Wundheilung Becaplermin 0,003 %, 0,01 %, NaCMC vs. Placebo bzw. SWV

Studie	Zielgröße	Becaplermin 0,01 %	NaCMC/Becaplermin 0,003 %	Placebo/SWV	Gruppenunterschied [95 % KI] p-Wert
Bhansali 2009[9]	Vollständige Wundheilung	n. g.[a]	--	n. g.[a]	[n. g.] n. g.
	Dauer bis zur vollständigen Wundheilung (Tage)[b]	50,10 (23,38)		86,10 (30,71)	[n. g.] p = 0,02
	% Wundheilung nach 30 Tagen[c]	60,05		33,68	[n. g.] p = 0,01
	% Wundheilung 30 bis 60 Tage[c]	83,15		52,20	[n. g.] p = 0,05
	% Wundheilung 60 bis 90 Tage[c]	100		69,61[c]	[n. g.] p = 0,30
			NaCMC		
d'Hemecourt 1998[13]	Vollständige Wundheilung	44 % (15/34)	36 % (25/70)	22 % (15/68)	n. g.
	Dauer bis zur vollständigen Wundheilung (Tage) [d]	85	98	141	n. g.[e]
	Relative Ulcusfläche[f, g]	0,13	0,31	0,28	n. g.
	Wundscore[h, b]	-1,26	-1,04	-0,49	n. g.
Hardikar 2005[23]	Vollständige Wundheilung nach 10 Wochen	71 % (39/55)	--	31 % (18/58)	[n. g.] p < 0,001
	Vollständige Wundheilung nach 20 Wochen	85 % (47/55)		53 % (31/58)	[n. g.] p < 0,05
	Dauer bis zur vollständigen Wundheilung nach 10 Wochen (Tage)[b]	46		61	[n. g.] p < 0,001
	Dauer bis zur vollständigen Wundheilung nach 20 Wochen (Tage)[b]	57		96	[n. g.] p < 0,01
	Reduktion Wundfläche nach 10 Wochen %	58		26	[n. g.] p < 0,001
	Wunddokumentationsscore nach 10 und 20 Wochen = 2[i]	n. g.		n. g.	[n. g.] p < 0,05
			Becaplermin		
Steed 1995[61]	Vollständige Wundheilung	--	48 % (29/61)	25 % (14/57)	[n. g.] p = 0,01
	Dauer bis zur vollständigen Wundheilung (Tage)		n. g.	n. g.	[n. g.] p = 0,01[j]
	Reduktion Wundfläche %[f]		98,8	82,1	[n. g.] p = 0,09
			Becaplermin		
Wiemann 1998[73]	Vollständige Wundheilung	50 % (61/123)	36 % (48/132)	35 % (44/127)	[n. g.] p = 0,007[k]
	Dauer bis zur vollständigen Wundheilung (Tage)[l]	86	n. g.	127	[n. g.] p = 0,013

a = Inzidenz vollständiger Wundheilung in beiden Gruppen gleich hoch.
b = Angabe als Mittelwert ggf. mit Standardabweichung in Klammern.
c = Angabe als geometrisches Mittel.
d = 25. Perzentil.
e = Deutlich kürzere Dauer in Becaplermingruppe, Unterschied aufgrund Gruppengröße statistisch nicht signifikant.
f = Fläche des Zielulcus bei durchgeführter Untersuchung/Ulcusfläche bei Studienbeginn.
g = Angabe als Median.
h = Wundscore mit 6 Parametern (Erythem, Ödem, Purulenz, nekrotisches Gewebe, Fibrindrainage) eingestuft als fehlend = 0, leicht = 1, mäßig = 2, deutlich = 3, addiert zu Gesamtscore.
i = Gesamter Wunddokumentationsscore nach 10 und 20 Wochen = 1: 100 % Wundverschluss mit kompletter Epithelbedeckung, Verband und Drainage nicht nötig, = 2: < 100 % Wundverschluss mit Drainage (Behandlungsversagen).
j = Zugunsten Becaplermin und ab ca. Tag 68 der Behandlung bis Studienende Unterschied von 30 bis 40 Tagen.
k = Vergleich Becaplermin 0,01 % vs. PL, Becaplermin 0,003 % vs. PL: kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, Vergleich Becaplermin 0,01 % vs. Becaplermin 0,003 %:
l = 35. Perzentil.
KI = Konfidenzintervall. NaCMC = Natrium-Carboxymethylcellulose. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. SWV = Standardwundversorgung.

5.5.5.2 Becaplermin vs. andere Therapie

In der Studie zum Vergleich von Becaplermin-Gel in der Konzentration 0,01 % mit OASIS-Gel von Niezgoda et al.[41] betrug der Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung bei Studienende nach zwölf Wochen in der OASIS- 49 % und in der Becaplermingruppe 28 %, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Ein Test auf Nicht-Unterlegenheit mit einer Grenze von 0,05 für den Irrelevanzbereich ergab einen statistisch signifikanten Unterschied mit dem Ergebnis, dass eine Behandlung mit OASIS einer Behandlung mit Becaplermin im Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung höchstens irrelevant unterlegen ist. Die durchschnittliche Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung lag in der Becaplermin- bei 73 gegenüber 67 Tagen in der OASIS-Gruppe, der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

In den Subgruppenanalysen nach Diabetestyp betrug der Anteil von Patienten mit Diabetes Typ 1 und vollständiger Wundheilung in der OASIS- 33 % gegenüber 25 % in der Becaplermingruppe, der Unterschied war mit p = 1 statistisch nicht signifikant; der Anteil von Patienten mit Diabetes Typ 2 und vollständiger Wundheilung lag in der OASIS- bei 63 % gegenüber 29 % in der Becaplermingruppe, der Unterschied war mit p = 0,034 statistisch signifikant. Für die Subgruppe von Studienteilnehmern mit Plantarulcus betrug der Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung in der OASIS- 52 % gegenüber 14 % in der Becaplermingruppe, der Unterschied war mit p = 0,014 statistisch signifikant.

Kovarianzanalysen ergaben, dass der Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung nach Adjustierung für Typ 1 und Typ 2 Diabetes zwischen den Gruppen mit p = 0,030 statistisch signifikant unterschiedlich war, wie auch nach Adjustierung für die Ulcuslokalisation mit p = 0,026. Es zeigte sich, dass die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Wundheilung für Typ 2 Diabetespatienten mit p = 0,030 in der OASIS- höher war als in der Becaplermingruppe. Nach Adjustierung für den Diabetestyp wurde eine Odds ratio von 3,06 zugunsten der OASIS-Behandlung kalkuliert. Auch für Patienten mit einem Plantarulcus war die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Wundheilung mit p = 0,026 in der OASIS- höher als in der Becaplermingruppe, die entsprechende Odds Ratio betrug 3,02. Kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied im Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung ergab sich nach Adjustierung für folgende Kovariablen: Debridement bei Studienbeginn, Status einer vaskulären Erkrankung, Ulcusdauer, Anteil Granulationsgewebe, Bluthochdruck, Status einer endokrinen Erkrankung, Status einer muskuloskeletalen Erkrankung, Anteil avaskuläres Gewebe, Geschlecht, Albuminwerte bei Studienbeginn, Ulcusfläche bei Studienbeginn kleiner als 2 cm^2, Ethnie, Drainage, Alter, Zehenbrachialdruck-Index (Toe-Brachial-Index [TBI]) und Wunddauer.

5.5.5.3 rhEGF vs. Placebo

In der Studie von Tsang et al.[67] wurden die rhEGF-Konzentrationen 0,04 % und 0,02 % auf der Trägersubstanz Actovegin 5 % mit Actovegincreme allein verglichen. Bei Studienende nach zwölf Wochen war der Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung in der Gruppe mit der rhEGF-Konzentration von 0,04 % mit 95,3 % höher als in der Gruppe mit der rhEGF-Konzentration von 0,02 % mit 57,14 % und der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung mit 42,10 %; Angaben zur statistischen Signifikanz dieser Gruppenunterschiede fehlen in der Publikation. Die Dauer bis zur vollständigen Wundheilung war in der Gruppe mit der rhEGF-Konzentration von 0,04 % mit durchschnittlich sechs Wochen am kürzesten und im Gruppenvergleich statistisch signifikant unterschiedlich, nähere Angaben sind der Publikation nicht zu entnehmen. Zwischen der Gruppe mit der rhEGF-Konzentration von 0,02 % und der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung wurden in der Dauer bis zur vollständigen Wundheilung keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Aufgrund der statistisch signifikanten Gruppenunterschiede in der Geschlechterverteilung bei Studienbeginn wurde in einer Sensitivitätsanalyse überprüft, welchen Einfluss diese auf die Heilungsdauer hatten. Eine vollständige Wundheilung nach zwölf Wochen lag bei 21 weiblichen und 18 männlichen Patienten (von insgesamt 32 weiblichen und 29 männlichen Patienten) vor, und in der Heilungsdauer mit im Durchschnitt acht Wochen bei den weiblichen Patienten und zwölf Wochen bei den männlichen Patienten zeigte sich mit p = 0,599 kein statistisch signifikanter Unterschied. In der gesamten Follow-up-Phase von durchschnittlich 24 Wochen erreichten nach Studienende in der unverblindeten Phase noch weitere sieben von neun Patienten der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung und fünf von sieben weitere Patienten aus der Gruppe mit der rhEGF-Konzentration von 0,02 % eine vollständige Wundheilung.

In der Studie von Viswanathan et al.[69] wurde die rhEGF-Konzentration 0,015 % in einem Gel aufgetragen mit einer Standardwundbehandlung verglichen. Nach maximal 15 Wochen Studiendauer betrug der Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung in der rhEGF-Gruppe 86,2 % und in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung 50 %, der Gruppenunterschied war statistisch signifikant. 90 % der Patienten der rhEGF-Gruppe erreichten nach 15,882 Wochen eine vollständige Wundheilung im Vergleich zu 20,108 Wochen in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung. Die Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung war mit 9,567 Wochen in der rhEGF-Gruppe geringer als in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung mit 14,893 Wochen, der Gruppenunterschied war statistisch signifikant. Stratifiziert nach Ulcera kleiner oder gleich 6 cm^2 und größer als 6 cm^2 zeigte sich ein mit $p < 0,02$ statistisch signifikanter Gruppenunterschied in der vollständigen Wundheilung bei Ulcera größer als 6 cm^2 zugunsten der rhEGF-Behandlung (rhEGF: elf von 15 Patienten, Standardwundversorgung: zwei von 16 Patienten). Im Stratum mit Ulcera kleiner oder gleich 6 cm^2 wurden keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede festgestellt. In der Publikation bestehende Inkonsistenzen zwischen Angaben in Tabellen und Text wurden nach Anschreiben der Autoren von diesen bestätigt und im Antwortschreiben durch korrekte Angaben aufgelöst.

5.5.5.4 bFGF vs. Placebo

In der Pilotstudie von Richard et al.[47] wurde die Wirksamkeit von täglich applizierten bEGF-Spray im Vergleich zu einem Placebo-Spray über maximal 18 Wochen untersucht. Der Anteil von Patienten mit einer vollständigen Wundheilung betrug in der bFGF- 33 % und in der Placebogruppe 63 %. Sieben der insgesamt acht geheilten Ulcera waren vor Studienende geheilt. Über die Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung wurde in der Publikation nicht berichtet. Die Dauer bis zu einer 50-prozentigen Wundheilung war in der bFGF- länger und betrug durchschnittlich 9,3 Wochen gegenüber 5,8 Wochen in der Placebogruppe und auch die Reduktion der Wundfläche war mit durchschnittlich 35,8 % in der bEGF- geringer als mit 47,2 % in der Placebogruppe. Eine Verbesserung in der Ulcusklassifikation nach Wagner erreichten 22,2 % der bEGF-Patienten gegenüber 12,5 % Patienten aus der Placebogruppe, keine Veränderung trat bei entsprechend 22,2 % und 0,0 % auf, und eine Verschlechterung bei 22,2 % und 25 %.

Für keinen Unterschied wurde eine statistische Signifikanz erreicht.

Tabelle 30: Wundheilung Becaplermin 0,01 % vs. andere Therapie

Studie	Zielgröße	Becaplermin 0,01 %	OASIS	Gruppenunterschied [95 % KI] p-Wert
Niezgoda 2005[41]	Vollständige Wundheilung Dauer bis zur vollständigen Wundheilung (Tage)	28 % (10/36) 73	49 % (18/37)[a] 67	[n. g.] p = 0,055 [n. g.] p = 0,245

a = Äquivalenztest mit Grenze 5 % positiv, p = 0,01.

KI = Konfidenzintervall. n. g. = Nicht genannt. OASIS = Azelluläres Biomaterial von Submucosa des Schweinedünndarms

Tabelle 31: Wundheilung rhEGF vs. Placebo

Studie	Zielgröße	rhEGF 0,04 %	rhEGF 0,02 %	rhEGF 0,015 %	SWV	Gruppenunterschied [90 % KI] p-Wert
Tsang 2003[a67]	Vollständige Wundheilung Dauer bis zur vollständigen Wundheilung (Wochen)[b, c]	95,3 % (20/21) 6 (1)	57,14 % (12/21) n. g.[d]	--	42,10 % (8/19) n. g.	[n. g.] n. g. [4,22; 7,78] p = 0,0003
Viswanathan 2006[69]	Vollständige Wundheilung Dauer bis zur vollständigen Wundheilung (Wochen)[e]	--	--	86,2 %* (25/29) 9,576 (4,959)	50 %* (14/28) 14,893 (4,068)	0,362 [0,138; 0,586] p = 0,002[f] 5,32 [3,021; 7,612][f] n. g.

* Angabe nach eigener Berechnung.

a = Vergleich von Actovegin + rhEGF 0,04 % vs. Actovegin + rhEGF 0,02 % vs. Actovegin allein.

b = Nach Rückfrage bei Erstautor: Angabe als Mittelwert mit Standardabweichung in Klammern, Angabe in Publikation als Median mit Standardabweichung.

c = Dauer bis zur vollständigen Wundheilung nach Angabe der Autoren in rhEGF 0,04 %-Gruppe kürzer als in den beiden anderen Gruppen.

d = Dauer bis zur vollständigen Wundheilung nach Angabe der Autoren zwischen rhEGF 0,02 %-Gruppe und Placebo nicht unterschiedlich.

e = Angabe als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern.

f = Angaben erhalten nach Anschreiben der Autoren.

KI = Konfidenzintervall. n. g. = Nicht genannt. rhEGF = Rekombinanter humaner epidermaler Wachstumsfaktor, engl.: Recombinant human epidermal growth factor. SWV = Standardwundversorgung.

Tabelle 32: Wundheilung bFGF vs. Placebo

Studie	Zielgröße	bFGF	Placebo	Gruppenunterschied [95 % KI] p-Wert
Richard 1995[47]	Vollständige Wundheilung	33 % (3/9)	63 % (5/8)	[n. g.] n. s.
	Dauer bis zur vollständigen Wundheilung	n. g.	n. g.	[n. g.] n. g.
	Dauer bis zu 50 % Wundheilung (Wochen)[a]	9,3 (2,1)	5,8 (0,4)	[n. g.] n. s.
	Reduktion Wundfläche %[a]	35,8 (49,6)	47,2 (36,4)	[n. g.] n. s.
	Verbesserung Ulcusklassifikation	22,2 % *(2/9)	12,5 %*(1/8)	[n. g.] n. s.
	Keine Veränderung Ulcusklassifikation	22,2 %* (2/9)	0,0 %*(0/8)	[n. g.] n. s.
	Verschlechterung Ulcusklassifikation	22,2 %* (2/9)	25 %*(2/8)	[n. g.] n. s.

*Angabe nach eigener Berechnung.

a = Angabe als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern.

bFGF = Basischer Fibroblastenwachstumsfaktor, engl.: Basic fibroblast growth factor. KI = Konfidenzintervall. n. g. = Nicht genannt. n. s. = Nicht signifikant (statistisch).

5.5.5.5 Dermagraft vs. Standardwundversorgung

In vier Studien[20, 22, 36, 44] wurde das biologisch aktive Hautimplantat Dermagraft im Vergleich zu einer Standardwundbehandlung für jeweils zwölf Wochen untersucht, die Applikation erfolgte acht Wochen lang einmal wöchentlich. Im Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung nach zwölf Wochen zeigten sich in drei der vier Studien[20, 22, 36] statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Hautimplantats. Bei Gentzkow et al.[20] betrug der Anteil in der Dermagraftgruppe 50 % gegenüber 7,7 % in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung, bei Hanft et al.[22] 71,4 % gegenüber 14,3 % und bei Marston et al.[36] 30 % gegenüber 18 %. Bei Pollak et al.[44] betrug der Unterschied für die gesamte Studienpopulation 38,5 % in der Dermagraftgruppe und 31,7 % in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung. Nach Stratifizierung gemäß metabolischer Aktivität des Implantats zeigte sich auch bei Pollak et al.[44] ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied im Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung. Bei 54,1 % der Patienten mit einem jeweils nach jeder Implantation metabolisch aktiven Implantat und 50,8 % der Patienten mit Implantaten, deren metabolische Aktivität entweder jeweils nach jeder Implantation oder nach den ersten beiden Implantationen und mindestens der Hälfte aller weiteren Implantationen innerhalb der therapeutischen Breite lag, konnte eine vollständige Wundheilung erzielt werden gegenüber 31,7 % der Patienten mit einer Standardwundbehandlung. In der Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung wurden in zwei Studien[22, 36] statistisch signifikante Unterschiede zugunsten einer Behandlung mit Dermagraft festgestellt, genaue Angaben über die Dauer in Wochen oder Tagen fehlen. Bei Gentzkow et al.[20] ist die Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung für die Dermagraftgruppe mit zwölf Wochen angegeben und für die Gruppe mit einer Standardwundbehandlung mit länger als zwölf Wochen, der Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. In der Publikation von Pollak et al.[44] wird eine Dauer von im Median 13 Wochen in der Dermagraftgruppe gegenüber 28 Wochen in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung berichtet, Angaben zur statistischen Signifikanz des Unterschieds fehlen.

Die Reduktion der Wundfläche wurde von Hanft et al.[22] und Marston et al.[36] untersucht, und nach zwölf Wochen konnten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Hautimplantats festgestellt werden. Bei Hanft et al.[22] lag die Reduktion in der Dermagraftgruppe bei 100 % gegenüber 94 % in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung, und bei Marston et al.[36] entsprechend bei 91 % gegenüber 78 %. Bei Gentzkow et al.[20] wurde eine Reduktion des Wundvolumens durch das Formgewicht ermittelt, und mit 88,9 % war die Reduktion in der Dermagraftgruppe größer als mit 0,0 % in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung. Der Unterschied war mit p = 0,017 statistisch signifikant.

Von Pollak et al.[44] wurde die Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs gemessen; mit im Median zwölf Wochen war sie in der Dermagraftgruppe länger als in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung mit sieben Wochen, Angaben zur statistischen Signifikanz des Unterschieds fehlen. Zu Ulcusrezidiven bemerken von den anderen Autoren lediglich Gentzkow et al.[20], dass sich in der Dermagraftgruppe nach einem durchschnittlichen Follow-up von 14 Wochen keine gebildet hatten.

Subgruppenanalysen für die vollständige Wundheilung stratifiziert nach Ulcuslokalisation an Vorderfuß oder Zeh und Ferse wurden von Hanft et al.[22] und Marston et al.[36] durchgeführt. Bei Hanft et al.[22] erreichten sieben von zehn Patienten (70 %) der Dermagraftgruppe mit einem Ulcus an Vorderfuß oder Zeh eine vollständige Wundheilung gegenüber zwei von 13 Patienten (15 %) der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung; in der Subgruppe mit einem Ulcus an der Ferse waren es drei von vier Patienten (75 %) der Dermagraftgruppe und null von einem Patienten der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung, Angaben zur statistischen Signifikanz der Unterschiede fehlen. Bei Marston et al.[36] bewirkte die Dermagraftbehandlung bei 33 von 112 Patienten (29,5 %) mit einem Ulcus an Vorderfuß oder Zeh eine vollständige Wundheilung gegenüber 20 von 102 Patienten (19,6 %) mit einer Standardwundbehandlung, der Unterschied war mit p = 0,065 statistisch nicht signifikant. In der Subgruppe mit Ulcera an der Ferse erzielte die Dermagraftbehandlung bei sechs von 18 Patienten (33 %) eine vollständige Wundheilung gegenüber einem von 13 Patienten (8 %) mit einer Standardwundbehandlung, der Unterschied war mit p = 0,10 statistisch nicht signifikant.

Marston et al.[36] berichten darüber hinaus, dass eine vollständige Wundheilung nach Adjustierung für Ulcusfläche und Geschlecht in der Dermagraftgruppe 1,7- und/oder 1,6-mal wahrscheinlicher war als in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung. Angaben aus Patiententagebüchern zufolge waren

beide Behandlungsgruppen während der Studie durchschnittlich acht Stunden täglich auf den Beinen, im Sinn von Ulcusbelastung.

Von Pollak et al.[44] wurden Kovarianzanalysen zur Untersuchung weiterer möglicher Einflussfaktoren für die Wundheilung durchgeführt. Ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zeigte sich für den Einfluss der Größe der Ulcusfläche und den Einfluss der Ulcusdauer auf die vollständige Wundheilung. Dieselben Autoren (Pollak et al.[44]) berichten auch vom Anteil der Patienten mit einer vollständigen Wundheilung nach 32 Wochen. Für die gesamte Studienpopulation betrug er nach 32 Wochen 57,5 % in der Dermagraftgruppe und 42,4 % in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung und war auch nach Stratifizierung gemäß metabolischer Aktivität des Implantats statistisch signifikant unterschiedlich.

Gentzkow et al.[20] untersuchten in zwei weiteren Studienarmen auch die Applikation von zwei Implantaten Dermagraft je Untersuchungstermin alle 14 Tage und damit insgesamt acht Implantaten sowie die Applikation von einem Implantat Dermagraft alle 14 Tage und damit insgesamt vier Implantaten. Der Anteil von Patienten mit einer vollständigen Wundheilung nach zwölf Wochen betrug in den beiden Gruppen 21,4 % und 18,2 % und der Anteil von Patienten mit einer 50-prozentigen Wundheilung lag in den beiden Gruppen bei 50,0 % und 18,2 %, Angaben zu statistisch signifikanten Unterschieden auch im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen fehlen. Die Autoren merken an, dass eine Dosis-Wirkungsbeziehung in der Richtung festgestellt werden konnte, dass eine vollständige Wundheilung durch eine wöchentliche Behandlung mit einem Implantat eher erzielt werden konnte als durch eine zweiwöchentliche Behandlung mit zwei Implantaten und diese wiederum besser als durch eine zweiwöchentliche Behandlung mit einem Implantat. In derselben Studie ergaben multivariate Analysen, dass zwischen dem Alter der Patienten und der Wundheilung keine Korrelation bestand; insbesondere ist das hinsichtlich des statistisch signifikanten Gruppenunterschieds im Alter der Patienten von Bedeutung.

In der quantitativen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit einer vollständigen Wundheilung mittels Metaanalyse (siehe Abbildung 4) zeigt sich ein Gesamteffekt mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Dermagraftgruppen. Aufgrund der deutlichen Heterogenität der Studien und einem Konfidenzintervall, das eine wenig präzise Schätzung widerspiegelt und dessen untere Grenze nahe dem Nulleffekt liegt, kann jedoch nur ein Trend zugunsten der Dermagraftbehandlung festgestellt werden.

5.5.5.6 Apligraf vs. Standardwundversorgung

In der Studie von Edmonds et al.[14] wurde das biologisch aktive Hautimplantat Apligraf im Vergleich zu einer Standardwundbehandlung über zwölf Wochen untersucht, die Applikation erfolgte maximal drei Mal während der gesamten Studiendauer (in der ersten Studienwoche und zusätzlich in den Wochen vier und acht, wenn das Ulcus als nicht heilend eingestuft wurde); 13 der 33 Patienten der Apligrafgruppe erhielten ein Implantat, 15 Patienten zwei Implantate und fünf Patienten drei Implantate. Der Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung betrug nach zwölf Wochen 51,5 % in der Apligrafgruppe und 26,3 % in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung, der Unterschied war mit $p = 0,049$ statistisch signifikant. Die Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung lag in der Apligrafgruppe bei im Median 84 Tagen und konnte für die Kontrollgruppe nicht geschätzt werden, weil weniger als 50 % der Patienten eine vollständige Wundheilung erreichten. Anhand des Logrank-Tests konnte jedoch laut Aussage der Autoren mit $p = 0,059$ ein Trend für eine kürzere Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung in der Apligrafgruppe festgestellt werden. Innerhalb von drei Monaten entwickelte sich bei 7 % der Patienten der Apligrafgruppe ein Ulcusrezidiv gegenüber 10 % der Patienten aus der Gruppe mit einer Standardwundversorgung, der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 33: Wundheilung Dermagraft vs. SWV

Studie	Zielgröße	Dermagraft 1-mal/Woche	SWV	Gruppenunterschied [95 % KI] p-Wert
Gentzkow 1996[a20]	Vollständige Wundheilung	50 % (6/12)*	7,7 % (1/13)*	[n. g.] p = 0,03
	50 % Wundheilung	75 % (9/12)*	23,1 % (3/13)*	[n. g.] p = 0,017
	Dauer bis zur vollständigen Wundheilung (Wochen)[b]	12	>12	[n. g.] p = 0,056
	Dauer bis zu 50 % Wundheilung[b]	2,5	>12	[n. g.] p = 0,0047
	Reduktion Wundfläche %	n. g.	n. g.	[n. g.] n. g.
	Reduktion Wundvolumen (Formgewicht) %	88,9	0,0	[n. g.] p = 0,017
Hanft 2002[c22]	Vollständige Wundheilung[d]	71,4 % (10/14)	14,3 % (2/14)	[n. g.] p = 0,003
	Dauer bis zur vollständigen Wundheilung	n. g.	n. g.	[n. g.] p = 0,0036[e]
	Reduktion Wundfläche %[b]	100	94	[n. g.] p = 0,002[e, f]
Marston 2003[36]	Vollständige Wundheilung [g]	30 % (39/130)	18 % (21/115)	[n. g.] p = 0,023
	Dauer bis zur vollständigen Wundheilung	n. g.	n. g.	n. g.] p = 0,04
	Reduktion Wundfläche %[b]	91 %	78 %	[n. g.] p = 0,044[d]
Pollak 1997[44]	Vollständige Wundheilung nach Woche 12	alle 38,5 % (40/109)	31,7 % (40/126)	[n. g.] p = 0,138
		TR 50,8 % (31/61)[h]		[n. g.] p = 0,006
		TRAA 54,1 % (20/37)		[n. g.] p = 0,007
	Vollständige Wundheilung nach Woche 32	alle 57,5 % (50/87)	42,4 % (39/92)	[n. g.] p = 0,022
		TR 57,7 % (30/52)[h]		[n. g.] p = 0,039
		TRAA 59,4 % (19/32)		[n. g.] p = 0,049
	Dauer bis zur vollständigen Wundheilung (Wochen)[b]	alle 13	28	[n. g.] n. g.
	Dauer bis zum Auftreten eines Rezidivs (Wochen)[b]	alle 12	7	[n. g.] n. g.

* Angabe nach eigener Berechnung.

a = Dargestellt ist der Vergleich von Gruppe A (8 x 1 Implantat pro Woche + SWV) mit Gruppe D (SWV); Gruppe B (4 x 2 Implantate alle 2 Wochen + SWV) und C (4 x 1 Implantat alle 2 Wochen) werden im Text behandelt.

b = Angabe als Median.

c = Berichtet wird über Patienten mit Ulcusdauer > 6 Wochen.

d = Vollständige Wundheilung Subgruppe Ulcuslokalisation an Vorderfuß/Zeh: Dermagraft 70 % (7/10), Placebo 15 % (2/13); Subgruppe Ulcuslokalisation an Ferse: Dermagraft 70 % (3/4), Placebo 0 % (0/1); gesamte Studienpopulation: Dermagraft 62,5 % (15/24), Placebo 27,3 % (6/22).

e = Zugunsten Dermagraft.

f = Gemäß Tabelle 7 ist der p-Wert nicht eindeutig dem Median zuordnenbar, möglicherweise dem Mittelwert: Dermagraft 98,0 %, SWV 48,2 %.

g = Vollständige Wundheilung Subgruppe Ulcuslokalisation an Vorderfuß/Zeh: Dermagraft 29,5 % (33/112), Placebo 19,6 % (20/102) p = 0,065; Subgruppe Ulcuslokalisation an Ferse: Dermagraft 33 % (6/18), Placebo 8 % (1/13) p = 0,10.

h = Bei 48/109 Patienten entwickelte Dermagraft keinerlei metabolische Aktivität respektive bei 3/87 nach Woche 32.

TR: Dermagraft mit metabolischer Aktivität innerhalb TR. TRAA: Dermagraft mit metabolischer Aktivität innerhalb TR bei allen Applikationen.

KI = Konfidenzintervall. n. g. = Nicht genannt. n. s. = Nicht signifikant (statistisch). TR = Therapeutisches Spektum, engl.: Therapeutic range. TRR = Therapeutisches Spektrum bei allen Applikationen.

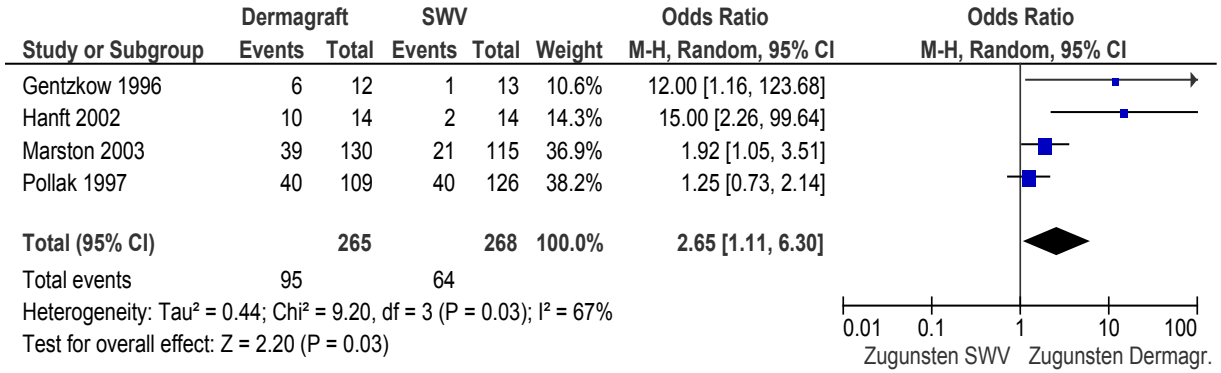

Abbildung 4: Metaanalyse Dermagraft vs. SWV

Tabelle 34: Wundheilung Apligraf vs. SWV

Studie	Zielgröße	Apligraf	SWV	Gruppenunterschied [95 % KI] p-Wert
Edmonds 2009[14]	Vollständige Wundheilung Dauer bis zur vollständigen Wundheilung (Tage)[a] Ulcusrezidive 3 Monate nach Studienende	51,5 % (17/33) 84 7 % (1/15)	26,3 % (10/38) [b] 10 % (1/10)	[n. g.] p = 0,049 [n. g.] p = 1,00

a = Angabe als Median.

b = Keine Schätzung für SWV-Gruppe möglich: < 50 % mit vollständiger Wundheilung (Median nicht erreicht).

KI = Konfidenzintervall. n. g. = Nicht genannt. SWV = Standardwundversorgung

5.5.6 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

In Tabelle 35 bis Tabelle 40 sind die Ergebnisse zu unerwünschten Therapienebenwirkungen dargestellt. In keiner der vorliegenden Studien fanden sich Angaben zu den verwendeten Definitionen von unerwünschten Ereignissen. Inwiefern die angegebenen Häufigkeiten zwischen den Studien vergleichbar sind, ist deshalb unklar. Bis auf wenige Ausnahmen beschränken sich die Autoren auf deskriptive Analysen.

Angaben zu unerwünschten Ereignissen, die bei der Behandlung mit Wachstumsfaktoren und den entsprechenden Kontrolltherapien auftraten, wurden in den Publikationen mehrheitlich folgendermaßen dargestellt:

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate von Studienabbrüchen
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Aufzählung der häufigsten unerwünschten Ereignisse.

5.5.6.1 Becaplermin vs. Placebo bzw. Standardwundversorgung

In der Publikation von Bhansali et al.[9] werden weder Studienabbrüche noch unerwünschte Ereignisse berichtet. Es wird lediglich darauf verwiesen, dass keine unerwünschten Ereignisse infolge der Intervention vermerkt wurden, und dass ein Patient aus der Interventionsgruppe (1/10, 10 %) ein Ulcusrezidiv erlitt.

In der Publikation von d'Hemecourt et al.[13] 1998 werden zum einen die häufigsten unerwünschten Ereignisse infolge der Intervention größer oder gleich 5 % dokumentiert und zum anderen im Sicherheitsprofil unerwünschte Ereignisse infolge der Intervention größer oder gleich ein unerwünschtes Ereignis, jedoch ohne nähere Spezifikation. Die Evaluation unerwünschter Ereignisse erfolgte während des 20-wöchigen Studienzeitraums bei jedem Untersuchungstermin durch Feststellung von Veränderungen in klinischen Laborwerten und Vitalzeichen, durch physische Untersuchungen und das Erfassen von unerwünschten Ereignissen, Todesfällen und frühzeitigen Studienabbrüchen.

Als häufigstes unerwünschtes Ereignis infolge der Behandlung werden mit sieben Ereignissen (21 %) in der Becaplermingruppe, 19 Ereignissen (28 %) in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung und 21 Ereignissen (30 %) in der NaCMC-Gruppe Infektionen genannt. Am zweithäufigsten werden mit vier Ereignissen (12 %) in der Becaplermingruppe, vier Ereignissen (6 %) in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung und vier Ereignissen (6 %) in der NaCMC-Gruppe Hautkrankheiten berichtet.

Die Anzahl schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aufgrund der Erkrankung beträgt in der Becaplermingruppe elf (32 %), in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung 21 (31 %) und in der NaCMC-Gruppe 17 (24 %).

In der gesamten Studienpopulation traten vier Todesfälle während der Studie auf, zwei in der NaCMC-Gruppe und jeweils einer in den beiden anderen Gruppen. Nach Aussage der Autoren standen die Todesfälle in keinem Bezug zur Studientherapie, Angaben zu den Todesursachen fehlen.

Veränderungen in klinischen Parametern (wie z. B. Glukose, Kreatinin, Serumalbumin, Hämoglobin Urin-Albumin etc.) waren in den drei Gruppen vergleichbar und nach Aussage der Autoren ohne Zusammenhang mit der Studientherapie. Ebenso konnten im Studienverlauf in keiner der Gruppen klinisch signifikanten Veränderungen der Vitalzeichen beobachtet werden.

Studienabbrüche waren mit 21 Patienten (31 %) in der Placebogruppe häufiger als in der NaCMC-Gruppe mit elf Patienten (16 %) und in der Becaplermingruppe mit neun Patienten (26 %). Darunter fielen Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse bei 21 Patienten (31 %) in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung, fünf Patienten (15 %) in der Becaplermin- und acht Patienten (11 %) in der NaCMC-Gruppe. Weitere Studienaustritte erfolgten infolge anderer Gründe wie Lost-to-follow-up (Becaplermin 6 %, NaCMC-Gel 3 %, Standardwundversorgung 1 %) und Studienaustritt auf Wunsch des Patienten (Wundbehandlung 4 %, Becaplermin 3 %, NaCMC-Gel 0 %).

In der Studie von Hardikar et al.[23] war die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse zwischen der Becaplermin- (13 %) und der Placebogruppe (17 %) vergleichbar, der Unterschied war nach Angabe der Autoren nicht signifikant. Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied in der Prävalenz von kardiovaskulären, respiratorischen, muskuloskeletalen, zentralen oder peripheren Nervensystemkomplikationen zwischen der Becaplermin- und der Placebogruppe konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. Etwa die Hälfte der unerwünschten Ereignisse war nach Aussage der Autoren der Studie Ulcus korreliert wie z. B. Infektionen oder Osteomyelitis. In der Publikation wurden weder Aussagen zur Mortalität noch zu einer Malignität gemacht. In der Becaplermingruppe wurden weder erythematöser Ausschlag noch andere Arten von Überempfindlichkeit gegenüber Komponenten des Gels festgestellt.

Studienabbrüche waren mit 14 Patienten (24,1 %) in der Placebo- häufiger als in der Becaplermingruppe mit sieben Patienten (12,7 %). Als Abbruchgründe wurden mangelnde Compliance der Patienten (Becaplermin 3,4 %, Placebo 1,8 %), Begleiterkrankungen (Becaplermin 6,9 %, Placebo 10,9 %), Lost-to-follow-up (Becaplermin 1,7 %, Placebo 10,9 %) sowie andere Gründe (Becaplermin 0 %, Placebo 1,8 %) genannt. Die Anzahl der Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse war nach Angabe der Autoren zwischen den Gruppen vergleichbar (Becaplermin 4 %, Placebo 6 %).

In der Publikation von Steed et al.[61] wurden die unerwünschten Ereignisse bei mehr als 5 % der Patienten dokumentiert. Infektionen traten bei sieben Patienten der Becaplermin- (11 %) und neun Patienten der Placebogruppe (16 %) auf, Cellulite bei drei Patienten der Becaplermin- (5 %) und sieben Patienten der Placebogruppe (12 %), periphere Ödeme bei vier Patienten der Becaplermin- (7 %) und sieben Patienten der Placebogruppe (12 %), Pneumonien und Infektionen der oberen Atemwege bei einem Patienten der Becaplermin- (2 %) und sieben Patienten der Placebogruppe (12 %), Schmerzen bei vier Patienten der Becaplermin- (7 %) und sechs Patienten der Placebogruppe (11 %), Hautulcerationen bei fünf Patienten der Becaplermin- (8 %) und bei ebenso vielen der Placebogruppe (9 %), Influenza ähnliche Symptome bei einem Patienten der Becaplermin- (2 %), drei Patienten der Placebogruppe (5 %) und Myokardinfarkte bei keinem Patienten der Becaplermin- und drei Patienten der Placebogruppe (5 %). Studienabbrüche waren mit 18 Patienten (31,6 %) in der Placebo- häufiger als in der Becaplermingruppe mit 14 Patienten (23,0 %). Darunter fielen mit 9,8 % in der Becaplermin- und 10,5 % in der Placebogruppe Studienaustritte infolge unerwünschter Ereignisse, die nicht näher spezifiziert wurden. Weitere Studienaustritte erfolgten aufgrund von Behandlungsversagen (Becaplermin 4,9 %, Placebo 8,8 %), mangelnder Compliance der Patienten (Becaplermin 1,6 %, Placebo 1,8 %), medizinischen Problemen (Becaplermin 3,3 %, Placebo 3,5 %), Lost-to-follow-up (Becaplermin 3,3 %, Placebo 1,8 %), Todesfällen (Becaplermin 0 %, Placebo 3,5 %) sowie infolge von anderen Ursachen (Becaplermin 0 %, Placebo 1,8 %). Zu den zwei Todesfällen in der Placebogruppe wurden keine Ursachen angegeben.

In der Studie von Wiemann et al.[73] wurden die häufigsten unerwünschte Ereignisse infolge der Intervention bei mindestens 5 % der Patienten dokumentiert. Ebenfalls für die Beschreibung des Sicherheitsprofils von Becaplermin erhoben wurden mit einem Ulcus korrelierte unerwünschte Ereignisse und Infektionen sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden folgendermaßen definiert: direkt lebensbedrohliche, dauerhaft oder signifikant behindernde, einen längeren Krankenhausaufenthalt oder eine längere ambulante Versorgung benötigende, sowie in einer kongenitalen Anomalie, Krebs oder Tod resultierende Ereignisse. Der Anteil schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war mit 30 % in der Becaplermin 0,01 %-Gruppe am höchsten, gefolgt von 25 % in der Becaplermin 0,003 %- und 24 % in der Placebogruppe.

Als häufigstes unerwünschtes Ereignis wurden in allen drei Gruppen mit jeweils 20 % Infektionen berichtet. Am zweithäufigsten wurden mit 11 % in der Becaplermin 0,003 %-Gruppe, mit 15 % in der Becaplermin 0,01 %- und mit 9,4 % in der Placebogruppe Hautgeschwüre dokumentiert. Das dritthäufigste genannte unerwünschte Ereignis war mit 10 % in der Becaplermin 0,003 %-, mit 16 % in der Becaplermin 0,01 %- und mit 15 % in der Placebogruppe Cellulite.

Ulcus korrelierte unerwünschte Ereignisse traten am häufigsten in der Becaplermin 0,01 %- und in der Placebogruppe mit jeweils 35 % auf, gefolgt von der Becaplermin 0,003 %-Gruppe mit 27 %. Ulcus korrelierte Infektionen wurden mit 31 % am häufigsten in der Placebo- berichtet und mit 29 % in der Becaplermin 0,01 %- und 23 % in der Becaplermin 0,003 %-Gruppe.

Insgesamt ereigneten sich im Studienverlauf oder im 3-Monate-Follow-up sieben Todesfälle, einer in der Becaplermin 0,01 %-, drei in der Becaplermin 0,003 %- und drei in der Placebogruppe. Nach Angabe der Autoren stand keiner der Fälle im Zusammenhang mit der Studienmedikation, Angaben zu den Todesursachen fehlen.

Bei zwei Patienten der Becaplermin 0,003 %-Gruppe konnte eine positive Antikörper-Ansprache bei Studienende verzeichnet werden. Die Inzidenz von Ulcusrezidiven im 3-Monate-Follow-up war nach Studienende in allen drei Behandlungsgruppen mit ca. 30 % vergleichbar

Studienabbrüche waren mit 21 % in der Becaplermin 0,003 %- häufiger als in der Placebo- mit 19 % und in der Becaplermin 0,01 %-Gruppe mit 17 %. Darunter fielen mit 13 % in der Becaplermin 0,003 %-, 11 % in der Becaplermin 0,01 %- und 10 % in der Placebogruppe Studienaustritte infolge unerwünschter Ereignisse, die nicht näher spezifiziert wurden. Weitere Studienaustritte erfolgten durch Lost-to-follow-up (Becaplermingruppen jeweils 0,8 %, Placebo 1,6 %), mangelnde Compliance der Patienten (Becaplermin 0,003 %-Gruppe 3,0 %, Becaplermin 0,01 %-Gruppe 2,4 %, Placebogruppe 2,4 %), Protokollverletzung (Becaplermin 0,003 %-Gruppe 1,5 %, Becaplermin 0,01 %-Gruppe 1,6 %, Placebogruppe 2,4 %) sowie Studienabbrüchen aus anderen Gründen (Becaplermin 0,003 %-Gruppe 3,0 %, Becaplermin 0,01 %-Gruppe 1,6 %, Placebogruppe 2,4 %).

Tabelle 35: UE Becaplermin 0,003 %, 0,01 %, NaCMC vs. Placebo bzw. SWV

Studie	Studienaustritte‡	Gesamtrate UE	SUE	Abbruch wegen UE/ Todesfälle
Bhansali 2009[9]				
Becaplermin 0,01 %: N = 10	0	0[a]	n. g.	n. g.
SWV: N = 10	0	0	n. g.	n. g.
d'Hemecourt 1998[13]				
Becaplermin 0,01 %: N = 34	9 (26)	22 (65)[b]	11 (32)	5 (15)/1
SWV: N = 68	21 (31)	48 (71)[b]	21 (31)	16 (24[c])/2
NaCMC: N = 70	11 (16)	57 (81)[b]	17 (24)	8 (11)/1
Hardikar 2005[23]				
Becaplermin 0,01 %: N = 58	7 (13)	(13)	n. g.	4/ n. g.
PL: N = 55	14 (24)	(17)	n. g.	6/ n. g.
Steed 1995[61]				
Becaplermin 0,003 %: N = 61	14 (23,0)	n. g.	n. g.	6 (9,8)/0
PL: N = 57	18 (31,6)	n. g.	n. g.	6 (10,5)/2
Wiemann 1998[73]				
Becaplermin 0,01 %: N = 123	21 (17)	(35)	(30)	13 (11)/1
Becaplermin 0,003 %: N = 132	28 (21)	(27)	(25)	17 (13)/3
PL: N = 127	24 (19)	(35)	(24)	13 (10)/3

Alle Angaben N (%).

‡ Studienaustritte: umfasst jeden Studienabbruch während der Therapie (Withdrawal nach Protokollverletzung, Drop-out und Lost-to-follow-up).

* Angabe nach eigener Berechnung.

a = Kein Auftreten von UE, ein Patient hatte ein Ulcusrezidiv während des Follow-up.

b = ≥ 1 Ereignis infolge Studienbehandlung.

c = Inkonsistenz zwischen Angaben in Tabelle 3 (SWV N = 16/24) und Tabelle 6 (SWV N = 16/23).

NaCMC = Natrium-Carboxymethylcellulose. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. SWV = Standardwundversorgung. UE = Unerwünschtes Ereignis.

5.5.6.2 Becaplermin vs. andere Therapie

In der Publikation zur Studie von Niezgoda et al.[41] wird eine ITT-Population von 98 Patienten beschrieben, von denen 25 Patienten die Studiendauer von zwölf Wochen nicht einhielten. Das Verpassen von zwei aufeinander folgenden oder insgesamt mehr als drei Untersuchungsterminen wird für 20 Patienten (Becaplermin N = 11, OASIS N = 9) angegeben. Grund dafür war bei elf Patienten mangelnde Compliance (Becaplermin N = 7, OASIS N = 4), bei drei Patienten eine Klinikeinweisung ohne Zusammenhang mit dem diabetischen Ulcus (Becaplermin N = 0, OASIS N = 34), bei fünf Patienten eine Infektion des Zielulcus (Becaplermin N = 2, OASIS N = 3) und bei einem Patienten die Exposition von Sehne oder Knochen (Becaplermin N = 0, OASIS N = 1). Weitere Gründe für einen Studienaustritt waren eine zurückgezogene Einwilligungserklärung (Becaplermin N = 2, OASIS N = 0), Erhalten einer anderen Wundtherapie (Becaplermin N = 1, OASIS N = 1) und ein Todesfall in der

OASIS-Gruppe, die Todesursache ist nicht genannt. Insgesamt wurden 27 unerwünschte Ereignisse berichtet (Becaplermin N = 10, OASIS N = 17). Nach Angabe der Autoren waren sie typisch für Patienten mit schwer heilenden diabetischen Ulcera und vergleichbar mit Angaben aus anderen Studien. Am häufigsten berichtet wurden Infektionen des Zielulcus (Becaplermin N = 3, OASIS N = 9) und am zweithäufigsten Infektionen weiterer Ulcera (Becaplermin N = 1, OASIS N = 3).

5.5.6.3 rhEGF vs. Placebo

In der Studie von Tsang et al.[67] werden unerwünschte Ereignisse lediglich mit Angaben zu Zehen- oder Strahlamputation infolge Osteomyelitis oder Gangrän berichtet. Die Anzahl von Amputationen bei jeweils zwei Patienten ist in den Gruppen gleich groß.

Angaben zu Studienabbrüchen oder zu schweren unerwünschten Ereignissen werden in der Publikation nicht gemacht.

In der Studie von Viswanathan et al.[69] werden unerwünschte Ereignisse berichtet, allerdings nicht nach Behandlungsgruppen differenziert. Insgesamt traten sechs unerwünschte Ereignisse auf: am häufigsten Schmerzen bei drei Patienten, Hautirritationen bei zwei und Hautausschlag bei einem Patienten. Angaben zu Studienabbrüchen und zu schweren unerwünschten Ereignissen werden in der Publikation nicht gemacht.

5.5.6.4 bFGF vs. Placebo

In der Publikation von Richard et al.[47] werden als unerwünschte Ereignisse Infektionen dokumentiert. Die Anzahl von Infektionsfällen betrug in beiden Gruppen zwei.

Studienabbrüche sind mit drei Patienten in der bFGF-Gruppe häufiger als mit zwei Patienten in der Placebogruppe. Darunter fielen Studienaustritte aufgrund unerwünschter Ereignisse durch die jeweils zwei Patienten mit einer Infektion (siehe oben) und ein weiterer Abbruch in der bFGF-Gruppe auf Wunsch des Patienten und trotz Verbesserung des Ulcusstadiums.

Tabelle 36: UE Becaplermin 0,01 % vs. andere Therapie

Studie	Studienaustritte‡	Gesamtrate UE	SUE	Abbruch wegen UE/ Todesfälle
Niezgoda 2005[41]				
Becaplermin 0,01 %: N = 48 [a]	12	10	n. g.	2/0
OASIS: N = 50 [a]	13	17	n. g.	4/1

Alle Angaben N (%)

‡ Studienaustritte: umfasst jeden Studienabbruch während der Therapie (Withdrawal nach Protokollverletzung, Drop-out und Lost-to-follow-up).

a = ITT-Population zur Erfassung der UE, per-Protokoll-Population def. als Patienten mit 12 Wo Follow-up (N = 73, Becaplermin N = 36, OASIS N = 37).

ITT = Intention-to-treat. n. g. = Nicht genannt. OASIS = Azelluläres Biomaterial von Submucosa des Schweinedünndarms. SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. UE = Unerwünschtes Ereignis. Wo = Woche.

Tabelle 37: UE rhEGF vs. Placebo

Studie	Studienaustritte‡	Gesamtrate UE	SUE	Abbruch wegen UE/ Todesfälle
Tsang 2003[67]				
rhEGF 0,04 %: N = 21	n. g.	0	n. g.	n. g./n g.
rhEGF 0,02 %: N = 21	n. g.	2[a]	n. g.	n. g./n g.
PL: N = 19	n. g.	2[a]	n. g.	n. g./n g.
Viswanathan 2006[69]				
N = 60	3	6[b]	n. g.	n. g./n. g.
rhEGF 0,015 %: N = 30	1	n. g.	n. g.	n. g./n. g.
PL: N = 30	2	n. g.	n. g.	n. g./n. g.

Alle Angaben N (%).

‡ Studienaustritte: umfasst jeden Studienabbruch während der Therapie (Withdrawal nach Protokollverletzung, Drop-out und Lost-to-follow-up).

a = Zehen- oder Strahlamputationen infolge Osteomyelitis oder Gangrän.

b = Angabe nicht nach Gruppen differenziert.

n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. rhEGF = Recombinant human epidermal growth factor. SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. UE = Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 38: UE bFGF vs. Placebo

Studie	Studienaustritte‡	Gesamtrate UE	SUE	Abbruch wegen UE/ Todesfälle
Richard 1995[47]				
bFGF: N = 9	3	2	n. g.	2/n. g.
PL: N = 8	2	2	n. g.	2/n. g.

Alle Angaben N (%).

‡ Studienaustritte: umfasst jeden Studienabbruch während der Therapie (Withdrawal nach Protokollverletzung, Drop-out und Lost-to-follow-up).

bFGF = Basischer Fibroblastenwachstumsfaktor, engl.: Basic fibroblast growth factor. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. UE = Unerwünschtes Ereignis.

5.5.6.5 Dermagraft vs. Standardwundbehandlung

In der Publikation von Gentzkow et al.[20] werden im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse ausschließlich Angaben zu Todesfällen und zu dem häufigsten unerwünschten Ereignis gemacht. Insgesamt traten drei Todesfälle in der Dermagraftgruppe nach Abschluss der Intervention im Verlauf des Follow-up auf, Angaben zur Todesursache und zur genauen Gruppenzugehörigkeit fehlen. Als häufigstes unerwünschtes Ereignis wird mit 17 % in der Dermagraftgruppe A, 29 % in der Dermagraftgruppe B, 27 % in der Dermagraftgruppe C und 23 % in der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung Wundinfektion angegeben.

In der Publikation fehlen Angaben zu Studienaustritten und zu weiteren schweren unerwünschten Ereignissen.

In der Publikation von Hanft et al.[22] wird dargelegt, dass die Anzahl von Patienten mit unerwünschten Ereignissen zwischen der Dermagraftgruppe mit 14 Patienten (58,3 %) und der Gruppe mit einer Standardwundversorgung mit 16 Patienten (72,7 %) vergleichbar war.

Studienabbrüche waren mit vier Patienten (18 %) in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung häufiger als in der Dermagraftgruppe mit einem Patient (4 %). Als Grund für die Studienaustritte werden in der Studie unerwünschte Ereignisse genannt.

In der Studienpopulation mit Ulcera von einer Dauer länger als sechs Wochen sind Studienaustritte mit drei Patienten (10,7 %) in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung und keinem Patienten in der Dermagraftgruppe dokumentiert. Angaben zu Todesfällen und anderen schweren unerwünschten Ereignissen fehlen.

Bei Marston et al.[36] beschreiben die Autoren, dass die Inzidenz unerwünschter Ereignisse in der gesamten randomisierten Population in der Dermagraftgruppe mit 67 % und in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung mit 73 % vergleichbar und ohne statistisch signifikanten Unterschied war. Die Anzahl von Patienten, die mit dem Ulcus korrelierte unerwünschte Ereignisse wie z. B. lokale Wundinfektion, Osteomyelitis und Cellulite entwickelten, war in der Dermagraftgruppe mit 19 % niedriger als in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung mit 32 %, der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,007$). Auffällige Veränderungen in Laborparametern nach dem Einsatz von Dermagraft konnten nicht festgestellt werden. Von 245 Patienten mit einer Ulcusdauer von mehr als sechs Wochen verließen 46 Patienten (19 %) die Studie vorzeitig. Nach Angabe der Autoren waren die Gründe dafür zwischen den Gruppen vergleichbar, Hauptursache waren unerwünschte Ereignisse mit einem Behandlungsbedarf, der einen Studienabbruch erforderlich machte. Angaben zu Todesfällen und schweren unerwünschten Ereignissen fehlen.

In der Publikation von Pollak et al.[44] wird als unerwünschtes Ereignis lediglich das Auftreten einer Wundinfektion genannt. Diese entwickelte sich in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung bei 23,9 % der Patienten häufiger auf als in der Dermagraftgruppe bei 20,9 % der Patienten. Nach Angabe der Autoren waren im Verlauf der Studie keine unerwünschten Ereignisse infolge des Implantats aufgetreten und Fälle von Immunreaktionen oder Gewebeabstoßung waren nicht bekannt.

Studienabbrüche waren mit 22 % in der Dermagraftgruppe häufiger als in der Gruppe mit einer Standardwundversorgung mit 11 %. Die genauen Gründe für einen Studienabbruch sind der Publikation nicht zu entnehmen, es werden lediglich allgemein gehaltene Äußerungen über für die untersuchte Population typische Abbruchgründe wie Krankenhauseinweisungen, chirurgische Interventionen, Infektionen oder Lost-to-follow-up angebracht. Darüber hinaus fehlen Angaben zu Todesfällen und schweren unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 39: UE Dermagraft vs. SWV

Studie	Studienaustritte‡	Gesamtrate UE	SUE	Abbruch wegen UE/ Todesfälle
Gentzkow 1996[20]		[b]		[c]
Dermagraftgruppe A: N = 12[a]	n. g.	(17)	n. g.	n. g./n. g.
Dermagraftgruppe B: N = 14	n. g.	(29)	n. g.	n. g./n. g.
Dermagraftgruppe C: N = 11	n. g.	(27)	n. g.	n. g./n. g.
SWV: N = 13	n. g.	(23)	n. g.	n. g./n. g.
Hanft 2002[22]	[d]			
Dermagraft. N = 24	1 (4)	14 (58,3)	n. g.	1 (4) /n. g.
SWV: N = 22	4 (18)	16 (72,7)	n. g.	4 (18) /n. g.
Marston 2003[36]				
Sicherheit / Wirksamkeit[e]		[f]		
N = 314 / N = 245	46/245 (19)	(n. g.)	n. g.	n. g./n. g.
Dermagraft: N = 163 / N = 130	n. g.	(67)	n. g	n. g./n. g.
SWV: N = 151 / N = 115	n. g.	(73)	n. g.	n. g./n. g.
Pollak 1997[44]				
Dermagraft: N = 139	30 (22*)	(20,9)[g]	n. g.	n. g./n. g.
SWV: N = 142	16 (11*)	(23,9)	n. g.	n. g./n. g.

Alle Angaben N (%).

‡Studienaustritte: umfasst jeden Studienabbruch während der Therapie (Withdrawal nach Protokollverletzung, Drop-out und Lost-to-follow-up).

a = Gruppe A: 8 x 1 Implantat pro Woche, Gruppe B: 4 x 2 Implantate alle 2 Wochen, Gruppe C: 4 x 1 Implantat alle 2 Wochen.

b = Angabe zum häufigsten UE: Wundinfektion.

c = 3 Todesfälle unter Dermagraft-Patienten im Follow-up nach Abschluss der Intervention, Angaben zur genauen Gruppenzugehörigkeit fehlen.

d = Bei Population mit Ulcera > 6 Wochen: Abbruch infolge nichttödlicher UE gesamt 3 (10,7), Dermagraft 0/14 (0), SWV 3/14 (21,4).

e = Patienten mit Ulcusdauer > 6 Wochen.

f = Angaben bezogen auf gesamte randomisierte Population (N = 314).

g = Auftreten Wundinfektion.

n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. SWV = Standardwundversorgung. UE = Unerwünschtes Ereignis.

5.5.6.6 Apligraf vs. Standardwundbehandlung

In der Studie von Edmonds et al.[14] wurden 72 Patienten der definierten ITT-Population mit einer Studienbehandlung in die Sicherheitsanalyse einbezogen; 71 Patienten in die Wirksamkeitsanalyse aufgrund einer Oberschenkelfraktur und daraufhin ausbleibenden Untersuchungsterminen eines Patienten aus der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung. Für die ITT-Population wurden schwere unerwünschte Ereignisse angegeben. In beiden Behandlungsgruppen traten während der Behandlungsphase fünf schwere unerwünschte Ereignisse auf inklusive eines tödlichen Myokardinfarkts bei einem Patienten der Apligrafgruppe, der nach Angabe der Autoren nicht in Zusammenhang mit der Studienbehandlung stand. Während der drei Monate langen Follow-up-Phase wurden bei vier Patienten der Apligrafgruppe und drei Patienten aus der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung weitere schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet. Ein Patient der Apligrafgruppe erlitt mehrere Infektionen (Osteomyelitis in der Behandlungsphase und Cellulite in der Follow-up-Phase), jedoch nicht am Zielulcus. Drei schwere unerwünschte Ereignisse traten in der Nähe des Zielulcus auf: ein Patient der Apligrafgruppe hatte eine lokal begrenzte Fußinfektion, ein Patient aus der Gruppe mit einer Standardwundversorgung eine Osteitis mit folgender transmetatarsaler Amputation und ein weiterer Patient aus der Gruppe mit einer Standardwundversorgung ein squamöses Karzinom. Nach Angabe der Autoren wurde bei keinem der schweren unerwünschten Ereignisse ein Zusammenhang mit der Studienbehandlung gesehen, allergische Reaktionen auf das biologisch aktive Hautimplantat wurden nicht berichtet. Studienabbrüche erfolgten bei insgesamt acht Patienten der ITT-Population. In der Apligrafgruppe verließen drei Patienten die Studie vorzeitig, darunter fielen der Todesfall, ein Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse und eine Verletzung des Studienprotokolls. In der Gruppe mit einer Standardwundbehandlung wurde die Studie bei fünf Patienten vor Ende abgebrochen, bei vier Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse und bei einem aufgrund einer Verletzung des Studienprotokolls.

Tabelle 40: UE Apligraf vs. SWV

Studie		Studienaustritte‡	Gesamtrate UE	SUE		Abbruch wegen UE/Todesfälle
Edmonds 2009[14]						
Sicherheit	Wirksamkeit[e]			12 Wo	Follow-up	
N = 72	N = 71	8 (11)*	n. g.	10 (14*)	7 (10*)	5 (7)
Apligraf: N = 33	N = 33	3 (9*)	n. g.	5 (15*)	4 (12*)	1 (3*)/1
SWV: N = 39	N = 38	5 (13*)	n. g.	5 (13*)	3 (8*)	4 (10*)/0

Alle Angaben N (%).

‡ Studienaustritte: umfasst jeden Studienabbruch während der Therapie (Withdrawal nach Protokollverletzung, Drop-out und Lost-to-follow-up).

* Angabe nach eigener Berechnung.

n. g. = Nicht genannt. SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. SWV = Standardwundversorgung. UE = Unerwünschtes Ereignis. Wo = Woche.

5.6 Eingeschlossene Metaanalysen

Die systematische Recherche in den Datenbanken im Mai 2009 und die Handsuche im Juli 2009 erbrachten zwei Metaanalysen zum Vergleich unterschiedlicher Konzentrationen von Becaplermin mit Placebo bzw. einer Standardwundversorgung. In der folgenden Übersicht (Tabelle 41) sind die beiden Publikationen dargestellt.

Tabelle 41: Übersicht eingeschlossene Metaanalysen

Autoren	Titel
Robson MC, Payne WG, Garner WL, Biundo J, Giacalone VF, Cooper DM, Ouyang P.[48]	Integrating the results of phase IV (postmarketing) clinical trial with four previous trials reinforces the position that Regranex (becaplermin) Gel 0.01% is an effective adjunct to the treatment of diabetic foot ulcers. J Appl Res. 2005; 5(1): 35-45.
Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, and Schwab BH[60].	Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. Wound Repair Regen 1999; 7(5): 335-346.

5.6.1 Beschreibung der Metaanalysen

Aufgrund der Chronologie der Publikationen wird zunächst die Publikation von Smiell et al.[60] beschrieben.

5.6.1.1 Beschreibung Smiell et al.[60]

Bei Smiell et al. zielt die Fragestellung der Metaanalyse auf die Wirksamkeit und den Nutzen von Becaplermin bei der Behandlung von Patienten mit chronischem diabetischem Ulcus an der unteren Extremität.

Eine systematische Literaturrecherche und eine Bewertung über Checklisten sind nicht angegeben, jedoch werden wesentliche Informationen zu den jeweiligen Studiendesigns (Phase, Randomisierung, Verblindung, Zentren, Kontrolle) dargestellt. Ausgehend von ähnlichen Studienprotokollen führen die Autoren die unterschiedlichen Wirkstoffdosen und die zugelassenen Ulcusflächen bei Studienbeginn als bedeutendste Unterschiede an.

Für die Informationssynthese der vier eingeschlossenen Studien wurden in Anbetracht der Variabilität in der Inzidenz kompletter Wundheilung und der Ulcusflächen zu Studienbeginn entsprechende logistische Regressionsmodelle und graphische Verfahren eingesetzt. Eine erste logistische Regression zur Wahrscheinlichkeit der vollständigen Wundheilung beinhaltete Terme für die Variablen Studie, Behandlung und Ulcusfläche zu Studienbeginn, sowie drei Homogenitätskontraste: Becaplermin 0,003 % vs. Placebo-Gel zwischen Studie 1 und 2, (Steed et al.[61], Wiemann et al.[73]) Becaplermin 0,01 % vs. Placebo-Gel zwischen Studie 2 und 3, (Wiemann et al.[73], d'Hemecourt et al.[13]) Becaplermin 0,01 % vs. Standwundversorgung allein zwischen Studie 3 und 4 (d'Hemecourt et al.[13], Daten einer unveröffentlichten Studie). Diese drei Homogenitätskontraste dienten zur Untersuchung der Behandlungs-

unterschiede mit der größten Variabilität. Die Homogenitätsanalyse wurde für alle ITT-Patienten (N = 922), alle ITT-Patienten mit Ulcera kleiner oder gleich 10 cm² und alle ITT-Patienten mit Ulcera kleiner oder gleich 5 cm² durchgeführt. Die Homogenität vollständiger Wundheilung konnte nur für Patienten mit Ulcusflächen kleiner oder gleich 10 cm² (N = 874, 95 % ITT-Population) bzw. kleiner oder gleich 5 cm² (N = 774, 84 % der ITT-Population) statistisch validiert werden, nicht aber für die gesamte ITT-Population. Bestätigt wurden damit grafische Darstellungen, die eine hohe Variabilität der vollständigen Wundheilung bei Patienten mit Ulcusflächen größer als 10 cm² aufzeigten, möglicherweise aufgrund der geringen Stichprobengröße von Patienten mit dieser Ulcusgröße. Weitere logistische Regressionen wurden nur noch für Patienten mit Ulcusflächen kleiner oder gleich 10 cm² durchgeführt. Standardmodellierungstechniken ergaben eine finale logistische Regression mit Termen für die Variablen Studie, Behandlung und Ulcusfläche zu Studienbeginn mit gemeinsamem Zweig für Becaplermin 0,003 %, Becaplermin 0,01 % und Placebo und einem separaten Zweig für Standardwundversorgung allein. Das Signifikanzniveau für die Behandlungsunterschiede und die geschätzte Wahrscheinlichkeit vollständiger Wundheilung basieren auf diesem Modell. Da der Fokus der Autoren im Vergleich von Becaplermin 0,01 % vs. Placebo lag, wurden keine Adjustierungen für das angegebene Signifikanzniveau vorgenommen. Für den klinischen Vergleich von Becaplermin 0,01 % und Placebo sind die Wahrscheinlichkeiten für eine komplette Wundheilung nicht vergleichbar, und relevante Unterschiede sind daher als Median der Ulcusfläche der Population dargestellt. Alle logistischen Analysen wurden mit SAS (GENMOD Prozedur) durchgeführt.

In die Metaanalyse wurden vier Studien eingeschlossen, von denen drei publiziert waren (Steed et al.[61], Wiemann et al.[73], d'Hemecourt et al.[13]). Die Basisdaten der gesamten ITT-Population waren nach Angabe der Autoren mit Ausnahme der Ulcusflächen zu Studienbeginn in Studie 1 (Steed et al.[61]) in allen Gruppen vergleichbar. Hier wurde eine andere Methode zur Messung verwendet, die in größeren Werten resultierte. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die ITT-Population mit Ulcusflächen kleiner oder gleich 10 cm².

Durch die Behandlung mit Becaplermin 0,01 % trat bei 50 % der Patienten eine vollständige Wundheilung ein, im Vergleich zu 36 % nach Placebobehandlung. Vollständige Wundheilung trifft bei Behandlung mit Becaplermin somit in Relation 39 % häufiger auf, der Unterschied war mit p = 0,007 statistisch signifikant. In der Behandlungsgruppe mit Becaplermin 0,003 % trat eine vollständige Wundheilung bei 42 % der Patienten ein, im Vergleich zu Placebo war der Unterschied jedoch statistisch nicht signifikant. Insgesamt zeigt sich eine numerische Tendenz zur verbesserten Heilung wie folgt: Becaplermin 0,01 % > Becaplermin 0,003 % > Placebo > (nur) Standardwundversorgung.

Die Dauer bis zur vollständigen Wundheilung war nach einer Behandlung mit Becaplermin 0,01 % mit 10,1 Wochen kürzer als mit 12,1 Wochen nach einer Placebobehandlung (25. Perzentil) und mit 14,1 Wochen versus 20,1 Wochen (35. Perzentil), der Unterschied war jeweils mit p = 0,010 statistisch signifikant.

Eine Verschlechterung des Ulcus durch Vergrößerung der Ulcusfläche im Vergleich zum Studienbeginn trat bei 15 % der Becaplermin 0,01 % und 22 % der Becaplermin 0,003 % behandelten Patienten auf. Diese hatten laut Aussage der Autoren jedoch vergleichsweise kleine Ulcusflächen zu Studienbeginn, wodurch das Fehlerpotential für die Präzision der Flächenmessungen erhöht war.

Als Schlussfolgerung formulieren die Autoren, dass die einmal tägliche Applikation von Becaplermin-Gel 0,01 % in Kombination mit einer Standardwundversorgung für Patienten mit chronischem diabetischem Ulcus an der unteren Extremität effektiv und gut verträglich ist.

5.6.1.2 Beschreibung Robson et al.[48]

Auch bei Robson et al.[48] zielt die Fragestellung der Metaanalyse auf die Wirksamkeit und den Nutzen von Becaplermin bei der Behandlung von Patienten mit chronischem diabetischem Ulcus an der unteren Extremität ab.

Wie auch bei Smiell et al.[60] sind eine systematische Literaturrecherche und eine Bewertung über Checklisten nicht angegeben, auch hier werden jedoch wesentliche Informationen zu den jeweiligen Studiendesigns (Phase, Randomisierung, Verblindung, Zentren, Kontrolle) dargestellt.

Das methodische Vorgehen der Autoren besteht aus der Verwendung von Daten vier vorangegangener Studien, die in zwei Publikationen zu einer Metaanalyse behandelt wurden (Smiell et al.[60], Steed et al.[63]) und Integration der die Daten einer neuen Phase IV-Studie. Um die gepoolten Daten der vorangegangenen Studien zu aktualisieren, wurden kombinierte Analysen der Daten aller fünf Studien bezüglich des Anteils vollständiger Wundheilung, Dauer bis zur vollständigen Wundheilung und relativer Ulcusfläche bei Studienende durchgeführt. Zur Ermittlung der Inzidenz vollständiger Wundheilung wurde eine logistische Regression adjustiert für die Ulcusfläche bei Studienbeginn eingesetzt. Zusätzlich erfolgten weitere formal kombinierte statistische Analysen für die Population mit Ulcusflächen bei Studienbeginn kleiner oder gleich 10 cm².

In den fünf eingeschlossenen Studien bestand die ITT-Population aus N = 1.065 Patienten, die auf die vier Behandlungsarme Standardwundversorgung, Placebo (Trägergel ohne Wachstumsfaktoren), Becaplermin 0,003 %, Becaplermin 0,01 % aufgeteilt waren, wobei nicht in jeder Studie alle vier Gruppen untersucht wurden. Die folgenden Ergebnisse beziehen sich auf die Patienten mit Ulcusflächen zu Studienbeginn kleiner oder gleich 10 cm², N = 1.016.

Der Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung war mit 49 % nach einer Behandlung mit Becaplermin 0,01 % höher als mit 36 % nach einer Behandlung mit dem Trägergel. Relativ gesehen tritt vollständige Wundheilung bei Behandlung mit Becaplermin somit 36 % häufiger auf, der Unterschied war mit p = 0,011 statistisch signifikant. Auch im Vergleich von Becaplermin 0,01 % mit der reinen Standardwundversorgung und einem Anteil von 37 % der Patienten mit einer vollständigen Wundheilung zeigte sich mit p = 0,006 ein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Dauer bis zur vollständigen Wundheilung war nach einer Behandlung mit Becaplermin 0,01 % mit 100 Tagen kürzer als nach einer Behandlung mit dem Trägergel mit 141 Tagen, der Unterschied war mit p = 0,01 statistisch signifikant. Insgesamt ließen die Ergebnisse für die Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung erkennen, dass ein Anstieg der Becaplerminkonzentration mit einer kürzeren Dauer assoziiert ist.

Der Median der relativen Ulcusflächen bei Studienende im Vergleich zu Studienbeginn betrug nach einer Behandlung mit Becaplermin 0,01 % 0,07 und 0,13 nach Behandlung mit dem Trägergel, dieser Unterschied erreichte mit p = 0,112 keine statistische Signifikanz.

Als Schlussfolgerung formulieren die Autoren, dass die Ergebnisse der gepoolten integrierten Analysen stimmig mit denen der vier vorangegangen Studien sind und zeigen, dass Becaplermin 0,01 % die Inzidenz vollständiger Wundheilung signifikant erhöht und die Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung diabetischer neuropathischer Ulcera verkürzt. Die Ergebnisse unterstützen die Einschätzung, dass Becaplermin 0,01 % eine brauchbare adjunkte Therapie für die Behandlung von diabetischen Ulcera an der unteren Extremität ist.

5.7 Diskussion – medizinischer Teil

5.7.1 Diskussion der Methodik

Für den vorliegenden Bericht erfolgte eine systematische Literaturrecherche in den wichtigsten medizinischen Datenbanken, und die Suchstrategie war sehr breit angelegt. Ein beträchtlicher Teil der eingeschlossenen Publikationen konnte jedoch nicht über die systematische Recherche identifiziert werden, sondern per Handsuche nach Überprüfung von Referenzlisten identifizierter Publikationen und in systematischen Reviews besprochenen Arbeiten. Von einem systematischen Fehler, der durch eine unvollständige Literaturberücksichtigung entstanden sein könnte (Publikationsbias), muss ausgegangen werden, denn etliche der eingeschlossenen Arbeiten sind nicht in MEDLINE gelistet[13, 23, 69, 44, 48] und manche waren auch nicht über das DIMDI bzw. die Zentralbibliothek für Medizin (ZBMed) beschaffbar.

Die Recherche erbrachte lediglich RCT und Studien zum Vergleich von Becaplermin, den Wachstumsfaktoren rhEGF, bFGF, den biologisch aktiven Hautimplantaten Dermagraft und Apligraf mit einer Standardwundversorgung sowie eine Studie zum Vergleich von Becaplermin mit einer anderen Therapie (OASIS Wundmatrix). Andere Studientypen und Studien zum Vergleich anderer Wachstumsfaktoren konnten nicht identifiziert werden. Untersucht werden sollten die patientenrelevanten Parameter Verbesserung der Lebensqualität, vollständige Wundheilung, Verkürzung der Therapiedauer (Reduktion

des Therapieaufwands), Vermeidung von Amputationen, weitere unerwünschte Ereignisse, Veränderung des Ulcus in Länge x Breite x Tiefe, Veränderung des Schweregrads, Reduktion von Schmerzen und Reduktion der Mortalität. Zu den Zielgrößen Verbesserung der Lebensqualität, Reduktion von Schmerzen und Reduktion der Mortalität konnten keine Publikationen identifiziert werden.

5.7.2 Diskussion der Ergebnisse

5.7.2.1 Studienqualität

Die Qualität der meisten Studien weist deutliche Mängel auf. Die Studienpopulationen umfassen insgesamt von 17 bis zu 382 Patienten und sind mit durchschnittlich 130 Patienten, im Median 90 Patienten, als klein zu bezeichnen. Darüber hinaus wird nur in zwei Studien[14, 36] eine Fallzahlplanung beschrieben, wodurch die Aussage der Studienergebnisse zusätzlich an Präzision verliert. Drei Studien[9, 14, 41] wurden unverblindet durchgeführt, obwohl zumindest eine einfache Verblindung möglich gewesen wäre, vier Studien[20, 22, 36, 44] aus nachvollziehbar dargestellten aber nicht überzeugenden Gründen einfach blind - die Möglichkeit eines verblindeten Assessments durch fachlich unbeteiligtes Personal wäre in allen Studien möglich gewesen -, eine Studie[13] in den Interventionsarmen doppelblind und ohne Erklärung im Kontrollarm einfach blind und sechs Studien[23, 61, 73, 67, 69, 47] doppelblind. Eine Verblindung ist ein wesentliches Qualitätsmerkmal für die interne Validität und führt zu einem Rückgang von Unterschieden in den Bewertungen von Behandlungsergebnissen (Informationsbias). Sie kann aber auch die Compliance und den Verbleib von Patienten in der Studie fördern, während eine Verzerrung durch zusätzliche Pflege oder Behandlungen (manchmal als Kointervention bezeichnet) reduziert wird[55]. Ein Informationsbias und zusätzliche Pflege oder Behandlungen können in den entsprechenden Studien demgemäß nicht ausgeschlossen werden. Das Randomisierungsverfahren wurde nur in drei Studien[22, 41, 61] beschrieben, und auch Angaben zum Concealment fehlen vielfach. Infolgedessen ist nicht sicher, ob das Randomisierungsverfahren adäquat war und die Gruppenzuteilung geheim gehalten wurde. Infrage gestellt werden muss die Randomisierung in den Studien von Gentzkow et al.[20], Hanft et al.[22] und Marston et al.[36], denn die Erkrankungsdauer bei Studienbeginn ist jeweils in den Gruppen mit einer Standardwundversorgung deutlich länger, wodurch auch die Ergebnisse zugunsten der Intervention verzerrt sein können. In acht Publikationen[13, 23, 62, 73, 41, 67, 20, 14] wird eine ITT-Analyse angegeben und zusätzlich nach Anfrage der Autoren von Viswanathan et al.[69] in der Antwort bestätigt. Allerdings wird die Methodik nicht dargelegt, nach der fehlende Werte in die Analyse eingingen. Es bleibt daher unklar, welche Werte durch die Ergebnisse abgebildet sind.

Einige Studien, insbesondere zu dem biologisch aktiven Hautimplantat Dermagraft, sind Resultate von Arbeitsgruppen, die mit wechselnden Erstautoren publiziert sind. Diese Tatsache lässt einen Confirmation Bias vermuten, der auch als Bestätigungstendenz bezeichnet wird. Man versteht darunter die Neigung von Menschen, ihre einmal getroffene Annahme stets selbst zu bestätigen[34]. Die Drop-out-Raten lagen in den fünf Studien[23, 61, 73, 36, 44] mit einer Gruppengröße von mehr als 50 Patienten je Studienarm bei etwa 20 % und damit in einem akzeptablen Rahmen. In den anderen Studien mit einer geringeren Patientenanzahl gefährdet jeder Studienabbruch die Validität der Ergebnisse insbesondere bei fehlender Beschreibung zur Methodik der ITT-Analyse.

5.7.2.2 Standardwundversorgung

Voraussetzung für eine Behandlung mit Wachstumsfaktoren oder biologisch aktiven Hautimplantaten ist das Entfernen von nekrotischem Gewebe, Fibrinbelägen und Kallus durch chirurgisches Debridement. Wie von Wiemann et al.[73] und Gentzkow et al.[20] dargestellt und von Gentzkow et al.[20] für seine Studie mithilfe einer Fortbildung für die behandelnden Ärzte ausgeschlossen, können die eingesetzten chirurgischen Verfahren variieren und dadurch sowohl die Studienergebnisse verzerren als auch eine Vergleichbarkeit verschiedener Studien erschweren. Auch die Häufigkeit erneut erfolgender Debridements während des Studienverlaufs wird durch die jeweilige Erfahrung der behandelnden Ärzte mit schwer heilenden Wunden beeinflusst. Diese Häufigkeit kann sich auch auf die Wundheilung und Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung auswirken; in den eingeschlossenen Publikationen wird diese potentielle Verzerrungsgefahr lediglich von Steed et al.[61] und Wiemann et al.[73] erwähnt, die berichten, dass die Häufigkeit von Debridements in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar hoch gewesen sei. Steed et al.[64] konnte in einer retrospektiven Untersuchung einen Trend für höhere

Heilungsraten in Zentren mit häufiger durchgeführten Debridements ungeachtet der Behandlungsgruppen ausmachen.

Ebenso variiert die Wundversorgung und Strenge der Infektionskontrolle in der tatsächlichen klinischen Praxis zwischen Kliniken, Ärzten und Pflegepersonal, und ein umfassend standardisiertes Verfahren zur Behandlung chronischer Wunden wird nicht universell praktiziert[73]. Weitere Variabilität ist unvermeidlich, wenn die Patienten selbst oder pflegende Angehörige die Verbände wechseln[73].

Große Unterschiede herrschen auch in den Methoden zur Druckentlastung. Sie reichen von individuell angepassten Einlagen über TCC, Gehhilfen und Rollstühle bis zu vollständiger Bettruhe; darüber hinaus ist eine Kontrolle der Druckentlastung in einem ambulanten Versorgungsrahmen schwierig und die Compliance der Patienten nicht ohne ausführliche und wiederholte Empfehlungen zu erwarten.

5.7.2.3 Studiendesign und -ergebnisse

In Follow-up-Phasen über die Studiendauer hinaus können die Nachhaltigkeit einer Intervention und im weiteren Verlauf auftretende Nebenwirkungen beobachtet werden, allerdings ist eine solche Phase nur von Niezgoda et al.[41], Tsang et al.[67], Pollak et al.[44] und Edmonds et al.[14] angegeben. Mit drei bis sechs Monaten ist die Dauer jedoch für eine Beobachtung von Ulcusrezidiven oder unerwünschten Ereignisse infolge der Behandlung wie z. B. Entwicklung maligner Tumoren zu kurz. Diese Tatsache trifft insbesondere auch auf die maximale Studiendauer von 20 Wochen zu.

Unterschiede zwischen den Studien erschweren die Vergleichbarkeit der Ergebnisse miteinander und betreffen u. a. diverse Methoden zur Messung z. B. von Ulcusflächen bzw. fehlende Angaben dazu, den Einschluss unterschiedlich großer Ulcusflächen und unterschiedlich langer Ulcusdauern, die Diabeteskontrolle (HbA1c bei Pollak et al.[44] von durchschnittlich 10,8 % und 11,6 %) und das Patientenalter.

Einen weiteren Einfluss auf die Wundheilung haben möglicherweise verschiedene Ulcuslokalisationen von den Zehenspitzen bis zum Malleolus medialis mit unterschiedlichen Ätiologien[67].

Für den Vergleich von Becaplermin mit einer Standardwundversorgung belegen die Ergebnisse hinsichtlich des Anteils von Patienten mit einer vollständigen Wundheilung einen Vorteil zugunsten Becaplermin, mit einer größeren Evidenz für die Konzentration 0,01 %. Auch die Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung ist für Patienten mit einer Becaplerminbehandlung mit statistisch signifikantem Gruppenunterschied deutlich kürzer. Die Autoren der Metaanalysen kommen auch zu dem Ergebnis, dass Becaplermin als adjunkte Therapie wirksam und gut verträglich ist. Im Vergleich von Becaplermin mit der Wundmatrix OASIS zeigte sich im Anteil von Patienten mit einer vollständigen Wundheilung und der Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung ein Trend zum Nachteil von Becaplermin, der allerdings keine statistische Signifikanz erreichte.

Die Behandlung mit dem Wachstumsfaktor rhEGF bewirkte im Vergleich zu einer Standardwundversorgung in der Konzentration von 0,04 % eine kürzere Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung und auch in der Konzentration von 0,015 % erbrachte die Therapie Vorteile hinsichtlich des Anteils von Patienten mit einer vollständigen Wundheilung und in der Dauer bis zu einer solchen mit statistisch signifikanten Gruppenunterschieden. Ein Nachweis für den Nutzen einer Behandlung mit dem Wachstumsfaktor bFGF konnte nicht erbracht werden.

Eine einmal wöchentliche Applikation des biologisch aktiven Hautimplantats Dermagraft über acht Wochen war im Vergleich zu einer Standardwundversorgung sowohl hinsichtlich des Anteils von Patienten mit einer vollständigen Wundheilung als auch in der Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung vorteilhaft mit statistisch signifikanten Gruppenunterschieden. Letztere konnten für die Therapie mit dem biologisch aktiven Hautimplantat Apligraf verglichen mit einer Standardwundversorgung nur in Bezug auf den Anteil von Patienten mit einer vollständigen Wundheilung und zugunsten des Implantats festgestellt werden.

Das Nebenwirkungsprofil der Interventionen war zwischen den Behandlungsgruppen überwiegend vergleichbar und unauffällig.

Vor dem Hintergrund der mangelhaften methodischen Qualität der Studien und hohem Verzerrungspotential sind die Ergebnisse der Studien nur eingeschränkt aussagekräftig.

5.8 Ökonomische Evaluation

5.8.1 Eingeschlossene ökonomische Studien

Die systematische Recherche in den Literaturdatenbanken im Mai 2009 und Handrecherchen erbrachte nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien neun Studien zur gesundheitsökonomischen Evaluation. In fünf Studien[18, 19, 26, 43, 57] wird der Vergleich von Becaplermin mit einer Standardwundversorgung untersucht, in zwei Studien[3, 56] der Vergleich von Dermagraft mit einer Standardwundversorgung und in weiteren zwei Studien[46, 66] der Vergleich von Apligraf mit einer Standardwundversorgung. Zu den Wachstumsfaktoren rhEGF und bFGF konnten keine gesundheitsökonomischen Studien identifiziert werden. Quellen der Effektdaten sind weitestgehend Publikationen entnommen, die im medizinischen Teil des vorliegenden HTA besprochen sind: Ghatnekar et al.[18] und Ghatnekar et al.[19] beziehen sich auf die Effektdaten der Metaanalyse von Smiell et al.[60], Sibbald et al.[57] auf die Effektdaten von Steed et al.[61] und einer Studie von Wiemann et al.[72], die nicht in den HTA eingeschlossen wurde, und Kantor et al.[26] auf Daten aus Wiemann et al.[73]. Darüber hinaus beruht die Evaluation von Kantor et al.[26] auch auf zwei aus diesem HTA-Bericht ausgeschlossenen Studien: einer Metaanalyse von Margolis et al.[35] und einer Studie von Wiemann et al.[73]. Die Analyse von Persson et al.[43] beruht auf einer Abstract-Publikation, die aufgrund dieser Tatsache aus dem vorliegenden HTA-Bericht ausgeschlossen ist. Die ökonomischen Evaluationen von Allenet et al.[3] und Segal et al.[56] beziehen sich auf Daten der in den medizinischen Teil eingeschlossenen Studien von Naughton et al.[40] und Gentzkow et al.[19]. Die Effektdaten, die den Arbeiten von Redekop et al.[46] und Steinberg et al.[66] zugrunde liegen, entstammen einer Publikation von Veves et al.[68], die den Einschlusskriterien des HTA-Berichts nicht entsprach. In der folgenden Übersicht (Tabelle 42) sind die zum jeweiligen Vergleich eingeschlossenen Publikationen dargestellt.

Tabelle 42: Übersicht zu eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien

Studie	Zugeordnete Volltextpublikationen	Typ
Becaplermin vs. Placebo bzw. SWV		
Ghatnekar 2000[18]	Ghatnekar et al. J Drug Assess 2000; 3: 243-251.	KEA
Ghatnekar 2001[19]	Ghatnekar et al.Pharmacoeconomics 2001; 19 (7): 767-778.	KEA
Kantor 2001[26]	Kantor et al. Dermatol Surg 2001; 27(4): 347-351.	KEA
Persson 2000[43]	Persson et al. Value Health 2000; 3 Suppl 1: 39-46.	KEA
Sibbald 2003[57]	Sibbald et al. Ostomy Wound Manage 2003; 49(11): 76-84.	KEA
Dermagraft vs.SWV		
Allenet 2000[3]	Allenet et al. Diabetes Metab 2000; 26(2): 125-132.	KEA
Segal 2002[56]	Segal et al. Primary Intention 2002; 10(2): 49-57.	KEA
Apligraf vs.SWV		
Redekop 2003[46]	Redekop et al. Pharmacoeconomics 2003; 21(16): 1171-1183.	KEA
Steinberg 2002[66]	Steinberg et al. Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice 2002; 14: 142-149.	KEA

KEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. SWV = Standardwundversorgung.

5.8.2 Studientyp und Studiencharakteristika

In Tabelle 43 bis Tabelle 48 sind Angaben zu den Studientypen und den Studiencharakteristika der eingeschlossenen ökonomischen Studien enthalten.

5.8.2.1 Becaplermin vs. Standardwundversorgung

In den fünf Studien[18, 19, 26, 43, 57] zum Vergleich von Becaplermin mit einer Standardwundversorgung, und darüber hinaus bei Kantor et al.[26] mit einer Standardwundversorgung in speziellen Wundzentren und Plättchenreleasat, wurden die für die Behandlung aufgewendeten Kosten in drei Studien[18, 19, 26] aus der Perspektive der Kostenträger ermittelt, in einer Studie[57] aus gesellschaftlicher Perspektive, bei Persson et al.[43] fehlen Angaben hierzu. In allen fünf Studien wurden Kosten-Effektivitäts-Analysen z. T. mit Markov-Modellierungen[18, 19, 43] durchgeführt. Bis auf die Studie von Kantor et al.[26] wurde ein Zeithorizont von einem Jahr gewählt. Bei Kantor et al.[26] betrug der Zeithorizont 20 und 32 Wochen. In

den Analysen wurden fünf verschiedene westeuropäische Länder, Kanada und die USA betrachtet. Als ein Effektmaß wurden überwiegend vermiedene Tage oder Monate mit Ulcus gewählt. Vier Studien waren von der Industrie gesponsert (RW Johnson Phamaceutical Research Institute, Raritan, New Jersey, USA[19, 43], Curative Health Services, Inc., New York, USA[26], Janssen-Ortho Inc., Toronto, Kanada[57]).

Die Größe der Studienpopulationen schwankte zwischen 183 und über 20.000 Patienten. Indikation war jeweils ein diabetisches, neuropathisches Fußulcus. Quellen für die Daten zu Ressourcenverbräuchen und Kosten waren in allen Studien Expertenschätzungen und darüber hinaus nationale Preislisten und Angaben aus der Literatur.

Tabelle 43: Studientyp Becaplermin vs. SWV

Autor	Land	Intervention	Vergleich 1	Vergleich 2	Vergleich 3	Effektmaße	Typ	Zeithorizont	Perspektive
Ghatnekar 2001[18]	Frankreich Schweden Schweiz UK	Becaplermin und SWV	SWV			• Ulcusfreie Mo • Amputationen	KEA	12 Mo	Kostenträger
Ghatnekar 2000[19]	UK	Becaplermin und SWV	SWV			• Ulcusfreie Mo • Amputationen	KEA	12 Mo	Kostenträger[a]
Kantor 2001[26]	USA	Becaplermin	SWV	SWV in speziellen Wundzentren	PR	• Wundheilung nach 20 und 32 Wo	KEA	20 und 32 Wo	Kostenträger
Persson 2000[43]	Schweden	Becaplermin und SWV	SWV			Ulcusfreie Mo	KEA	1 J	n. g.
Sibbald 2003[57]	Kanada	Becaplermin und SWV	SWV			Ulcusfreie Tage	KEA	52 Wo	Gesellschaftlich

a = UK NHS.
J = Jahr. KEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. Mo = Monat. n. g. = Nicht genannt. NHS = National Health Service. PR = Plättchenreleasat. SWV = Standardwundversorgung. Wo = Woche.

Tabelle 44: Studiencharakteristika Becaplermin vs. SWV

Studie	Quelle Effektdaten	Studientyp	Größe Studienpopulation	Indikation Zielpopulation	Quelle Kostendaten	Währung	Bezugs-jahr
Ghatnekar 2001[19]	Smiell 1999[60]	Modellierung	Effektmaß N = 449 Übergangswahrscheinlichkeit N = 183 (Amato 1999[4])	Diabetisches, neuropathisches Ulcus	• Kostenbewertung: länderspezifisch aus Interviews mit Ärzten, Literatur, nationale Preislisten[a]	USD	1999
Ghatnekar 2000[18]	Smiell 1999[60]	Modellierung	n. g.	Diabetisches, neuropathisches Ulcus	• Kostenbewertung: länderspezifisch aus Interviews mit Ärzten	GBP	n. g.
Kantor 2001[26]	Wiemann 1998[72] Wiemann 1998[73] Margolis 1999[35]	Modellierung	Becaplermin: N = 250 SWV: N = 450 PR: N = 4.701 SWV in Zentrum N = 14.735	Diabetisches, neuropathisches Ulcus ≥ 8 Wo	• Ressourcenverbrauch: Medicare RBRVS – Kostenbewertung: Durchschnittspreise	USD	1999
Persson 2000[43]	Amato 1999[b4]	Modellierung	N = 183	Diabetisches, neuropathisches Ulcus	• Ressourcenverbrauch: Studiendaten • Kostenbewertung: Studien, Schätzungen	USD	1999
Sibbald 2003[57]	Wieman 1998[73] Steed 1995[61]	Modellierung	N = 251 Becaplermin: N = 124 PL: N = 127	Diabetisches, neuropathisches Ulcus	• Ressourcenverbrauch: Delphi-Modell • Kostenbewertung: OSB, vollständig abgebuchte Kosten durch HHSC • Medikamente: ODB-Positivliste[c] • Preis Becaplermin: Janssen-Ortho Inc.[d]	CAD	1998

a = Zusätzlich Verweise auf andere Studien, in denen Kosten ausführlich dargelegt werden.
b = Markov-Modell für Krankheitskostenstudie entwickelt von Abt Associates, Inc. (Abt Inc., Cambridge, Massachusetts, USA).
c = Mit angemessenen Preisaufschlägen und Abgabegebühren.
d = Konservative Schätzung der durchschnittlichen Rückstände in einer halben Tube pro Patient.
CAD = Kanadischer Dollar. GBP = Britisches Pfund. HHSC = Hamilton Health Sciences Corporation for hospital services. Inc. = Incorporated: n. g. = Nicht genannt. ODB = Ontario Drug Benefit. OSB = Ontario Schedule of Benefits for physician services. PL = Placebo. PR = Plättchenreleasat. RBRVS = Resourced-Based Relative Value Scale. SWV = Standardwundversorgung. USD = US-Dollar. Wo = Woche.

5.8.2.2 Dermagraft vs. Standardwundversorgung

In zwei Studien[3, 56] wurde das biologisch aktive Hautimplantat Dermagraft mit einer Standardwundbehandlung verglichen, bei Allenet et al.[3] wird jedoch nicht erwähnt, dass die Behandlung mit Dermagraft eine zur Standardwundversorgung adjunkte Therapie ist. Zur Ermittlung der Kosten nennen Allenet et al.[3] eine gesellschaftliche Perspektive, Segal et al.[56] führen nicht explizit aber dem Zusammenhang entnehmbar eine Kostenträgerperspektive an. In beiden Studien wird eine Kosten-Effektivitäts-Analyse mit Markov-Modellierungen durchgeführt, bei Allenet et al.[3] mit einem Zeithorizont von 52 Wochen und bei Segal et al.[56] mit einem Zeithorizont von einem Jahr. Betrachtet werden die Länder Frankreich (Allenet et al.[3]) und Australien (Segal et al.[56]). Als Effektmaß dienen bei Allenet et al.[3] zusätzliche geheilte Ulcera und bei Segal et al.[56] ulcusfreie Wochen. Ein Sponsoring durch die Industrie liegt nur bei Segal et al.[56] vor (Advanced Tissue Sciences, Inc., La Jolla, Kalifornien, USA), die Studie von Allenet et al.[3] finanzierte das französische Gesundheitsministerium. Die Studienpopulation, auf der die jeweilige Modellierung basiert, besteht bei Allenet et al.[3] aus 100 Patienten, bei Segal et al.[56] fehlen Angaben dazu. Als Indikation wird von Allenet et al.[3] ein diabetisches Ulcus über alle Hautschichten genannt und bei Segal et al.[56] ein diabetisches, neuropathisches Ulcus. Quellen für die Daten zu Ressourcenverbräuchen und Kosten waren Expertenmeinungen, Krankenakten, allgemeine Nomenklaturen und Aufstellungen medizinischer Behandlungen, Studien und Diagnose bezogene Fallgruppen (DRG).

5.8.2.3 Apligraf vs. Standardwundversorgung

Das biologisch aktive Hautimplantat Apligraf wurde in zwei Studien[46, 66] mit einer Standardwundbehandlung verglichen. Von Redekop et al.[46] nennen für die Ermittlung der Kosten eine gesellschaftliche Perspektive und Steinberg et al.[66] eine Kostenträgerperspektive. In beiden Studien wird eine Kosten-Effektivitäts-Analyse durchgeführt, bei Redekop et al.[46] mit einem Zeithorizont von einem Jahr und einer Markov-Modellierung und bei Steinberg et al.[66] mit einem Zeithorizont von sechs Monaten. In den Analysen betrachten Redekop et al.[46] die Niederlande und die Schweiz und Steinberg et al.[66] die USA. Als Effektmaße werden von beiden Autoren ulcusfreie Monate und vermiedene Amputationen untersucht. Ein Sponsoring berichtet nur Redekop et al.[46], die Studie wurde durch die Industrie gefördert (Novartis Pharma AG, Basel, Schweiz).

In beiden Studien wird dieselbe Population von insgesamt 208 Patienten untersucht. Als Indikation ist ein diabetisches Fußulcus angegeben. Quellen für die Daten zu Ressourcenverbräuchen und Kosten waren Studien und die öffentliche Krankenversicherung für ältere und/oder behinderte Menschen in den USA Medicare.

Tabelle 45: Studientyp Dermagraft vs. Standardwundversorgung

Autor	Land	Intervention	Vergleich 1	Effektmaße	Typ	Zeithorizont	Perspektive
Allenet 2000[3]	Frankreich	Dermagraft	SWV	Zusätzlich geheilte Ulcera	KEA	52 Wo	Gesellschaftlich
Segal 2002[56]	Australien	Dermagraft und SWV	SWV	Ulcusfreie Wo	KEA	1 J	Kostenträger

J = Jahr. KEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. Mo = Monat. n. g. = Nicht genannt. SWV = Standardwundversorgung. Wo = Woche.

Tabelle 46: Studiencharakteristika Dermagraft vs. Standardwundversorgung

Studie	Quelle Effektdaten	Studientyp	Größe Studienpopulation	Indikation Zielpopulation	Quelle Kostendaten	Währung	Bezugsjahr
Allenet 2000[3]	Naughton 1997[40]	Modellierung	N = 100	Diabetisches Ulcus über alle Hautschichten	• Ressourcenverbrauch: Expertenmeinungen • Kostenbewertung: aktuelle Marktpreise, NGAP/NGABM und DRG	FF	1999[a]
Segal 2002[56]	Naughton 1997[40] Gentzkow 1996[19]	Modellierung	n. g.	Diabetisches, neuropathisches Ulcus	• Ressourcenverbrauch: Krankenakten, Interviews mit Ärzten, Patienten • Kostenbewertung: DRG, CMBS, PBS, Studien	AUD	2000

a = Nicht explizit angegeben, aber Angaben basieren auf einem Bericht an das französische Gesundheitsministeriums von 1999.
AUD = Australischer Dollar. CMBS = Commonmnwealth Medical Benefits Schedule. DRG = Diagnosebezogene Fallgruppen, engl.: Diagnosis Related Groups. FF = Französischer Franc. n. g. = Nicht genannt. NGABM = Nomenclature Générale des Actes Professionels de Biologie Médicale. NGAP = Nomenclature Générale des Actes Professionels. PBS = Pharmaceutical Benefits Schedule.

Tabelle 47: Studientyp Apligraf vs. SWV

Autor	Land	Intervention	Vergleich 1	Effektmaße	Typ	Zeithorizont	Perspektive
Redekop 2003[46]	Niederlande Schweiz	Apligraf und SWV	SWV	• Ulcusfreier Mo • Vermiedene Amputation	KEA	1 J	Gesellschaftlich
Steinberg 2002[66]	USA	Apligraf und SWV	SWV	• Vermiedene Amputation/Resektion • Ulcusfreier Mo	KEA	6 Mo	Kostenträger

J = Jahr. KEA = Kosten-Effektivitäts-Analyse. Mo = Monat. n. g. = Nicht genannt. SWV = Standardwundversorgung.

Tabelle 48: Studiencharakteristika Apligraf vs. SWV

Studie	Quelle Effektdaten	Studientyp	Größe Studienpopulation	Indikation Zielpopulation	Quelle Kostendaten	Währung	Bezugsjahr
Redekop 2003[46]	ADFUS-Studie	Modellierung	N = 208 Apligraf und SWV: N = 112 SWV: N = 96	Diabetisches Fußulcus	• Ressourcenverbrauch: Studie mit N = 67 (Nabuurs et al. 2000) • Kostenbewertung: Studien	Euro	1999
Steinberg 2002[66]	ADFUS-Studie	Modellierung	N = 208 Apligraf und SWV: N = 112 SWV: N = 96	Diabetisches Fußulcus	• Ressourcenverbrauch: ADFUS-Studie • Kostenbewertung: Medicare	USD	2000

ADFUS = Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. SWV = Standardwundversorgung. USD = US-Dollar.

5.8.3 Kosten währungskonvertiert und inflationsbereinigt

In Tabelle 49 bis Tabelle 54 sind die Ergebnisse zu den Kosten aus den Publikationen und mithilfe von Kaufkraftparitäten (KKP) konvertiert und inflationsbereinigt in deutschen Euro 2008 dargestellt.

Tabelle 49: Kosten in Originalwährung und -jahr Becaplermin vs. SWV

Studie	Währung	Bezugsjahr	Berücksichtigte Ressourcenverbräuche	Kosten Becaplermin	Kosten SWV	Kosten Becaplermin/SWV
Ghatnekar 2001[19]	USD	1999	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung, Klinikkosten	Frankreich: 11.993 Schweden: 11.783 Schweiz: 13.832 UK: 17.133	Frankreich: 11.977 Schweden: 12.168 Schweiz: 14.112 UK: 17.601	Frankreich: 100,13 % Schweden: 96,84 % Schweiz: 98,02 % UK: 97,34 %
Ghatnekar 2000[18]	GBP	n. g.	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung, Klinikkosten	10.403	10.880	95,62 %
Kantor 2001[26]	USD	1999	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung	2.202	1.759	125,16 %
Persson 2000[43]	USD	1999	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung, ambulante Pflege, Klinikkosten	11.708	12.078	96,94 %
Sibbald 2003[57]	CAD	1998	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung, Klinikkosten **Indirekt:** Arbeitsausfall	16.680	16.513	101,01 %

CAD = Kanadischer Dollar. GBP = Britisches Pfund. SWV = Standardwundversorgung. USD = US-Dollar.

Tabelle 50: Kosten währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt Becaplermin vs. SWV

Studie	Währung	Bezugsjahr	Berücksichtigte Ressourcenverbräuche	Kosten Becaplermin	Kosten SWV	Kosten Becaplermin/SWV
Ghatnekar 2001[19]	USD	1999	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung, Klinikkosten	Frankreich: 13.636 Schweden: 13.398 Schweiz: 15.727 UK: 19.481	Frankreich: 13.618 Schweden: 13.835 Schweiz: 16.046 UK: 12.0013	Frankreich: 100,13 % Schweden: 96,84 % Schweiz: 98,02 % UK: 97,34 %
Ghatnekar 2000[18]	GBP	n. g.[a]	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung, Klinikkosten	18.124	18.955	95,62 %
Kantor 2001[26]	USD	1999	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung, Klinikkosten	2.504	2.000	125,16 %
Persson 2000[43]	USD	1999	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung, ambulante Pflege, Klinikkosten	13.312	13.733	96,94 %
Sibbald 2003[57]	CAD	1998	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung, Klinikkosten **Indirekt:** Arbeitsausfall	16.274	16.111	101,01 %

a = Kostenkalkulation mit Daten von 1999.

CAD = Kanadischer Dollar. GBP = Britisches Pfund, KKP = Kaufkraftparität. SWV = Standardwundversorgung. USD = US-Dollar.

Tabelle 51: Kosten Originalwährung und -jahr Dermagraft vs. SWV

Studie	Währung	Bezugsjahr	Berücksichtigte Ressourcenverbräuche	Kosten Dermagraft	Kosten SWV	Kosten Dermagraft/SWV
Allenet 2000[3]	FF	1999	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung, Klinikkosten	54.384	47.418	114,69 %
Segal 2002[56]	AUD	2000	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung, Klinikkosten	12.323	9.123	135,08 %

AUD = Australischer Dollar. FF = Französischer Franc. SWV = Standardwundversorgung.

Tabelle 52: Kosten währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt Dermagraft vs. SWV

Studie	Währung	Bezugsjahr	Berücksichtigte Ressourcenverbräuche	Kosten Dermagraft	Kosten SWV	Kosten Dermagraft/SWV
Allenet 2000[3]	FF	1999	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung, Klinikkosten	65.879	57.441	114,69 %
Segal 2002[56]	AUD	2000	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung, Klinikkosten	10.446	7.733	135,08 %

AUD = Australischer Dollar. FF = Französischer Franc. KKP = Kaufkraftparität. SWV = Standardwundversorgung.

Tabelle 53: Kosten Originalwährung und -jahr Apligraf vs. SWV

Studie	Währung	Bezugsjahr	Berücksichtigte Ressourcenverbräuche	Kosten Apligraf	Kosten SWV	Kosten Apligraf/SWV
Redekop 2003[46]	Euro	1999	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung, Klinikkosten[a]	4.656	5.310	87,68 %
Steinberg 2002[66]	USD	2000	**Direkt:** Kosten initiale Prozedur, ambulante Behandlung, Klinikkosten	7.360	2.020	364,36 %

a = Inklusive infizierte Ulcera, nichtinfizierte Ulcera und Gangränen.

SWV = Standardwundversorgung. USD = US-Dollar.

Tabelle 54: Kosten währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt Apligraf vs. SWV

Studie	Währung	Bezugsjahr	Berücksichtigte Ressourcenverbräuche	Kosten Apligraf	Kosten SWV	Kosten Apligraf/SWV
Redekop 2003[46]	Euro	1999	**Direkt:** Kosten ambulante Behandlung, Klinikkosten[a]	5.837	6.657	87,68 %
Steinberg 2002[66]	USD	2000	**Direkt:** Kosten initiale Prozedur, ambulante Behandlung, Klinikkosten	8.194	2.249	364,36 %

a = Inklusive infizierte Ulcera, nichtinfizierte Ulcera und Gangränen.

KKP = Kaufkraftparität. SWV = Standardwundversorgung. USD = US-Dollar.

5.8.4 Studienqualität

Die Qualität der neun eingeschlossenen Studien wird anhand des 56 Items umfassenden Kriterienkatalogs zur methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien bewertet (siehe Tabelle 55). Dieser Kriterienkatalog wurde in einem Konsensusverfahren von den Projektgruppen aus Hannover, Ulm und München erstellt[58].

Er enthält Fragengruppen zur Fragestellung der Studie, zum Evaluationsrahmen, zu Analysemethoden und Modellierungen, Gesundheitseffekten, Kosten, Diskontierung, Ergebnispräsentation, Behandlung von Unsicherheiten, Diskussion und Schlussfolgerung. Dabei wird die Frage untersucht, ob das entsprechende Kriterium in der Primärpublikation behandelt und angegeben und inwieweit das Kriterium korrekt und adäquat bearbeitet und erfüllt wurde.

Tabelle 55: Checkliste 3 zur methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien

Checkliste methodischen Qualität			
Autoren, Titel und Publikationsorgan:	1 1/2 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1
Evaluationsrahmen			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			1
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			1
Analysemethoden und Modellierung			
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?			1
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?			1
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?			1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?			1
Gesundheitseffekte			
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?			1
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?			1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)			1
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)			1
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Meßinstrumente gewählt und angegeben?			1
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?			1
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)			1

Tabelle 55: Checkliste 3 zur methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien – Fortsetzung

Kosten	
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	1
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	1
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	1
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	1
28. Wurde die Währung genannt?	1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	1
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	1
Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	1
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	1
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	1
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	1
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	1
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	1
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	1
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	1
Schlußfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlußfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

In Tabelle 56 ist die Bewertung der ökonomischen Analysen im Einzelnen dargestellt. Je nach Güte der Erfüllung eines Kriteriums wurden Punkte in aufsteigender Ordnung vergeben.

Durchgehend nicht erfüllt wurden die Kriterien hinsichtlich der Durchführung multivariater Sensitivitätsanalysen (Kriterium 43), der Diskussion von ethischen und Verteilungsfragen (Kriterium 53) und der sinnvollen Diskussion im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen (Kriterium 54).

Außer bei Kantor et al.[26] wurden die Kriterien in Bezug auf die Wahl adäquater statistischer Inferenzmethoden mangelhaft erfüllt.

Vollständig erfüllt wurden die Kriterien hinsichtlich einer präzisen Fragestellung (Kriterium 1), einer klaren Beschreibung der Zielpopulation (Kriterium 6), expliziter Nennung des Typs der gesundheitsökonomischen Evaluation (Kriterium 8), Untersuchung sowohl der Kosten als auch der Effekte (Kriterium 9), adäquater Wahl und Nennung der Quellen von Gesundheitseffektdaten (Kriterium 16), Beschreibung der Kosten der zugrundeliegenden Preisgerüste (Kriterium 24) und Nennung der Währung (Kriterium 28).

Nur von Sibbald et al.[57] wurde eine gesellschaftliche Perspektive gewählt, die zur Berücksichtigung auch von indirekten Kosten führte. In allen anderen Studien wurden die Ergebnisse aus Sicht der Kostenträger ermittelt (Kriterium 27).

Die Publikation von Allenet et al.[3] zeigte in einer Tabelle zur Sensitivitätsanalyse Defizite: aufgrund von erkennbaren Zeilenverschiebungen, mangelnder erklärender Texte und ausgebliebener Reaktion der Autoren auf eine Anfrage konnten die Ergebnisse nicht in den HTA aufgenommen werden.

Tabelle 56: Bewertung der ökonomischen Evaluationen

	Ghatnekar 2000[18]	Ghatnekar 2001[19]	Kantor 2001[26]	Persson 2000[43]	Sibbald 2003[57]	Allenet 2000[3]	Segal 2002[56]	Redekop 2003[46]	Steinberg 2002[66]
Fragestellung									
1.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2.	1	1	½	1	1	1	1	1	1
Evaluationsrahmen									
3.	1	1	½	½	1	1	1	1	1
4.	1	1	½	1	1	½	1	1	1
5.	1	1	0	0	½	0	1	1	1
6.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
7.	1	1	½	1	1	1	1	1	1
8.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10.	1	1	1	0	1	1	½	1	1
Analysemethoden und Modellierung									
11.	½	½	1	1	½	½	1	1	1
12.	1	1	nr	1	½	1	1	1	nr
13.	1	1	1	1	½	1	1	1	nr
14.	1	1	nr	1	0	1	1	1	nr
Gesundheitseffekte									
15.	1	1	½	1	½	1	½	1	1
16.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
17.	nr	½	nr	nr	½	1	0	½	1
18.	½	nr	½	nr	nr	nr	nr	nr	nr
19.	1	0	0	0	0	1	0	0	nr
20.	1	1	½	1	½	½	1	1	1
21.	0	1	0	1	1	½	½	1	1

Tabelle 56: Bewertung der ökonomischen Evaluationen – Fortsetzung

Kosten									
22.	½	1	1	0	0	½	1	1	½
23.	½	1	½	0	½	½	1	1	0
24.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
25.	1	1	1	1	½	1	1	1	1
26.	½	1	0	½	½	1	0	½	½
27.	nr	nr	nr	nr	1	nr	nr	nr	nr
28.	1	1	1	1	1	1	1	1	1
29.	nr	1	nr	nr	½	nr	0	nr	nr
30.	1	½	nr	0	1	nr	0	0	0
Diskontierung									
31.	1	0	nr	1	0	0	0	0	1
32.	0	1	1	0	1	1	1	nr	0
33.	1	nr	nr	1	nr	nr	0	nr	1
34.	0	1	0	1	nr	1	0	nr	0
Ergebnispräsentation									
35.	½	½	0	0	0	1	0	0	nr
36.	1	½	1	1	1	1	1	1	½
37.	1	½	0	1	1	0	1	1	1
38.	0	1	½	0	1	nr	1	1	1
39.	0	1	1	1	1	1	1	1	1
40.	1	1	1	1	1	0	½	1	1
41.	0	0	0	0	0	½	1	0	0
Behandlung von Unsicherheiten									
42.	1	1	1	1	1	1	0	1	1
43.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44.	1	½	1	1	1	1	0	1	1
45.	0	0	0	1	1	1	nr	1	1
46.	1	1	0	1	½	1	nr	1	½
47.	0	0	½	0	0	0	0	0	0
Diskussion									
48.	0	½	½	1	½	1	0	1	½
49.	0	½	½	0	½	0	0	0	½
50.	0	1	0	0	½	0	0	1	½
51.	0	½	½	1	1	1	0	1	1
52.	½	0	0	1	½	1	½	1	½
53.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54.	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Schlussfolgerungen									
55.	½	½	½	1	1	1	½	1	1
56.	½	1	½	1	½	½	1	1	1

n. r. = Nicht relevant.

5.8.5 Ergebnisse Kosten-Effektivitäts-Analysen

Die Ergebnisse zu den Kosten-Effektivitäts-Analysen sind Tabelle 57 bis Tabelle 59 zu entnehmen, die Tabellen zu den inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relationen in Originalwährung und -jahr sind im Anhang 8.8 einzusehen. Im Anhang 8.9 sind die Tabellen zu Sensitivitätsanalysen enthalten.

5.8.5.1 Becaplermin vs. Standardwundversorgung

In den Publikationen von Ghatnekar et al. von 2000[18] und von 2001[19] zeigte die Simulation im Markov-Modell einen 24-prozentigen Anstieg in ulcusfreien Monaten und ein um 9 % gesunkenes Amputationsrisiko für Patienten in der Becaplermin-Kohorte. Die Kosten für die Behandlung diabetischer Ulcera in den simulierten Episoden sind bei Ghatnekar et al.[19] in jedem Land hoch, variieren jedoch stark und

reichen kalkuliert mit Daten aus dem Jahr 1999 für die Standardwundbehandlung von 13.618 Euro in Frankreich bis zu 20.013 Euro in Großbritannien. Die Autoren geben an, dass sich auch in der Zusammensetzung der Kosten nationale Unterschiede zeigen. Beispielsweise sind die Kosten für Materialverbräuche und Pflegeaufwand für Verbandwechsel in Schweden drei Mal so hoch wie in der Schweiz, was nach Einschätzung der Autoren möglicherweise mit einem größeren Einsatz professioneller Kräfte in Schweden zu erklären ist und nicht messbarer Unterstützung durch Angehörige in der Schweiz. Deutliche Unterschiede bestanden auch im Anteil von stationärer und ambulanter Behandlung: in Frankreich und Schweden wurde die Behandlung diabetischer Ulcera hauptsächlich stationär durchgeführt, in der Schweiz überwiegend ambulant, in Großbritannien waren die Kosten etwa gleich auf die Sektoren verteilt.

Bis auf Frankreich, für das die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation pro zusätzlichen ulcusfreien Monat 21,60 Euro beträgt, ist eine Behandlung mit Becaplermin kostensparend. Entsprechend der nationalen Unterschiede in der Zusammensetzung der Kosten unterscheiden sich die Möglichkeiten zur Kosteneinsparung. In Schweden beispielsweise können Einsparungen von Verbandmaterial und Pflegeaufwand durch verbesserte Heilungsraten, kürzere Heilungsdauer und weniger teure Verbände die Anschaffungskosten für Becaplermin ausgleichen. In Frankreich und der Schweiz liegen die Einsparungsmöglichkeiten weniger in der topischen Behandlung als vielmehr in den Kosten für eine stationäre Behandlung und in Großbritannien verteilen sich die Einsparungsmöglichkeiten etwa gleich auf die Sektoren.

Eine Sensitivitätsanalyse bei Ghatnekar et al.[19] ergab, dass die Gesamtkosten für eine Behandlung diabetischer Ulcera, ungeachtet einer Behandlung mit Becaplermin und Standardversorgung oder mit einer Standardversorgung allein, für Patienten mit weniger hartnäckigen Ulcera (im Markov-Modell Patienten mit besseren Übergangswahrscheinlichkeiten) im Vergleich zu den Basisdaten niedriger waren als für Patienten mit stärker persistierenden Ulcera. Hauptsächlich infolge angestiegener Heilungsraten nicht infizierter Ulcera war eine Becaplerminbehandlung für Patienten mit weniger hartnäckigen Ulcera kosteneffektiv und führte in allen vier Ländern zu Kosteneinsparungen. Bei Patienten mit stärker persistierenden Ulcera war eine Becaplerminbehandlung weniger kosteneffektiv, führte aber bis auf Frankreich in allen Ländern zu Kosteneinsparungen.

Bei Ghatnekar et al.[18] wurde eine Sensitivitätsanalyse zu alternativen Annahmen für die Parameter Wirksamkeit, Heilungsraten der Standardwundversorgung, Zeithorizont und Haltbarkeit einer Tube Becaplermin-Gel durchgeführt, die Ergebnisse waren jedoch hinsichtlich verschiedener Annahmen nicht sensitiv.

Basis für das Kosten-Effektivitäts-Modell von Kantor et al.[26] waren Heilungsraten von 43 % nach einer Becaplerminbehandlung und 30,9 % nach einer Standardwundversorgung nach 20 Wochen. Die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation pro einem Prozent zusätzlich geheiltem Ulcus betrug 41,60 Euro. In einer Sensitivitätsanalyse zeigte sich, dass weder Veränderungen in den Behandlungskosten noch Veränderungen in der Anzahl von Untersuchungsterminen die Kosten-Effektivitäts-Relation relevant beeinflussten. Bei Persson et al.[43] zeigte die Simulation im Markov-Modell einen 24-prozentigen Anstieg in ulcusfreien Monaten und ein um 9 % gesunkenes Amputationsrisiko für Patienten in der Becaplermin-Kohorte im Vergleich zur Standardbehandlung. Diese Verbesserungen in den Effektmaßen bedeuten auch Kosteneinsparungen. Die für eine Standardwundversorgung eines Patienten zu erwartenden Kosten von 13.733 Euro stehen den Kosten von 13.312 Euro für eine Becaplerminbehandlung gegenüber, obwohl Kosten für das Medikament in Höhe von 1.435 Euro anfallen. Einsparungen von 83 % bei der topischen Behandlung, exklusive Becaplermin, und einer stationären Therapie durch kürzere Behandlungsdauern und weniger Amputationen sind möglich, im Detail betrifft es Ausgaben von 1.147 Euro für die topische und 465 Euro für die stationäre Behandlung. Eine Sensitivitätsanalyse zu alternativen Annahmen für die Parameter Wirksamkeit, Heilungsraten der Standardwundversorgung, Zeithorizont, Kosten durch topische Becaplerminbehandlung und Haltbarkeit einer Tube Becaplermin-Gel zeigte, dass die Ergebnisse nicht sensitiv für unterschiedliche Annahmen sind.

Die Modellierung mit einem Entscheidungsbaum von Sibbald et al.[57] ergab, dass eine Becaplerminbehandlung über ein Jahr 26 ulcusfreie Tage zur Folge hat mit einer inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation von 5,85 Euro pro ulcusfreiem Tag. In Sensitivitätsanalysen zeigte sich, dass die Ergebnisse sensitiv für die Wirksamkeit von Becaplermin, einen Anstieg der Kosten für ambulante Pflege und für den Einschluss gesellschaftlicher Kosten in Form von verlorener Zeit für Alltagsaktivitäten waren.

Tabelle 57: IKER währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt Becaplermin vs. SWV

Studie	Gesamtkosten 1 J Becaplermin	Gesamtkosten 1 J SWV	Δ Kosten Behandlung-Kontrolle	Effektmaß	Δ Effekt	IKER
Ghatnekar 2001[19]	Frankreich: 13.636 Schweden: 13.398 Schweiz: 15.727 UK: 19.481	Frankreich: 13.618 Schweden: 13.835 Schweiz: 16.046 UK: 20.013	Frankreich: +18 Schweden: -437 Schweiz: -319 UK: -532	Ulcusfreie Monate Amputationen	24 % Anstieg ulcusfreie Monate, 9 % niedrigeres Amputationsrisiko, 0,81 zusätzliche ulcusfreie Monate	* IKER pro zusätzlichem ulcusfreien Monat 21,60 Euro in Frankreich, in allen anderen Ländern ist Becaplermin kostensparend
Ghatnekar 2000[18]	18.124[a]	18.955[a]	-831[a]	Ulcusfreie Monate Amputationen	24 % Anstieg ulcusfreie Monate, 9 % niedrigeres Amputationsrisiko, 0,81 zusätzliche ulcusfreie Monate	*
Kantor[b] 2001[26]	K. A.[c]	K. A.[c]	K. A.	% Heilung des Ulcus nach Woche 20	Geheilte Ulcera: Becaplermin 43 % SWV 30,9 %	IKER pro 1 % Erhöhung der Chance auf Heilung 41,60 Euro
Persson 2000[43]	13.312	13.733	-421	Ulcusfreie Monate Amputationen	24 % Anstieg ulcusfreie Monate, 9 % niedrigeres Amputationsrisiko • Monate geheilt: +0,81 • Monate mit Ulcus: -0,81 • Amputationen: -0,59/100[d]	K. A.
Sibbald 2003[57]	16.273,69	16.110,76	162,93	Ulcusfreie Tage	26 ulcusfreie Tage	Zusätzliche Kosten pro ulcusfreiem Tag 5,85 Euro

* Sensitivitätsanalyse siehe Anhang 8.9.

a = Kostenkalkulation mit Daten aus 1999.

b = Ergebnisse zu anderen Vergleichen als Becaplermin vs. SWV werden nicht berichtet.

c = Zeithorizont von 20 und 32 Wochen.

d = Patienten.

CAD = Kanadischer Dollar. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. J = Jahr. K. A. = Keine Angabe. KKP = Kaufkraftparität. SWV = Standardwundversorgung. Δ = Differenz.

5.8.5.2 Dermagraft vs. Standardwundversorgung

In der Studie von Allenet et al.[3] ergab die Simulation im Markov-Modell als auffallendstes Ergebnis eine Reduktion der Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung durch Dermagraft im Vergleich zu einer Standardwundversorgung um 49 %. Dieses Resultat enthält einen dualen Effekt, denn zum einen bedeutet eine Zunahme der Wochen, die ein Dermagraftpatient in geheiltem Zustand verbringt, dass sein Gesundheitszustand und die Lebensqualität nicht durch das Ulcus beeinträchtigt sind und Kosten durch das Ulcus nicht entstehen, und zum anderen ist der Patient nicht für Infektionen oder andere mögliche Komplikationen im Zusammenhang mit dem Ulcus anfällig, also für Gesundheitszustände, die hohe Kosten bewirken. In den Rezidivraten zeigte sich kein Gruppenunterschied für die Behandlungen, aber die Heilung von Rezidiven war mit 78 % in der Dermagraftgruppe deutlich größer als in der Gruppe mit einer Standardversorgung von 45 %, und auch die Dauer bis zu Heilung von Rezidiven war mit im Median zwei Wochen kürzer. Die Modellierung ergab eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation von 41.839 Euro pro zusätzliches geheiltes Ulcus. In einer Sensitivitätsanalyse konnte die Robustheit der Ergebnisse bestätigt werden.

Bei Segal et al.[56] zeigte sich nach der Markov-Modellierung, dass die zu erwartende Zeit in geheiltem Gesundheitszustand durchschnittlich 18,8 Wochen nach einer Behandlung mit einer Standardwundversorgung und 27,1 Wochen nach einer Dermagraftbehandlung betrug. Die daraus resultierende inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation belief sich auf 324,66 Euro pro ulcusfreie Woche. Segal et al.[56] kalkulieren auch die Möglichkeit, ein Implantat Dermagraft zu teilen und damit zwei Ulcera zu behandeln, wodurch die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation auf 42 Euro pro ulcusfreie Woche sinkt.

5.8.5.3 Apligraf vs. Standardwundversorgung

Bei Redekop et al.[46] zeigte sich in der Simulation im Markov-Modell ein Gruppenunterschied im Anstieg ulcusfreier Monate von 1,53 (Apligraf 7,78 Monate, Standardwundversorgung 6,25 Monate) und eine Reduktion des Amputationsrisikos um 10,8 % (Apligraf 6,3 %, Standardwundversorgung 17,1 %). Die Behandlung mit Apligraf erbrachte im Vergleich zu einer Standardwundversorgung allein für das erste Behandlungsjahr eine Reduktion der Kosten um 12 %. Nach Aussage der Autoren gleicht der Anstieg ulcusfreier Zeit verbunden mit einer Risikoreduktion für eine Amputation die initialen Kosten für das Produkt aus.

In Sensitivitätsanalysen wurde deutlich, dass Kostenparameter wie die Anzahl verwendeter Implantate oder Behandlungskosten und Übergangswahrscheinlichkeiten für die Gesundheitszustände die Ergebnisse zu den Kosten beeinflussen.

Für das Effektmaß ulcusfreie Monate konnte in der Studie von Steinberg et al.[66] ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der Apligrafbehandlung festgestellt werden. Für die Reduktion von Amputationen oder Resektionen zeichnete sich ein Trend zugunsten der Apligrafbehandlung ab. Nach Aussage der Autoren sind die Ergebnisse hinsichtlich der inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relation pro gewonnenen ulcusfreien Monat denen der Studie von Allenet et al.[3] zu einer Dermagraftbehandlung vergleichbar.

In Sensitivitätsanalysen zeigte sich, dass eine Apligrafbehandlung von Patienten ohne Charcot-Deformität kosteneffektiv ist. Ein beträchtlicher Unterschied in der medianen Anzahl ulcusfreier Monate bei Patienten mit Ulcera von weniger als zwei Monaten Dauer führte zu besseren Kosten-Effektivitäts-Relationen mit einer Reduktion von mehr als 50 % sowohl im klinischen Versuch als auch im Setting alltäglicher klinischer Praxis.

Tabelle 58: IKER währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt Apligraf vs. SWV

Studie	Gesamtkosten 1 J Dermagraft	Gesamtkosten 1 J SWV	Δ Kosten Dermagraft-SWV	Effektmaß	Δ Effekt	IKER
Allenet 2000[3]	65.879	57.441	+8.438	Zusätzliches geheiltes Ulcus	Zusätzliche geheilte Ulcera pro 100 Patienten 17,83 (21 %)	* IKER pro zusätzlichem geheilten Ulcus +41.839 Euro
Segal[a] 2002[56]	10.446	77.33	+2.713	Ulcusfreie Wochen	Ulcusfreie Wochen Dermagraft 27,1 und SWV 18,8	Zusätzliche Kosten pro ulcusfreie Woche 324,66 Euro

* Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse können aufgrund einer fehlerhaften Tabelle in der Publikation, mangelnder erklärender Texte und ausgebliebener Reaktion der Autoren auf eine Anfrage nicht dargestellt werden.

a = Aufgrund der Einschlusskriteriums einer randomisierten Zuordnung in den Primärstudien für ökonomische Studien werden hier nur die Ergebnisse aus der Markov-Modellierung berücksichtigt.

IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. KKP = Kaufkraftparität. J = Jahr. SWV = Standardwundversorgung.

Tabelle 59: IKER währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt Apligraf vs. SWV

Studie	Gesamtkosten 1 J Apligraf	Gesamtkosten 1 J SWV	Δ Kosten Apligraf-SWV	Effektmaß	Δ Effekt	IKER
Redekop 2003[46]	5.430,30	6.193,06	K. A.	• Gewonnener ulcusfreier Mo • Vermiedene Amputation	Ulcusfreie Zeit: +1,53 Mo Anteil Amputationen: -10,71	*
Steinberg 2002[66]	K. A.[a]	K. A.[a]	K. A.	• Vermiedene Amputation, Resektion • Ulcusfreie Mo	Ulcusfreie Mo Apligraf: 2,3 vs. SWV: 1,5[b] Resektion Apligraf: 5,4 % vs SWV: 12,5 %[c] s. Anhang 8.9	S. Anhang 8.9

* Sensitivitätsanalyse siehe Anhang 8.9.

a = Zeithorizont von 6 Mo.

b = Angabe als Mittelwert, p = 0,010.

c = Angabe als Mittelwert, p = 0,085.

IKER = Iinkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. J = Jahr. K. A. = Keine Angabe. Mo = Monat. SWV = Standardwundversorgung.

5.8.6 Diskussion ökonomischer Teil

Die Ergebnisse zur Kosten-Effektivität beruhen weitgehend auf Effektdaten von Studien oder Meta-analysen, die im medizinischen Teil des vorliegenden HTA-Berichts besprochen sind (Details siehe 5.5 f.). In allen neun Studien wird die Kosten-Effektivität einer Behandlung mit Wachstumsfaktoren bzw. Hautimplantaten, die Wachstumsfaktoren sezernieren, als Ergänzung zu einer Standardwundversorgung mit einer Standardwundversorgung allein verglichen. Es liegen Ergebnisse für die Länder Frankreich, Schweden, Schweiz, Großbritannien, USA, Kanada und Australien vor. In zwei Publikationen[19, 46] werden Resultate für mehrere Länder dargestellt.

Direkte Kosten, die den medizinischen Ressourcenverbrauch widerspiegeln, werden in sämtlichen Studien berücksichtigt. Bei Sibbald et al.[57] werden darüber hinaus auch indirekte Kosten durch Arbeitsausfall in die Analyse aufgenommen.

Eine Behandlung mit Becaplermin erwies sich durchgehend als kosteneffektiv mit entweder geringen zusätzlichen Kosten je Effektmaß oder sogar Kostenersparnissen. Zur Kosten-Effektivität einer Behandlung mit Dermagraft lassen sich aufgrund der vorliegenden Publikationen sehr schwer Aussagen treffen, denn schon die Angaben aus den beiden Publikationen für die zugrunde gelegten Kosten für ein Stück Dermagraft differieren. Gemäß Allenet et al.[3] kosten sieben Stück Dermagraft konvertiert nach Kaufkraftparität und in deutsche Euro 2008 22.047 Euro (18.200 FF 1999) und gemäß Segal et al.[56] 678 Euro pro Stück (800 AUD 2000), also 4.746 Euro für sieben Stück konvertiert nach Kaufkraftparität und in deutsche Euro 2008. Die aktuellen Angaben des Herstellers lauten 1.425 USD pro Stück Dermagraft, konvertiert ca. 980 Euro und 6.860 Euro für sieben Stück Dermagraft, das würde die Kostenkalkulation von Segal et al.[56] unterstützen. Bedauerlicherweise erfolgte auf Anfragen bei den Autoren keine Reaktion. Die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation bei Allenet et al.[3] von 41.839 Euro pro zusätzlichem geheilten Ulcus ist für Entscheidungsträger als problematisch einzuschätzen, wohingegen Kosten von 324,66 Euro pro ulcusfreier Woche bei Segal et al.[56] als geringe zusätzliche Kosten zu betrachten sind.

Auch zur Kosten-Effektivität einer Behandlung mit Apligraf erschwert die Datenlage eine klare Aussage. In keiner der beiden Publikationen ist eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation ausgewiesen. Redekop et al.[46] fassen zusammen, dass für Apligraf eine Kostenreduktion von 12 % über das erste Jahr vorlag bei einem Anstieg der ulcusfreien Zeit um 1,53 Monate und einer Abnahme des Amputationsrisikos um 10,8 %. Dementsprechend ist die Behandlung als kosteneffektiv einzustufen. Nach Angabe der Autoren wurde der Vorteil bereits nach fünf Monaten erzielt.

Steinberg et al.[66] erklären, dass die Kosten-Effektivitäts-Relation der von Allenet et al.[3] vergleichbar gewesen sei, wonach die Schlussfolgerung zu ziehen ist, dass auch im Fall von Apligraf das Abwägen der Vorteile einer Behandlung gegenüber den Kosten für einen Entscheidungsträger schwierig ist.

5.9 Ethisch-soziale und juristische Aspekte

5.9.1 Ergebnisse

Die systematische Recherche in den Datenbanken im Mai 2009 und die Handsuche im Juli 2009 erbrachte keine Studien, in denen eine Bewertung von ethisch-sozialen oder juristischen Aspekten für den Einsatz von Wachstumsfaktoren zur Therapie diabetischer Ulcera vorgenommen wurde.

5.9.2 Diskussion

Der wesentliche Aspekt bei der Evaluation ethisch-sozialer und juristischer Fragestellungen bei der Behandlung mit Wachstumsfaktoren ist der Zugang zu den Präparaten, der an die Zulassung und die Erstattungsfähigkeit geknüpft ist.

Der Wirkstoff Becaplermin ist als topisches Gel mit 0,01 % von der EMEA als Medikament zugelassen und wird unter dem Handelsnamen Regranex von der Firma Janssen-Pharmaceutics vertrieben[24]. Unter bestimmten Voraussetzungen ist es in Deutschland erstattungsfähig. In seiner Arzneimittelrichtlinie legt der Gemeinsame Bundesausschuss fest, dass die Verwendung von Becaplermin nur zweckmäßig ist, „wenn die Therapie diabetischer, neuropathischer Ulcera mit intensiver adäquater Wund-

behandlung einschließlich ständiger Druckentlastung erfolglos geblieben ist[17]." Regranex ist damit nur dann Therapie der Wahl, wenn andere Verfahren fehlgeschlagen sind.

Der Wachstumsfaktor rhEGF wird derzeit als Wirkstoff in einem von der indischen Unternehmung Bharat Biotech hergestelltem Medikament unter dem Namen Regen D 150 vertrieben. Dieses Medikament besitzt keine Zulassung in Europa oder den USA und ist damit in Deutschland auch nicht zugänglich.

Der Wachstumsfaktor bFGF wird als arzneilich wirksamer Bestandteil des Wirkstoffs Trafermin verwendet. Der Wirkstoff wurde bis dato nicht in der Europäischen Union zugelassen und ist somit auch nicht erstattungsfähig.

Die beiden aktiv wirkenden Hautersatzprodukte Dermagraft und Apligraf sind ebenfalls nicht in Deutschland zugelassen. Es gibt laut den Angaben des Herstellers von Dermagraft auch keine Hinweise zum Gebrauch des Produkts in Deutschland. Apligraf ist derzeit nur in den USA und der Schweiz offiziell zugelassen, jedoch gibt es auch einige opportunistische Verkäufe über Zwischenhändler nach Deutschland, da Apligraf bei einigen Patienten einen medizinischen Bedarf abdeckt, dem derzeit therapeutisch nicht ausreichend begegnet werden kann. Diese Käufe dürfen in der Regel dann jedoch nicht zu Lasten der GKV getätigt werden, da es sich hierbei um eine in Deutschland nicht erlaubte Verwendung handelt.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass zu den meisten der in diesem Bericht evaluierten Therapien kein Zugang über das GKV-System besteht. In Ausnahmefällen könnte lediglich das Nikolausurteil[13] des Bundesverfassungsgerichts vom 06.12.2005 greifen, was aber immer im Sinn einer Einzelfallentscheidung zu betrachten ist und keinem generellen Anspruch auf Versorgung entspricht.

5.10 Zusammenfassende Diskussion

Gemäß den Ergebnissen des vorliegenden Berichts gibt es Hinweise auf einen Vorteil einer Therapie mit Wachstumsfaktoren zur Behandlung diabetischer Ulcera als adjunkte Behandlung im Vergleich zu einer Standardwundversorgung allein. Die Behandlung mit Becaplermin kann hierbei als kosteneffektiv eingeschätzt werden. Bei den Studien zur Bewertung ihres Nutzens handelt es sich zwar um RCT, jedoch weisen sie gravierende methodische Mängel auf und die Dauer der Studien- und Follow-up-Untersuchungen ist zu kurz, um das Nebenwirkungsprofil und somit mögliche Schadenaspekte klar zu beschreiben.

6 Schlussfolgerung

Die Prävention und Behandlung diabetischer Ulcera ist äußerst komplex. Viele Faktoren tragen zur Entwicklung diabetischer Ulcera bei und müssen bei der Wahl der Behandlung berücksichtigt werden.

Für Kliniker, die diese Wahl treffen müssen, ist die aktuelle Evidenzlage nicht zufriedenstellend, denn allein schon die Empfehlungen, was eine Standardwundversorgung z. B. hinsichtlich einer konsequenten Druckentlastung des Ulcus umfassen sollte, differieren. Für alternative Wundbehandlungsmethoden wie die Therapie mit Wachstumsfaktoren, biologisch aktiven Hautimplantaten, hyperbarem Sauerstoff, topisch appliziertem Ketanserin, Maden (Fliegenlarven) oder Hyaluronsäure ist die Evidenzlage für Empfehlungen noch schwächer. So wird in nationalen und internationalen Leitlinien im Allgemeinen lediglich auf die Existenz dieser Behandlungsmöglichkeiten hingewiesen ohne dass eine Empfehlung formuliert wird. In der Leitlinie der britischen Gesundheitsbehörde „National Institute for Health and Clinical Excellence“ (NICE)[39] wird aufgrund mangelnder Evidenz die Behandlung mit Wachstumsfaktoren oder biologisch aktiven Hautimplantaten sogar ausdrücklich nicht empfohlen.

Methodisch hochwertige Studien zur Behandlung diabetischer Ulcera mit Wachstumsfaktoren allein oder in Kombination mit anderen Technologien mit adäquaten Fallzahlen sind infolgedessen notwendig, denn angesichts des demographischen Wandels und der wachsenden Prävalenz von an Diabetes mellitus Erkrankten wird auch die Prävalenz diabetischer Ulcera steigen.

Zusätzlich zur Beobachtung klinisch relevanter Zielgrößen sollten in zukünftigen Studien die patientenrelevanten Parameter gesundheitsbezogene Lebensqualität, Akzeptanz, Zufriedenheit, Compliance und Toleranz der Behandlung untersucht sowie auch weitere Stratifizierungen der Studienpopulationen vorgenommen werden, wie eine nach Diabetestyp oder Ulcuslokalisation getrennte Untersuchung.

7 Literaturverzeichnis

1. a-t 1992; 3:26. arznei-telegramm 1992. www.arznei-telegramm.de/register/9203026.pdf (15.05.2009).
2. a-t 2008; 4:52. arznei-telegramm 2008. www.arznei-telegramm.de/register/I2419QA.pdf (21.08.2009).
3. Allenet B, Parée F, Lebrun T, Carr L, Posnett J, Martini J, Yvon C. Cost-effectiveness modeling of Dermagraft for the treatment of diabetic foot ulcers in the French context. Diabetes Metab. 2000; 26(2):125-132.
4. Amato D, Persson U, Lantin M et al. The cost of illness of patients with diabetic foot ulcers. Diabetes 1999; (Suppl.): Abstract # 829.
5. AWMF, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie. www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/004-027.htm (02.12.2009).
6. AWMF, Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/037-009.htm (02.12.2009).
7. Bauernfeind G, Berger K, Einbock N, Großmann K, Hampel-Kalthoff C, Kozon V, Neubert TR, Osterbrink B, Panfil EM, Protz K, Schröder G, Schümmelfelder F, Siebenthal D, Uschok A, Deutsches Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege (Hrsg.). Expertenstandard Pflege von Menschen mit chronischen Wunden: Entwicklung – Konsentierung – Implementierung. Osnabrück 2009.
8. Becker HD, Coerper S. Wunde, Wundheilung und Wundbehandlung. In: Siewert JR (Autor), Brauer RB (Bearbeitung). Basiswissen Chirurgie. Springer Verlag Heidelberg 2007: 29-35.
9. Bhansali A, Venkatesh S, Dutta P, Dhillon MS, Das S, Agrawal A. Which is the better option: recombinant human PDGF-BB 0.01 % gel or standard wound care, in diabetic neuropathic large plantar ulcers off-loaded by a customized contact cast? Diabetes Res Clin Pract 2009; 83 (1): e13-e16.
10. Bharat Biotech 2009 www.bharatbiotech.com/p_regen-d150.htm (01.09.2009).
11. BNC 2009 Berufsverbandverband niedergelassener Chirurgen. www.bncev.de/index.htm?/fachartikel/artikel_juni05/20001m_170605_f.htm (24.05.2009).
12. Bohmeier A, Penner A. Die Umsetzung des Nikolaus-Beschlusses durch die Sozialgerichtsbarkeit: Fortentwicklung und Widersprüche zu den Vorgaben des BVerfG. www.ruhr-uni-bochum.de/ifs/forschung_projekte/Nikolaus-Beschluss%20und%20Sozialgerichtsbarkeit.pdf (18.11.2009).
13. d'Hemecourt PA, Smiell JA, Karim MR. Sodium Carboxymethylcellulose Aqueous-Based Gel vs. Becaplermin Gel in Patients with Nonhealing Lower Extremity Diabetic Ulcers. Wounds 1998; 10(3): 69-75.
14. Edmonds M, European and Australian Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study Group. Apligraf in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. Int J Low Extrem Wounds 2009; 8(1): 11-18.
15. FCHP 2009 fallon community health plan. www.fchp.org/NR/rdonlyres/DFED8043-25BF-4975-9541-DF0FD89E2341/0/AutologousPlateletDerivedProducts.pdf (15.05.2009).
16. FDA Food and Drug Administration 2009. www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm085085.htm (21.08.2009).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA 2000 Arzneimittel-Richtlinien. www.g-ba.de/downloads/39-261-402/2000_04_10_AMR_4-Trastuzumab.pdf (15.11.2009).
18. Ghatnekar O, Persson U, Willis M, Wright T, Odegaard K. The cost-effectiveness in the UK of treating diabetic lower extremity ulcers with becaplermin gel. J Drug Asses 2000; 3: 243-251.
19. Ghatnekar O, Persson U, Willis M, Odegaard K. Cost Effectiveness of Becaplermin in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers in Four European Countries. Pharmacoeconomics 2001; 19(7): 767-778.

20. Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, Mengel M, Prendergast JJ, Ricotta JJ, Steed DP, Lipkin S. Use of Dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. Diabetes Care 1996; 19(4): 350-354.
21. Greiner W. Die Berechnung von Kosten und Nutzen. In: Schöffski O, Schulenburg JM Graf von der (Hrsg.). Gesundheitsökonomische Evaluationen. 3. Auflage, Berlin, Heidelberg: 49-63.
22. Hanft JR, Surprenant MS. Healing of chronic foot ulcers in diabetic patients treated with a human fibroblast-derived dermis. J Foot Ankle Surg 2002; 41(5): 291-299.
23. Hardikar JV, Chiranyeev Reddy Y, Deen Dayal Bung, Narender Varma, Prakash P. Shilotri, Prasad ED, Santa Rao G, Satyanarayana G, Suresh KR, and the HEALACE Study Group. Efficacy of recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF) based Gel in diabetic foot ulcers: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in India. Wounds 2005; 17(6): 141-152.
24. Janssen-Cilag 2005. Fachinformation Regranex®, Janssen-Cilag GmbH, Stand: November 2005.
25. Kaken 2009. www.kaken.co.jp/english/ar/ar/ar_2002_03.pdf (20.05.2009).
26. Kantor J, Margolis DJ. Treatment options for diabetic neuropathic foot ulcers: a cost-effectiveness analysis (Structured abstract). Dermatologic Surgery 2001; 27(4):347-351.
27. Kozon V, Fortner N, Donaty E, Wild TH. Die Wundbehandlung chronischer Wunden in der klinischen Praxis. Österreichische Pflegezeitschrift 2003; 11: 25-28.
28. Kremer M, Berger A. Perspektiven des künstlichen Hautersatzes. Dt Ärztebl 2000; 97(18): A-1222-1227.
29. Laible J, Mayer H, Evers GCM. Die Prävalenz des Ulcus cruris in der häuslichen Pflege – Eine epidemiologische Untersuchung in Nordrhein-Westfalen. Pflege 2002; 15: 16-23.
30. Lazarus GS, Cooper DM, Knighton DR, Margolis DJ, Pecoraro RE, Rodeheaver G, Robson MC. Definitions and guidelines for the assessment of wounds and evaluation of healing. Archives of Dermatology 1994; 130(4): 489-493.
31. Leffmann C, Anders J, Heinemann A, Leutenegger M, Proefener F. Gesundheitsberichterstattung des Bundes – Dekubitus. Robert Koch-Institut, 1. Auflage, Berlin 2003.
32. Lobmann R. Diabetisches Fußsyndrom. www.wundkompendium.de/cms/mot-neuropathie.html (21.05.2009).
33. Lord CG, Ross L, Lepper MR. Biased assimilation and attitude polarization: the effects of prior theories on subsequently considered evidence. J Pers Soc Psychol 1997; 37:2098-2109.
34. Lubatsch H. Dekubitusmanagement auf der Basis des Nationalen Expertenstandards: Ein Qualität entwickelndes Pflegemanagement. Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & CO. KG, Hannover 2004.
35. Margolis DJ, Kantor J, Berlin JA. Healing of diabetic neuropathic foot ulcers receiving standard treatment. A meta-analysis. Diabetes Care 1999; 22: 692-695.
36. Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R for the Dermagraft Diabetic Foot Ulcer Study Group. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers. Results of a prospective randomized trial. Diabetes Care 2003; 26: 1701–1705.
37. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Spraul M. Diabetisches Fußsyndrom. Diabetologie 2008; 3 Suppl 2: S175-S180.
38. National Institute of Clinical Excellence (NICE). Type 2 Diabetes. Prevention and management of foot problems. 2004. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG010NICEguideline.pdf (15.09.2009).
39. Nationale Versorgungsleitlinie Typ-2-Diabetes. www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_fuss/pdf/nvl_t2dfuss_kurz.pdf (05.09.2009).
40. Naughton G, Mansbridge J, Gentzkow G. A metabolically active human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers. Artif Organs 1997; 21(11): 1203-1210.
41. Niezgoda JA, Van Gils CC, Frykberg RG, Hodde JP and the Oasis Diabetic Ulcer Study Group. Randomized clinical trial comparing Oasis wound matrix to Regranex gel for diabetic ulcers. Adv Skin Wound Care 2005; 18(5): 258-266.

42. Organogenesis 2008. Fact sheet apligraf. img.pte.at/files/binary/3300.pdf (21.08.2009).
43. Persson U, Willis M, Ödegaard K, Apelqvist J. The cost-effectiveness of treating diabetic lower extremity ulcers with becaplermin (Regranex): a core model with an application using Swedish cost data (Structured abstract). Value in Health 2000; 3: 39-46.
44. Pollak RA, Edington H, Jensen JL, Kroeker RO, Gentzkow GD and the Dermagraft Diabetic Ulcer Study Group. A human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers. Wounds 1997; 9(6): 175-183.
45. Protz K, Timm JH, Elsevier GmbH (Hrsg.). Moderne Wundversorgung. 4. Auflage, München 2007: 56-57.
46. Redekop WK, McDonnell J, Verboom P, Lovas K, Kalo Z. The cost effectiveness of Apligraf treatment of diabetic foot ulcers. Pharmacoeconomics 2003; 21(16): 1171-83.
47. Richard JL, Parer-Richard C, Daures JP, Clouet S, Vannereau D, Bringer J, Rodier M, Jacob C, Comte-Bardonnet M. Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care 1995; 18(1): 64-69.
48. Robson MC, Payne WG, Garner WL, Biundo J, Giacalone VF, Cooper DM, Ouyang P. Integrating the results of phase IV (postmarketing) clinical trial with four previous trials reinforces the position that Regranex (becaplermin) Gel 0.01 % is an effective adjunct to the treatment of diabetic foot ulcers. J Appl Res. 2005; 5(1): 35-45.
49. Rote Liste 2009 www.rote-liste.de/Online/jumpsearch (24.05.2009).
50. Icks A, Trautner C. Amputationen. In: Schauder P, Berthold H, Eckel H, Ollenschläger G (Hrsg.). Zukunft sichern: Senkung der Zahl chronisch Kranker. 1. Auflage, Köln 2006: 258-262.
51. Scherbaum WA, Haah T. Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG – Diabetisches Fußsyndrom, Update 2008. www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/EBL_Fusssyndrom_Update_2008.pdf (10.05.2009).
52. Schöffski O. Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen. In: Schöffski O, Schulenburg JM Graf von der (Hrsg.). Gesundheitsökonomische Evaluationen. 3. Auflage, Berlin, Heidelberg 2007: 65-94.
53. Schulenburg JM Graf von der, Greiner W, Jost F, Klusen N, Kubin M, Leidl R, Mittendorf T, Rebscher H, Schöffski O, Vauth C, Volmer T, Wahler S, Wasem J, Weber C, Mitglieder des Hannoveraner Konsens. Deutsche Empfehlungen zur gesundheitsökonomischen Evaluation – dritte und aktualisierte Fassung des Hannoveraner Konsens. Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement 2007; 12(5): 285-290.
54. Schulenburg JM Graf von der, Greiner W. Gesundheitsökonomik. 2. Auflage, Tübingen 2007.
55. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. Lancet 2002; 359: 696-700.
56. Segal L, John S. The use of dermagraft in neuropathic foot ulcers in people with diabetes: an economic analysis in Australia. Primary Intention 10(2):49-57.
57. Sibbald RG, Torrance G, Hux M, Attard C, Milkovich N. Cost-effectiveness of becaplermin for nonhealing neuropathic diabetic foot ulcers. Ostomy Wound Manage 2003; 49(11): 76-84.
58. Siebert U, Behrend C, Mühlberger N, Wasem J, Greiner W, Schulenburg JM Graf von der, Welte R, Leidl R. Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. In: Leidl R, Schulenburg JM Graf von der, Wasem J (Hrsg.). Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation – eine internationale Perspektive. Health Technology Assessment, Bd. 9. Baden-Baden: Nomos.
59. SIGN. The Care of Patients with Chronic Leg Ulcer: A National Clinical Guideline. SIGN Publication Number 26; July 1998.

60. Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, Schwab BH. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. Wound Repair 1999; 7(5): 335-346.

61. Steed and the Diabetic Ulcer Study Group, Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. J Vasc Surg 1995; 21(1): 71-81.

62. Steed DL. Clinical Evaluation of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor for the Treatment of Lower Extremity Ulcers. Plastic and Reconstructive Surgery 2006; 117(7S): 143-149.

63. Steed DL. Platelet-derived growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers. Wounds 2000; 12: 95B-98B.

64. Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L and the Diabetic Ulcer Study Group, Effect of extensive Debridement and Treatment on the Healing of Diabetic Foot Ulcers. J Am Coll Surg 1996; 183: 61-64.

65. Steed DL, Attinger C, Collaizzi T, Crossland M, Franz M, Harkless L, Johnson A, Moosa H, Robson M, Serena T, Sheehan P, Veves A, Wiersma-Bryant L. Guidelines for the treatment of diabetic ulcers. Wound Repair and Regeneration 2006; 14: 680-692.

66. Steinberg J, Beusterien K, Plante K, Nordin J, Chaikoff E, Arcona S, Kim J, Belletti DA. A cost analysis of a living skin equivalent in the treatment of diabetic foot ulcers. Wounds 2002; 14: 142-149.

67. Tsang MW, Wong WKR, Hung CS, Lai KM, Tang W, Cheung EYN, Kam G, Leung L, Chan CW, Chu CM, Lam EKH. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. Diabetes Care 2003; 26(6): 1856-1861.

68. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. Diabetes Care 2001; 24(2): 290-295.

69. Viswanathan V, Pendsey S, Sekar N, Murthy GSR. A phase III study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human epidermal growth factor (REGEN-D^{TM} 150) in healing diabetic foot ulcers. Wounds 2006; 18(7): 186-196.

70. Voggenreiter G, Dold C. Wundtherapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2004.

71. Vollmar HC, Butzlaff M, Koneczny N, Floer B – evidence.de (2001). Leitlinie Dekubitusprävention. www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=8056&p_sprache=D&p_uid=gasts&p_aid=34914541&p_lfd_nr=2 (25.05.2009).

72. Wiemann TJ. Clinical efficacy of becaplermin (rhPDGF-BB) gel. Becaplermin Gel Studies Group. Am J Surg 1998; 176: 74S-79S.

73. Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (Becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. Diabetes Care 1998; 21(5): 822-827.

74. Wienert V. Neue epidemiologische Daten zum Unterschenkelgeschwür. Derm 1999; 5: 236-242.

8 Anhang

8.1 Schlagworte

Die dem HTA zugrunde liegende Literaturrecherche wurde mit folgenden Suchbegriffen durchgeführt:

Tabelle 60: Suchbegriffe

A	**B**	**C**	**D**
Wachstumsfaktor*	Debridement	Wunde	Wundbehandlung
Growth Factor*	Bandage*	Wound	Wound care
Growth Substance	Wound Dressing*	Chronisch	Wound treatment
Platelet derived	Dressing*	Chronic	Wundmanagement
Plättchenlysat	Wundverbaende	Ulcus	Wound management
Rekombinant	Skin Graft	Ulcer*	Wundheilung
Recombinant	Tissue Engeneering	Ulcus cruris	Wound repair
Transforming	Larva(e)	Dekubitus	Wound healing
Basic fibroblast	Larven	Decubitus	Tissue repair
Insulin like	Maggot*	Pressure sore	Tissue regeneration
Epidermal	Maden	Pressure ulcer	
Vascular endothelial	Oxygen	Diabetic ulcer	
	Electromagnetic	Diabetic foot	
		Diabet* Fuß	
E	**F**	**G**	**H**
Technology Assess*	Econom*	Ethic	Recht
Review	Ökonom*	Ethik	Jur*
Systematic	Cost*	Ethisch	Law
Meta Analysis	Kosten	Moral	Legal
Metaanalyse	Cost Analysis	Beneficienc*	
Randomized	Efficienc*		
Randomised	Effizienz		
Random*	Effectiveness		
Single blind	Evaluation		
Double blind			
Placebo*			
Controlled			

Die Schlagworte innerhalb einer Spalte wurden jeweils mit OR verknüpft und die Spalten untereinander mit AND.

Vier getrennte Recherchen wurden entsprechend folgender Verknüpfungen durchgeführt:

A and (B or D) and C and E (medizinischer Teil)

A and (B or D) and C and F (ökonomischer Teil)

A and (B or D) and C and G (ethischer Teil)

A and (B or D) and C and H (juristischer Teil)

8.2 Datenbanken

Um die Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit von Wachstumsfaktoren als Therapie bei diabetischen Ulcera beurteilen zu können, wurde vom DIMDI am 15.05.2009 eine Literaturrecherche in folgenden 35 Datenbanken gesucht: MEDLINE (ME83), EMBASE (EM83), AMED (CB85), BIOSIS Previews (BA83), MEDIKAT (MK77), Cochrane Library – Central (CCTR93), gms (GA03), SOMED (SM78), CAB Abstracts+CAB (CV72), ISTPB+ISTP/ISSHP (II78), ETHMED (ED93), GLOBAL Health (AZ72), Deutsches Ärzteblatt (AR96), EMBASE Alert (EA08), SciSearch (IS83), CCMed (CC00), Social SciSearch (IN73), Karger-Verlagsdatenbank (KR03), Kluwer-Verlagsdatenbank (KL97), Springer-Verlagsdatenbank (SP97), Springer-Verlagsdatenbank PrePrint (SPPP), Thieme-Verlagsdatenbank (TV01), Derwent Drug File (DD83), IPA (IA70), gms Meetings (GM03), DIQ-Literatur (LQ97), HECLINET

(HN69), Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte (HG05), Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint (TVPP), Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank (KP05).

Speziell nach HTA-Berichten, systematischen Reviews und gesundheitsökonomischen Evaluationen wird in den Datenbanken der Cochrane-Library CDSR (CDSR93), NHS-CRD-DARE (CDAR94), der International Agency for Health Technology Assessment NHS-CRD-HTA (INAHTA), des National Health Service in Großbritannien NHSEED und der HTA-Datenbank der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) gesucht.

8.3 Suchstrategie

Tabelle 61: Rechercheergebnisse

	Nr	Hits	Suchformulierung
C=	1		INAHTA; DAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93; ME83; EM83; CB85; BA83; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; II78; ED93; AZ72; AR96; EA08; IS83; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01; DD83; IA70; GM03; LQ97; HN69; HG05; TVPP; KP05
	2	1115278	GROWTH FACTOR#
	3	92412	GROWTH SUBSTANCE#
	4	126982	WACHSTUMSFAKTOR##
	5	20824	WUCHSSTOFF#
	6	137	TOPICAL GROWTH FACTOR#
	7	116570	FIBROBLAST GROWTH FACTOR
	8	48554	BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR
	9	45211	FGF
	10	65173	FGF?
	11	12297	FGF-2
	12	695	FGF-10
	13	40	FIBROBLASTEN#WACHSTUMSFAKTOR
	14	889	RECOMBINANT BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR
	15	68726	PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR
	16	69164	PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR?
	17	970	PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR AA
	18	984	PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR AB
	19	6448	PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR BB
	20	47903	PDGF
	21	55441	PDGF?
	22	2831	PDGF-AA
	23	1924	PDGF-AB
	24	8680	PDGF-BB
	25	642	RECOMBINANT PLATELET DERIVED GROWTH FACTOR?
	26	24	RH-PDGF?
	27	70	PDWHF
	28	675	PLATELET LYSATE
	29	0	PL%TTCHENLYSAT OR PLAETTCHENLYSAT
	30	9148	THROMBOZYTOGENER WACHSTUMSFAKTOR
	31	6532	KERATINOCYTE GROWTH FACTOR
	32	6581	KERATINOCYTE GROWTH FACTOR?
	33	6285	KGF?
	34	208754	TRANSFORMING GROWTH FACTOR
	35	22403	TRANSFORMING GROWTH FACTOR ALPHA?
	36	175907	TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA?
	37	172573	TGF
	38	17631	TGF ALPHA?
	39	152166	TGF BETA?

Tabelle 61: Rechercheergebnisse – Fortsetzung

	Nr	Hits	Suchformulierung
	40	35539	TRANSFORMIERENDER WACHSTUMSFAKTOR
	41	3492	TRANSFORMIERENDER WACHSTUMSFAKTOR ALPHA?
	42	32492	TRANSFORMIERENDER WACHSTUMSFAKTOR BETA?
	43	942	RECOMBINANT TRANSFORMING GROWTH FACTOR?
	44	380	RECOMBINANT HUMAN TRANSFORMING GROWTH FACTOR?
	45	103170	EGF
	46	0	EGF-SILVER NITRATE OR EGF-SILVERNITRATE
	47	0	EGF-SILBERNITRAT
	48	17577	EPIDERMALER WACHSTUMSFAKTOR
	49	198981	EPIDERMAL GROWTH FACTOR
	50	745	RECOMBINANT EPIDERMAL GROWTH FACTOR
	51	76875	NERVE GROWTH FACTOR
	52	0	NERVENWUCHSFAKTOR
	53	1	PREPARATION RICH GROWTH FACTOR
	54	166	PRGF
	55	29016	HEPATOCYTE GROWTH FACTOR
	56	6908	HPF
	57	23713	HGF
	58	154281	INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR?
	59	138479	IGF
	60	156839	IGF?
	61	12	(INSULIN%HNLICHE OR INSULINAEHNLICHE) WACHSTUMSFAKTOREN
	62	112990	VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
	63	23171	VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR A
	64	110799	VEGF
	65	7918	VEGF-A
	66	277	RECOMBINANT HUMAN VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR?
	67	74	RH-VEGF?
	68	0	ANGIOPROTEIN#RELATED GROWTH FACTOR?
	69	0	ANGIO#PROTEIN#RELATED GROWTH FACTOR?
	70	795	AGF
	71	78989	GRANULOCYTE MACROPHAGE COLONY STIMULATING FACTOR
	72	73131	GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR
	73	65590	GM-CSF
	74	53285	G-CSF
	75	15	RECOMBINANT GRANULOCYTE MACROPHAGE STIMULATING FACTOR
	76	4557	RECOMBINANT GRANULOCYTE MACROPHAGE COLONY STIMULATING FACTOR
	77	10069	RECOMBINANT GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR
	78	833	PALIFERMIN
	79	9734	FILGRASTIM
	80	2020	LENOGRASTIM
	81	1838	PEGFILGRASTIM
	82	541	MOLGRAMOSTIM
	83	950	SARGRAMOSTIM
	84	653	BECAPLERMIN
	85	315	REGRANEX
	86	24	PROCUREN
	87	47	FIBLAST
	88	75	SOMATOKINE
	89	61	TRAFERMIN
	90	45855	NGF

Tabelle 61: Rechercheergebnisse – Fortsetzung

	Nr	Hits	Suchformulierung
	91	1258755	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45
	92	623017	46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70
	93	223288	71 OR 72 OR 73 OR 74 OR 75 OR 76 OR 77 OR 78 OR 79 OR 80 OR 81 OR 82 OR 83 OR 84 OR 85 OR 86 OR 87 OR 89 OR 90
	94	1465208	91 OR 92 OR 93
	95	60	HEALING TECHNOLOG###
	96	18	WOUND TOILETTE#
	97	46831	DEBRIDEMENT#
	98	12	BIODEBRIDEMENT#
	99	60	WUNDDEBRIDEMENT#
	100	21901	BANDAGE#
	101	10176	WOUND DRESSING#
	102	66306	DRESSING#
	103	867	WUNDVERBAENDE OR WUNDVERB%NDE
	104	0	SECONDARY INTENTION DRESSING#
	105	8	SILVER BASED WOUND DRESSING#
	106	1190	HYDROCOLLOID DRESSING#
	107	4643	HYDROCOLLOID
	108	324	HYDROGEL DRESSING#
	109	37347	HYDROGEL
	110	1071	GAUZE DRESSING#
	111	1253	BIOLOGICAL DRESSING#
	112	842	BIOLOGISCHE WUNDVERB%NDE
	113	842	BIOLOGISCHE WUNDVERBAENDE
	114	5	PROTEASE ABSORBENT DRESSING#
	115	82753	PROTEASE INHIBITORS
	116	1	OCCLUSIVE MOIST DRESSING#
	117	415	TISSUE SEALANT#
	118	28	TISSUE ADHESIVE SEALANT#
	119	9204	TISSUE ADHESIVE#
	120	488	PLATELET GEL#
	121	603	PLATELET EXTRACT#
	122	5	PROTEIN TOPICAL GEL
	123	28	DEXTRANOMER PASTE
	124	234774	EXTRACELLULAR MATRIX
	125	41791	ECM
	126	20610	EXTRAZELLUL%RMATRIX OR EXTRAZELLULAERMATRIX
	127	49	BIOENGINEERED SKIN SUBSTITUTES
	128	23106	SKIN GRAFT
	129	53626	TISSUE ENGINEERING
	130	217	BIOSURGERY
	131	505428	LARVA#
	132	4	LUCILLA SERICATA
	133	5641	MAGGOT#
	134	565	MAGGOT THERAPY
	135	551	LARVEN OR FLIEGENLARVEN
	136	249	MADEN OR FLIEGENMADEN
	137	25418	OXYGEN THERAP###

Tabelle 61: Rechercheergebnisse – Fortsetzung

	Nr	Hits	Suchformulierung
	138	26	TOPICAL OXYGEN THERAP###
	139	8095	HYPERBARIC OXYGENATION
	140	6291	HYPERBARIC OXYGEN THERAP###
	141	327	NEGATIVE PRESSURE THERAP###
	142	1017	NEGATIVE PRESSURE VENTILATION
	143	2395	VACUUM ASSISTED CLOSURE?
	144	8968	VAC
	145	499201	STEM CELL#
	146	138075	STEM CELL# TRANSPLANTATION
	147	5166	BONE MARROW DERIVED CELLS
	148	9558	NANOFIBERS
	149	24831	MICROPARTICLES
	150	3419	ULTRASOUND THERAPY
	151	116497	ELECTRICAL STIMULATION
	152	3355	ELECTROSTIMULATION THERAPY
	153	130	MAGNETIC RADIATION
	154	9695	ELECTROMAGNETIC RADIATION
	155	602	ELECTROMAGNETIC STIMULATION
	156	23600	PHOTOTHERAPY
	157	45401	PHOTODYNAMIC THERAPY
	158	0	SUPPORT SURFACE HYDROTHERAPY
	159	5836	HYPERTHERMIC THERAPY
	160	6365	COMPRESSION THERAPY
	161	311	KOMPRESSIONSTHERAPIE
	162	558729	95 OR 96 OR 97 OR 98 OR 99 OR 100 OR 101 OR 102 OR 103 OR 104 OR 105 OR 106 OR 107 OR 108 OR 109 OR 110 OR 111 OR 112 OR 113 OR 114 OR 115 OR 116 OR 117 OR 118 OR 119 OR 120 OR 121 OR 122 OR 123 OR 124 OR 125 OR 126 OR 127 OR 128 OR 129 OR 130
	163	1297608	131 OR 132 OR 133 OR 134 OR 135 OR 136 OR 137 OR 138 OR 139 OR 140 OR 141 OR 142 OR 143 OR 144 OR 145 OR 146 OR 147 OR 148 OR 149 OR 150 OR 151 OR 152 OR 153 OR 154 OR 155 OR 156 OR 157 OR 158 OR 159 OR 160 OR 161
	164	1825788	162 OR 163
	165	11323	WOUND CARE
	166	118	WOUND CARE MANAGEMENT
	167	93	ADVANCED WOUND CARE
	168	143	STANDARD WOUND CARE
	169	17012	WOUND CLOSURE
	170	501	COMPLETE WOUND CLOSURE
	171	124	CHRONIC WOUND CARE
	172	3799	WOUND MANAGEMENT
	173	1881	WOUND THERAP###
	174	3441	WOUND TREATMENT#
	175	11323	WOUND REPAIR#
	176	142017	WOUND HEALING
	177	340	SURGICAL WOUND HEALING
	178	379	WOUND HEALING, SURGICAL
	179	2727	WOUND HEALING IMPAIRMENT
	180	7839	WOUND COMPLICATION#
	181	449	HEALING # CHRONIC WOUND#
	182	674	WOUND ASSESSMENT
	183	15964	ULCER HEALING
	184	20386	TISSUE REGENERATION

Tabelle 61: Rechercheergebnisse – Fortsetzung

	Nr	Hits	Suchformulierung
	185	21205	TISSUE REPAIR
	186	929	WUNDBEHANDLUNG
	187	240	WUNDMANAGEMENT
	188	42526	WUNDHEILUNG
	189	224968	165 OR 166 OR 167 OR 168 OR 169 OR 170 OR 171 OR 172 OR 173 OR 174 OR 175 OR 176 OR 177 OR 178 OR 179 OR 180 OR 181 OR 182 OR 183 OR 184 OR 185 OR 186 OR 187 OR 188
	190	1996392	164 OR 189
	191	1726	ULCUS CRURIS
	192	381	ULCUS CRURIS VENOSUM
	193	2137	ULCUS VARICOSUM
	194	700	DEKUBITUS
	195	13003	DECUBITUS
	196	6545	PYODERMA GANGRENOSUM
	197	16463	LEG ULCER#
	198	9253	FOOT ULCER#
	199	391	LOWER EXTREMITY ULCER#
	200	129	LOWER LIMB ULCER#
	201	2752	VARICOSE ULCER#
	202	4229	VENOUS ULCER#
	203	3620	VENOUS LEG ULCER#
	204	124	VLU#
	205	13486	SKIN ULCER#
	206	1298	CUTANEOUS ULCER#
	207	12563	PRESSURE ULCER#
	208	6122	PRESSURE SORE#
	209	682	NONHEALING ULCER#
	210	794	NONHEALING WOUND#
	211	200	UNHEALED # WOUND#
	212	5	NON-RESPONDING WOUND#
	213	1100	DIABETIC ULCER#
	214	3950	DIABETIC FOOT ULCER#
	215	2520	DFU#
	216	138	DIABETIC NEUROPATHIC FOOT ULCER#
	217	15769	DIABETIC FOOT
	218	963	DIABETIC WOUND#
	219	417	DIABETIC FOOT WOUND#
	220	634	NECROTIZING LESION#
	221	6992	CHRONIC # LESION#
	222	6165	CHRONIC WOUND#
	223	6917	CHRONIC # WOUND#
	224	97	CHRONIC NONHEALING ULCER#
	225	273	CHRONIC SKIN LESION#
	226	21	CHRONIC ISCHEMIC WOUND#
	227	1691	CHRONIC LEG ULCER#
	228	167	CHRONIC FOOT ULCER#
	229	23	CHRONIC LOWER EXTREMITY ULCER#
	230	15	CHRONIC LOWER LIMB ULCER#
	231	21	CHRONIC VARICOSE ULCER#
	232	750	CHRONIC VENOUS ULCER#
	233	651	CHRONIC VENOUS LEG ULCER#
	234	7	CHRONIC VLU#

Tabelle 61: Rechercheergebnisse – Fortsetzung

	Nr	Hits	Suchformulierung
	235	399	CHRONIC SKIN ULCER#
	236	65	CHRONIC CUTANEOUS ULCER#
	237	2	CHRONIC DFU#
	238	12	LOWER EXTREMITY CHRONIC WOUND#
	239	4074	HAUTGESCHW%R OR HAUTGESCHWUER
	240	6249	DEKUBITALGESCHW%R OR DEKUBITALGESCHWUER
	241	30	DEKUBITALULKUS
	242	1080	FU%GESCHW%R OR FU%GESCHWUER
	243	3987	DIABETISCHER FUß OR DIABETISCHER FUSS
	244	133	DIABETISCHES FU%SYNDROM OR DIABETISCHES FUßSYNDROM OR DIABETISCHES FUSSSYNDROM
	245	20	DIABETISCHE# FU%ULKUS OR DIABETISCHE# FUSSULKUS OR DIABETISCHE# FUßULKUS
	246	18	DRUCKGESCHWUER OR DRUCKGESCHW%R
	247	37	UNTERSCHENKELGESCHW%R OR UNTERSCHENKELGESCHWUER
	248	3704	BEINGESCHWUER OR BEINGESCHW%R
	249	14	VENOESE ULZER? OR VEN%SE ULZER? OR VENÖSE ULZER?
	250	0	((VARIK%SE# OR VARIKÖSE# OR VARIKOESE#) ULZER? OR (VARI%SE# OR VARIKÖSE# OR VARIKOESE#) ULKUS)
	251	1	ISCHEMISCHE WUNDE# OR ISCH%MISCHE WUNDE# OR ISCHÄMISCHE WUNDE# OR ISCHAEMISCHE WUNDE#
	252	2	DIABETISCHE WUNDE#
	253	98585	191 OR 192 OR 193 OR 194 OR 195 OR 196 OR 197 OR 198 OR 199 OR 200 OR 201 OR 202 OR 203 OR 204 OR 205 OR 206 OR 207 OR 208 OR 209 OR 210 OR 211 OR 212 OR 213 OR 214 OR 215 OR 216 OR 217 OR 218 OR 219 OR 220 OR 221 OR 222 OR 223 OR 224 OR 225
	254	21604	226 OR 227 OR 228 OR 229 OR 230 OR 231 OR 232 OR 233 OR 234 OR 235 OR 236 OR 237 OR 238 OR 239 OR 240 OR 241 OR 242 OR 243 OR 244 OR 245 OR 246 OR 247 OR 248 OR 249 OR 250 OR 251 OR 252
	255	98797	253 OR 254
	256	3826	94 AND 190 AND 255
	257	3787	256 AND PY>=1990
	258	3623	257 AND LA=(ENGL OR GERM)
	259	1906	check duplicates: unique in s=258
	260	3	259 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	261	3	259 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	262	0	259 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	263	0	259 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	264	3	259 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	265	0	259 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	266	0	259 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	267	3	259 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	268	4	259 AND HTA
	269	0	259 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	270	3	259 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	271	0	259 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	272	0	259 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	273	2	259 AND EVALUATION#, MEDICAL
	274	0	259 AND EVALUATION#, BIOMEDICAL?
	275	0	259 AND EVALUATION#, HEALTH CARE
	276	9	260 OR 261 OR 262 OR 263 OR 264 OR 265 OR 266 OR 267 OR 268 OR 269 OR 270 OR 271 OR 272 OR 273 OR 274 OR 275
	277	2	259 AND CT=REVIEW LITERATURE
	278	13	259 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW

Tabelle 61: Rechercheergebnisse – Fortsetzung

	Nr	Hits	Suchformulierung
	279	0	259 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	280	0	259 AND CT=ÜBERSICHTSARBEIT
	281	237	259 AND DT=REVIEW LITERATURE
	282	0	259 AND REVIEW, ACADEMIC
	283	43	259 AND REVIEW/TI
	284	0	259 AND REVIEW LITERATURE
	285	0	259 AND REVIEW SYSTEMATIC
	286	0	259 AND REVIEW ACADEMIC
	287	10	259 AND LITERATURE REVIEW#
	288	40	259 AND SYSTEMATIC REVIEW#
	289	0	259 AND ACADEMIC REVIEW#
	290	4	259 AND (UEBERSICHTSARBEIT OR ÜBERSICHTSARBEIT)
	291	303	277 OR 278 OR 279 OR 280 OR 281 OR 282 OR 283 OR 284 OR 285 OR 286 OR 287 OR 288 OR 289 OR 290
	292	8	259 AND CT=META ANALYSIS
	293	22	259 AND META-ANALYSIS
	294	9	259 AND CT=META-ANALYSIS
	295	1	259 AND DT=META-ANALYSIS
	296	26	259 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	297	26	292 OR 293 OR 294 OR 295 OR 296
	298	313	291 OR 297
	299	55	259 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	300	25	259 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	301	3	259 AND CTG=RANDOMISIERUNG
	302	6	259 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	303	3	259 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	304	4	259 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	305	6	259 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	306	6	259 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
	307	45	259 AND DOUBLE-BLIND METHOD
	308	59	259 AND CT D PLACEBO?
	309	4	259 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	310	1	259 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	311	10	259 AND RCT
	312	155	259 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
	313	80	259 AND (RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED ? ? CLINICAL? ? STUD?)
	314	206	259 AND (RANDOMI%ED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? STUD?)
	315	31	259 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	316	9	259 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	317	6	259 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	318	103	259 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
	319	0	259 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
	320	0	259 AND EINFACH? ? BLIND?
	321	1	259 AND DOPPEL? ? BLIND?
	322	0	259 AND DREIFACH? ? BLIND?
	323	120	259 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	324	0	259 AND ZUFALL?
	325	8	259 AND (CROSS#OVER? OR CROSS-OVER?)
	326	0	259 AND (ÜBERKREUZ? OR UEBERKREUZ?)
	327	150	259 AND PLA%EBO?

Tabelle 61: Rechercheergebnisse – Fortsetzung

	Nr	Hits	Suchformulierung
	328	4	259 AND MASK?
	329	300	299 OR 300 OR 301 OR 302 OR 303 OR 304 OR 305 OR 306 OR 307 OR 308 OR 309 OR 310 OR 311 OR 312 OR 313 OR 314 OR 315 OR 316 OR 317 OR 318 OR 319 OR 320 OR 321 OR 322 OR 323 OR 324 OR 325 OR 326 OR 327 OR 328
	330	84	259 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
	331	26	259 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	332	22	259 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	333	1	259 AND CCT
	334	94	259 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	335	8	259 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	336	278	259 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
	337	31	259 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	338	302	330 OR 331 OR 332 OR 333 OR 334 OR 335 OR 336 OR 337
	339	29	259 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	340	27	259 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	341	41	259 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
	342	41	339 OR 340 OR 341
	343	411	329 OR 338
	344	312	329 OR 342
	345	313	338 OR 342
	346	417	329 OR 338 OR 342
	347	2	259 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	348	0	259 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
	349	1	259 AND DT=VALIDATION STUDIES
	350	0	259 AND DT=REPORT
	351	83	259 AND DT=CLINICAL TRIAL
	352	9	259 AND DT=EVALUATION STUDIES
	353	1	259 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	354	17	259 AND DT=MULTICENTER STUDY
	355	0	259 AND DT=TECHNICAL REPORT
	356	1001	259 AND (STUDY OR STUDIE?)
	357	447	259 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	358	313	259 AND REPORT?
	359	1	259 AND RESEARCH ARTICLE?
	360	0	259 AND TECHNICAL REPORT?
	361	1282	347 OR 348 OR 349 OR 350 OR 351 OR 352 OR 353 OR 354 OR 355 OR 356 OR 357 OR 358 OR 359 OR 360
	362	1444	276 OR 298 OR 346 OR 361
	363	24	259 AND CT D ECONOMICS
	364	13	259 AND CTG D ÖKONOMIE
	365	3	259 AND CT D SOCIOECONOMICS
	366	3	259 AND CT D MODELS, ECONOMIC
	367	75	259 AND CT D ECONOMIC ASPECT
	368	70	259 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
	369	70	259 AND CT D HEALTH ECONOMICS
	370	81	259 AND CT D COST?
	371	13	259 AND CTG D KOSTEN?
	372	26	259 AND CT D EFFICIENCY?
	373	25	259 AND CT D COST ANALYSIS
	374	101	259 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
	375	0	259 AND (GESUNDHEITSOEKONOMIE OR GESUNDHEITSÖKONOMIE)

Tabelle 61: Rechercheergebnisse – Fortsetzung

	Nr	Hits	Suchformulierung
	376	20	259 AND EFFICIENC?
	377	14	259 AND ECONOMIC EVALUATION?
	378	0	259 AND HEALTH#CARE FINANCI?
	379	33	259 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	380	4	259 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	381	48	259 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	382	13	259 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	383	1	259 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	384	34	259 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	385	2	259 AND (COST? ? MINIMI%ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	386	10	259 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	387	43	259 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
	388	8	259 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	389	0	259 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	390	2	259 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	391	1	259 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	392	0	259 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	393	7	259 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
	394	202	363 OR 364 OR 365 OR 366 OR 367 OR 368 PR 369 OR 370 OR 371 OR 372 OR 373 OR 374 OR 375 OR 376 OR 377 OR 378 OR 379 OR 380 OR 381 OR 382 OR 383 OR 384 OR 385 OR 386 OR 287 OR 388 OR 389 OR 390 OR 391 OR 392 OR 393
	395	1	259 AND CT=PHARMACOECONOMICS
	396	21	259 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
	397	22	395 OR 396
	398	202	394 OR 397
	399	2	398 AND QALY
	400	0	398 AND QUALITY ADJUSTED LIFE YEAR
	401	3	398 AND QUALITY ADJUSTED LIFE YEAR#
	402	0	398 AND QUALITÄTSADJUSTIERTE LEBENSJAHRE
	403	0	398 AND QUALITAETSADJUSTIERT## LEBENSJAHR#
	404	0	398 AND QOL
	405	36	398 AND QUALITY # LIFE
	406	3	398 AND (LEBENSQUALITÄT OR LEBENSQUALIT%T OR LEBENSQUALITAET)
	407	48	398 AND EFFICACY
	408	4	398 AND WIRKSAMKEIT
	409	56	398 AND EFFECTIVENESS
	410	2	398 AND (EFFEKTIVITÄT OR EFFEKTIVIT%T OR EFFEKTIVITAET)
	411	19	398 AND EFFICIENCY
	412	0	398 AND EFFIZIENZ
	413	35	398 AND BENEFIT
	414	8	398 AND NUTZEN
	415	122	399 OR 400 OR 401 OR 402 OR 403 OR 404 OR 405 OR 406 OR 407 OR 408 OR 409 OR 410 OR 411 OR 412 OR 413 OR 414
	416	2	259 AND CT D ETHICS
	417	0	259 AND CT D MORALS
	418	2	259 AND CT D INFORMED CONSENT

Tabelle 61: Rechercheergebnisse – Fortsetzung

	Nr	Hits	Suchformulierung
	419	0	259 AND CT=MORALITY
	420	0	259 AND CT=SOCIAL JUSTICE
	421	2	259 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
	422	2	259 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
	423	0	259 AND CT=FREEDOM
	424	0	259 AND CT=ALTRUISM
	425	0	259 AND CT=HUMAN RIGHTS
	426	8	259 AND ETHIC?
	427	0	259 AND BIOETHI?
	428	0	259 AND HUMAN RIGHT#
	429	0	259 AND PATIENT# RIGHT#
	430	2	259 AND CONSUMER?
	431	0	259 AND MORAL?
	432	0	259 AND JUSTICE
	433	0	259 AND AUTONOMY
	434	0	259 AND BENEFICIENC?
	435	0	259 AND ETHIK?
	436	1	259 AND ETHISCH
	437	0	259 AND MENSCHENRECHT#
	438	16	416 OR 417 OR 418 OR 419 OR 420 OR 421 OR 422 OR 423 OR 424 OR 425 OR 426 OR 427 OR 428 OR 429 OR 430 OR 431 OR 432 OR 433 OR 434 OR 435 OR 436 OR 437
	439	3	259 AND LAW
	440	1	259 AND RECHT
	441	2	259 AND LEGISLAT?
	442	0	259 AND JURISDICTION
	443	0	259 AND RECHTSPRECHUNG
	444	7	259 AND LEGAL?
	445	9	439 OR 440 OR 441 OR 442 OR 443 OR 444
	446	140	415 OR 438 OR 445
	447	1463	362 OR 446
	448	1463	check duplicates: unique in s=447

8.4 Ausgeschlossene Publikationen

Tabelle 62: Ausgeschlossene Publikationen

Ausgeschlossene Publikation	Publikationstyp	Ausschlussgrund
Afshari M, Larijani B, Fadayee M, Darvishzadeh F, Ghahary A, Pajouhi M, Bastanhagh MH, Baradar-Jalili R, Vassigh AR. Efficacy of topical epidermal growth factor in healing diabetic foot ulcers. Therapy 2005; 2: 759-765.	RCT	Intervention
Akita S, Akino K, Tanaka K, Anraku K, Hirano A. A basic fibroblast growth factor improves lower extremity wound healing with a porcine-derived skin substitute. J Trauma Mar 2008; 64(3): 809-815.	CCT	Indikation: diverse Ulcera
Akopian G, Nunnery SP, Piangenti J, Rankin P, Rinoie C, Lee E, Alexander M. Outcomes of conventional wound treatment in a comprehensive wound center. Am Surg Apr 2006; 72(4): 314-317.	Retrospektive Studie	Indikation: diverse Ulcera
Albert S. Cost-effective management of recalcitrant diabetic foot ulcers. Clinics in podiatric medicine and surgery 2002; 19(4): 483.	Ökonomischer Review	Studientyp
Aloe L, Tirassa P, Lambiase A. The topical application of nerve growth factor as a pharmacological tool for human corneal and skin ulcers. Pharmacol Res Apr 2008; 57(4): 253-258.	Review	Indikation: diverse Ulcera

Tabelle 62: Ausgeschlossene Publikationen – Fortsetzung

Ausgeschlossene Publikation	Publikationstyp	Ausschlussgrund
Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi JE, Cabezas AI, Orive G, Andia I. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials 2008; 84(2): 415.	Pilotstudie	Indikation: chronisch kutanes/dermales Ulcus
Anonymous. Managing foot ulcers in patients with diabetes. Drug Ther Bull 2002; 40: 11-14.	Review	Publikationstyp
Anonymous. Topical becaplermin: new preparation. A slight short-term help for some diabetic patients. Prescrire Int 2001; 10: 167-169.	Review	Publikationstyp
Bann CM, Fehnel SE, Gagnon DD. Development and validation of the Diabetic Foot Ulcer Scale-short form (DFS-SF). Pharmaco-economics 2003; 21: 1277-1290.	Substudie zu QoL	Studientyp
Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. Am J Surg Jul 1993; 166(1): 74-81.	Review	Indikation: diverse Ulcera
Bennett SP, Griffiths GD, Schor AM Leese GP, Schor SL. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. Br J Surg 2003; 90: 133-146.	Review	Publikationstyp
Bradley M, Cullum N, Nelson EA, Petticrew M, Sheldon T, Torgerson D. Systematic reviews of wound care management: (2) Dressings and topical agents used in the healing of chronic wounds. Health Technol Assess 1999; 3(17 Pt 2): 1-135.	Systematischer Review	Indikation: diverse Ulcera
Brown GL, Curtsinger L, Jurkiewicz MJ, Nahai F, Schultz G. Stimulation of healing of chronic wounds by epidermal growth factor. Plast Reconstr Surg Aug 1991; 88(2): 189-194; discussion 195-186.	Cross-over-Studie	Indikation: diverse Ulcera
Chow I, Lemos EV, Einarson TR. Management and prevention of diabetic foot ulcers and infections: a health economic review. Pharmacoeconomics 2008; 26(12): 1019.	Ökonomischer Review	Publikationstyp
Crew JR, Thuener M. Wound Healing: An endpoint for complex peripheral angioplasty. Journal of endovascular surgery : the official journal of the International Society for Endovascular Surgery 1994; 1: 88.	Ohne Kontrollgruppe	Intervention (Handsuche)
Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Are granulocyte colony-stimulating factors beneficial in treating diabetic foot infections?: A meta-analysis. Diabetes Care 2005; 28: 454-460.	Metaanalyse	Indikation
Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, de Lalla F. Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections. (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library 2009.	Systematischer Review	Indikation
Defrancesch F, Biundo J, Dabdoub W, Siddiqui F. Topical use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with diabetic foot ulcers. A randomized, double-blind, placebo-controlled Study. J Investig Med 2000; 48: 168A.	Abstract-Publikation	Publikationstyp
de Lalla F, Pellizzer G, Strazzabosco M, Martini Z, du Jardin G, Lora L, Fabris P, Benedetti P, Erle G. Randomized prospective controlled trial of recombinant granulocyte colony-stimulating factor as adjunctive therapy for limb-threatening diabetic foot infection. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(4): 1094-1098.	RCT	Indikation (Handsuche)
Dinh TL, Veves A. The efficacy of Apligraf in the treatment of diabetic foot ulcers. Plastic and reconstructive surgery 2006; 117 (7 Suppl): 152.	Unsystematischer Review	Studientyp (Handsuche)
Dissemination CfRa, Warriner RA, Driver VR. The true cost of growth factor therapy in diabetic foot ulcer care (Brief record). In: Wounds: John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK; 2006: 1465-1858.	Systematischer Review	Ohne Zusatzinformation
Dissemination CfRa. Adjunctive granulocyte colony-stimulating factor therapy for diabetic foot infections (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2004:879892649.	Systematischer Review	Indikation

Tabelle 62: Ausgeschlossene Publikationen – Fortsetzung

Ausgeschlossene Publikation	Publikationstyp	Ausschlussgrund
Dissemination CfRa, Edmonds M, Gough A, Solovera J, Standaert B. Filgrastim in the treatment of infected diabetic foot ulcers: retrospective cost analysis of a phase II randomised clinical trial. Clin Drug Investig 1999; 17: 275-286.	Systematischer Review	Indikation
Dosick SM. A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: a preliminary report. J Vasc Surg Jul 1992; 16(1): 125.	Abstract-Publikation	Indikation: diverse Ulcera
Dougherty EJ. An evidence-based model comparing the cost-effectiveness of platelet-rich plasma gel to alternative therapies for patients with nonhealing diabetic foot ulcers. Adv Skin Wound Care 2008; 21: 568-575.	Ökonomischer Review	Intervention
Driver VR, Hanft J, Fylling CP, Beriou JM, and Autologel Diabetic Foot Ulcer Study Group. A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. Ostomy Wound Manage 2006; 52(6): 68-70, 72, 74.	RCT	Intervention (Handsuche)
D'Souza A, Jaiyesimi I, Trainor L, Venuturumili P. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Administration: Adverse Events. Transfusion Medicine Reviews 2008; 22(4): 280.	Publikation zu unerwünschten Ereignissen	Indikation: diverse Ulcera
Edmonds M, Gough A, Solovera J, Standaert B. Filgrastim in the treatment of infected diabetic foot ulcers – retrospective cost analysis of a phase II randomised clinical trial. Clin Drug Invest 1999; 17: 275-286.	RCT	Indikation (Handsuche)
Embil JM. Becaplermin (Regranex Gel 0.01%): Recombinant platelet-derived growth factor (rh-PDGF-BB) for healing diabetic foot ulcers. Today's Therapeutic Trends 2000; 18(2): 131-148.	Unsystematischer Review	Studientyp (Handsuche)
Falanga V, Eaglstein WH, Bucalo B, Katz MH, Harris B, Carson P. Topical use of human recombinant epidermal growth factor (h-EGF) in venous ulcers. J Dermatol Surg Oncol Jul 1992; 18(7): 604-606.	RCT	Indikation: chronisches Beinulcus, Ulcus cruris venosum, chronisch venöse Insuffizienz
Fernández-Montequín JI, Infante-Cristiá E, Valenzuela-Silva C, Franco-Pérez N, Savigne-Gutierrez W, Artaza-Sanz H, Morejón-Vega L, González-Benavides C, Eliseo-Musenden O, García-Iglesias E, Berlanga-Acosta J, Silva-Rodríguez R, Betancourt BY, López-Saura PA for the Cuban Citoprot-P Study Group. Intralesional injections of Citoprot-P (recombinant human epidermal growth factor) in advanced diabetic foot ulcers with risk of amputation. Int Wound J 2007; 4: 333-343.	RCT	Intervention
Fivenson D and Scherschun L. Clinical and economic impact of Apligraf® for the treatment of nonhealing venous leg ulcers. Int J Dermatol 2003; 42: 960-965.	Ökonomischer Review	Indikation
Fu X, Shen Z, Chen Y, et al. Recombinant bovine basic fibroblast growth factor accelerates wound healing in patients with burns, donor sites and chronic dermal ulcers. Chin Med J (Engl) Apr 2000; 113(4): 367-371.	Fall-Kontrollstudie	Indikation: chronisch kutanes/dermales Ulcus
Fu X, Shen Z, Guo Z, Zhang M, Sheng Z. Healing of chronic cutaneous wounds by topical treatment with basic fibroblast growth factor. Chin Med J (Engl) Mar 2002; 115(3): 331-335.	Cross-over-Studie	Indikation: diverse Ulcera
Fylling C, Keyser J, Leahy J, Poucher R. A multi-center study of diabetic wound healing in comprehensive wound management programs using autologous topical growth factor therapy. Diabetologia 1991; 34 (Suppl. 2): A160.	Abstract-Publikation	Publikationstyp
Fylling C, Mckeown P. Cost and healing efficacy of treating diabetic foot ulcers in a wound management program with growth factor therapy. Diabetologia 1990; 33 (Suppl.): A169.	Ökonomischer Review	Publikationstyp
Fylling CP, McKeown PC. Cost and healing efficacy of treating diabetic foot ulcers in a comprehensive wound management program with growth factor therapy. Diabetes 1990; 39 (Suppl. 1) 18A.	Ökonomischer Review	Publikationstyp

Tabelle 62: Ausgeschlossene Publikationen – Fortsetzung

Ausgeschlossene Publikation	Publikationstyp	Ausschlussgrund
Ganio C, Tenewitz FE, Wilson RC, Moyles BG. The treatment of chronic nonhealing wounds using autologous platelet-derived growth factors. J Foot Ankle Surg May-Jun 1993; 32(3): 263-268.	Fallserie	Indikation: diverse Ulcera
Gillam AJ, Da Camara CC. Treatment of wounds with procuren. Ann Pharmacother Oct 1993; 27(10): 1201-1203.	Review	Indikation: diverse Ulcera
Glover JL. A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: a preliminary report. Anonymous. Anonymous. UNITED STATES: Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardio-vascular Surgery, North American Chapter 1992; 16(1): 124.	Abstract-Publikation	Indikation: diverse Ulcera
Glover JL, Weingarten MS, Buchbinder DS, Poucher RL, Deitrick GA, 3rd, Fylling CP. A 4-year outcome-based retrospective study of wound healing and limb salvage in patients with chronic wounds. Adv Wound Care Jan-Feb 1997; 10(1): 33-38.	Retrospektive Studie	Indikation: diverse Ulcera
Gough A, Clapperton M, Rolando N, Foster AVM, Philpott-Howard J, Edmonds ME. Early report: randomised placebo-controlled trial of granulocyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection. Br J Pod 1998; 53-58.	RCT	Indikation (Handsuche)
Gough A, Clapperton M, Rolando N, Foster AV, Philpott-Howard J, Edmonds ME. Randomised placebo-controlled trial of granu-locyte-colony stimulating factor in diabetic foot infection. Lancet 1997; 350: 855-859.	RCT	Intervention
Groves RW, Schmidt-Lucke JA. Recombinant human GM-CSF in the treatment of poorly healing wounds. Adv Skin Wound Care May-Jun 2000; 13(3 Pt 1): 107-112.	Review	Indikation: diverse Ulcera
Guzman-Gardearzabal E, Leyva-Bohorquez G, Salas-Colin S, Paz-Janeiro JL, Varado-Ruiz R, Garcia-Salazar R. Treatment of chronic ulcers in the lower extremities with topical becaplermin gel .01 %: a multicenter open-label study. Adv Ther 2000; 17: 184-189.	CCT	Studientyp
Hanft JR, Pollak RA, Barbul A, van Gils C, Kwon S, Gray SM, Lynch CJ, Semba CP, Breen TJ. Phase I trial on the safety of topical rhVEGF on chronic neuropathic diabetic foot ulcers. J Wound Care 2008; 17: 30-2, 4-7.	Phase-I-Studie, RCT	Studientyp
Hardwicke J, Schmaljohann D, Boyce D, Thomas D. Epidermal growth factor therapy and wound healing – past, present and future perspectives. Surgeon Jun 2008; 6(3): 172-177.	RCT	Indikation: diverse Ulcera
Hill DP, Cooper DM, Robson MC. Serum-albumin is a poor prognostic factor for pressure ulcer healing in controlled clinical-trials. WOUNDS 1994; 6(5): 174-178.	Retrospektive Analyse	Indikation: Dekubital-, Druckulcus
Hinchliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J et al. A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2008; 24 Suppl 1: S119-144.	Systematischer Review zu CCT	Publikationstyp
Hirshberg J, Coleman J, Marchant B, Rees RS. TGF-beta3 in the treatment of pressure ulcers: a preliminary report. Adv Skin Wound Care Mar-Apr 2001; 14(2): 91-95.	RCT	Indikation: Dekubital-, Druckulcus
Holloway G, Steed D, DeMarco M, Masmuto T, Moosa H, Webster M, and et al. A randomized controlled dose response trial of activated platelet supernatant, topical CT-102 in chronic, non-healing diabetic wounds. Wounds 1993; 5: 198-206.	RCT	Indikation (Handsuche)
Hong JP, Jung HD, Kim YW. Recombinant human epidermal growth factor (EGF) to enhance healing for diabetic foot ulcers. Ann Plast Surg 2006; 56: 394-8; discussion 9-400.	Cross-over-Studie	Studientyp
Huang P, Li S, Han M, Xiao Z, Yang R, Han ZC. Autologous transplantation of granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood mononuclear cells improves critical limb ischemia in diabetes. Diabetes Care 2005; 28(9): 2155.	RCT	Indikation (Handsuche)

Tabelle 62: Ausgeschlossene Publikationen – Fortsetzung

Ausgeschlossene Publikation	Publikationstyp	Ausschlussgrund
Ichioka S, Ohura N, Nakatsuka T. The positive experience of using a growth factor product on deep wounds with exposed bone. J Wound Care Mar 2005; 14(3): 105-109.	Fallserie	Indikation: diverse Ulcera
Kakagia DD, Kazakos KJ, Xarchas KC, Karanikas M, Georgiadis GS, Tripsiannis G, Manolas C. Synergistic action of protease-modulating matrix and autologous growth factors in healing of diabetic foot ulcers. A prospective randomized trial. J Diabetes Complications 2007; 21: 387-391.	RCT	Intervention
Kallianinen LK, Hirshberg J, Marchant B, Rees RS. Role of platelet-derived growth factor as an adjunct to surgery in the management of pressure ulcers. Plast Reconstr Surg Nov 2000; 106(6): 1243-1248.	RCT	Indikation: Dekubital-, Druckulcus
Kaltenthaler E, Morrell CJ, Booth A, Akehurst RL. The prevention and treatment of diabetic foot ulcers: A review of clinical effectiveness studies. J Clin Effect 1998; 3: 99-104.	Review	Publikationstyp
Kastenbauer T, Hornlein B, Sokol G, Irsigler K. Evaluation of granulocyte-colony stimulating factor (Filgrastim) in infected diabetic foot ulcers. Diabetologia 2003; 46: 27-30.	RCT	Intervention
Kawamura A, Horie T, Tsuda I, Ikeda A, Egawa H, Imamura E, J. Iida, Sakata H, Tamaki T,Kukita K, Meguro J, Yonekawa M, Kasai M. Prevention of limb amputation in patients with limbs ulcers by autologous peripheral blood mononuclear cell implantation. Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy 2005; 9(1): 59.	Ohne Kontrollgruppe	Indikation (Handsuche)
Khan MN, Davies CG. Advances in the management of leg ulcers – the potential role of growth factors. Int Wound J Jun 2006; 3(2): 113-120.	RCT	Indikation: chronisches Beinulcus, Ulcus cruris venosum, chronisch venöse Insuffizienz
Kiritsy CP, Lynch AB, Lynch SE. Role of growth factors in cutaneous wound healing: a review. Crit Rev Oral Biol Med 1993; 4(5): 729-760.	Review	Indikation: diverse Ulcera
Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumerth S, Butler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. Surg Gynecol Obstet Jan 1990; 170(1): 56-60.	RCT	Indikation: chronisch kutanes/dermales Ulcus
Krishnamoorthy L, Harding K, Griffiths D, Moore K, Leaper D, Poskitt K, Sibbald RG, Brassard A, Dolynchuk K, Adams J, Whyman M. The clinical and histological effects of Dermagraft in the healing of chronic venous leg ulcers. Phlebology 2003; 18(1): 12-22.	RCT	Indikation: chronisches Beinulcus, Ulcus cruris venosum, chronisch venöse Insuffizienz
Krupski WC, Reilly LM, Perez S, Moss KM, Crombleholme PA, Rapp JH. A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: a preliminary report. J Vasc Surg Oct 1991; 14(4): 526-532; discussion 532-526.	RCT	Indikation: chronisch kutanes/dermales Ulcus
Landi F, Aloe L, Russo A, et al. Topical treatment of pressure ulcers with nerve growth factor: a randomized clinical trial. Ann Intern Med Oct 21 2003; 139(8): 635-641.	RCT	Indikation: Dekubital-, Druckulcus
Langer A, Rogowski W. Systematic review of economic evaluations of human cell-derived wound care products for the treatment of venous leg and diabetic foot ulcers. BMC Health Serv Res 2009; 10; 9: 115.	Ökonomischer Review	Studientyp (Handsuche)
Loss LE, Deitrick GA, 3rd, Duff RG. A prospective randomized trial of autologous platelet-derived wound healing factors for treatment of chronic nonhealing wounds: a preliminary report. J Vasc Surg Jul 1992; 16(1): 125-126; author reply 126-128.	Abstract-Publikation	Indikation: diverse Ulcera

Tabelle 62: Ausgeschlossene Publikationen – Fortsetzung

Ausgeschlossene Publikation	Publikationstyp	Ausschlussgrund
Lyon KC. The case for evidence in wound care: investigating advanced treatment modalities in healing chronic diabetic lower extremity wounds. J Wound Ostomy Continence Nurs 2008; 35: 585-590.	Retrospektive Analyse	Studientyp
Mandracchia VJ, Sanders SM, Frerichs JA. The use of becaplermin (rhPDGF-BB) gel for chronic nonhealing ulcers. A retrospective analysis. Clin Podiatr Med Surg Jan 2001; 18(1): 189-209, viii.	Retrospektive Analyse	Indikation: diverse Ulcera
Margolis DJ, Bartus C, Hoffstad O, Malay S, Berlin JA. Effectiveness of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. Wound Repair Regen 2005; 13: 531-536.	Retrospektive Analyse	Studientyp
Margolis DJ, Crombleholme T, Herlyn M. Clinical protocol: Phase I trial to evaluate the safety of H5.020CMV.PDGF-B for the treatment of a diabetic insensate foot ulcer. Wound Repair Regen 2000; 8:480-493.	Protokoll zu Phase-I-Studie	Publikationstyp
Margolis MA, Kantor J, Berlin JA. Healing of Diabetic Neuropathic Foot Ulcers Receiving Standard Treatment – A meta-analysis. Diabetes Care 1999; 22: 692-695.	Metaanalyse verschiedener Interventionen	Studientyp (Handsuche)
Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. Diabetes Care 2001; 24: 483-488.	Retrospektive Analyse	Studientyp (Handsuche)
Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Risk Factors for Delayed Healing of Neuropathic Diabetic Foot Ulcers. Arch Dermatol 2000; 136: 1531-1535.	Metaanalyse	Intervention (Handsuche)
Marques da Costa R, Jesus FM, Aniceto C, Mendes M. Double-blind randomized placebo-controlled trial of the use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in chronic leg ulcers. Am J Surg Mar 1997; 173(3): 165-168.	RCT	Indikation: chronisches Beinulcus, Ulcus cruris venosum, chronisch venöse Insuffizienz
Marques da Costa R, Ribeiro Jesus FM, Aniceto C, Mendes M. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with chronic venous leg ulcers. Wound Repair Regen Jan-Feb 1999; 7(1): 17-25.	RCT	Indikation: chronisches Beinulcus, Ulcus cruris venosum, chronisch venöse Insuffizienz
Marston WA. Dermagraft, a bioengineered human dermal equivalent for the treatment of chronic nonhealing diabetic foot ulcer. Expert Rev Medical Devices 2004; 1(1): 21-31.	Unsystematischer Review	Studientyp (Handsuche)
MartÆ X, Linares P, Bonell A, Acosta M, Llort C, Lapiedra O. Growth factors used in healing venous ulcers. Chirurgia 2008; 21(1): 17.	Unklar	Nicht beschaffbar
Mason J, O'Keeffe C, Hutchinson A et al. A systematic review of foot ulcer in patients with Type 2 diabetes mellitus. II: treatment. Diabet Med 1999; 16: 889-909.	Systematischer Review	Ohne Zusatzinformation
Masucci G. New clinical applications of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Med Oncol Sep 1996; 13(3): 149-154.	Review	Indikation: diverse Ulcera
Mazzucco L, Medici D, Serra M, Panizza R, Rivara G, Orecchia C, Libener R, Cattana E, Levis A, Betta PG, Borzini P. The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. Transfusion Jul 2004; 44(7): 1013-1018.	Retrospektive Pilotstudie	Indikation: diverse Ulcera
Meyeringold W. Wound therapy – growth-factors as agents to promote healing. Trends in biotechnology 1993; 11 (9): 387.	Review	Indikation: diverse Ulcera
Mohan VK. Recombinant human epidermal growth factor (REGEN-D 150): effect on healing of diabetic foot ulcers. Diabetes research and clinical practice 2007; 78(3): 405.	Ohne Kontrollgruppe	Studientyp (Handsuche)
Mustoe TA, Cutler NR, Allman RM, Goode PS, Deuel TF, Prause JA, Bear M, Serdar CM, Pierce GF. A phase II study to evaluate recombinant platelet-derived growth factor-BB in the treatment of stage 3 and 4 pressure ulcers. Arch Surg Feb 1994; 129(2): 213-219.	Phase II; RCT	Indikation: Dekubital-, Druckulcus

Tabelle 62: Ausgeschlossene Publikationen – Fortsetzung

Ausgeschlossene Publikation	Publikationstyp	Ausschlussgrund
Nelson EA, O'Meara S, Craig D et al. A series of systematic reviews to inform a decision analysis for sampling and treating infected diabetic foot ulcers. Health Technol Assess 2006; 10:iii-iv, ix-x, 1-221.	Systematischer Review	Indikation
Nelson EA, O'Meara S, Golder S, Dalton J, Craig D, Iglesias C, and DASIDU Steering Group. Systematic review of antimicrobial treatments for diabetic foot ulcers. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association 2006; 23:348.	Systematischer Review zu RCT/CCT	Publikationstyp
Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, Diehm C, Vison A, Capogrossi MC, Ferreira-Maldent N, Gallino A, Wyatt MG, Wijesinghe LD, Fusari M, Stephan D, Emmerich J, Pompilio G, Vermassen F, Pham E, Grek V, Coleman M, Meyer F, an TALISMAN 201 investigators. Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. Mol Ther May 2008; 16(5): 972-978.	RCT	Indikation: chronisches Beinulcus, Ulcus cruris venosum, chronisch venöse Insuffizienz
O'Donnell TF, Jr., Lau J. A systematic review of randomized controlled trials of wound dressings for chronic venous ulcer. J Vasc Surg Nov 2006; 44(5): 1118-1125.	Systematischer Review	Indikation: chronisches Beinulcus, Ulcus cruris venosum, chronisch venöse Insuffizienz
Omar AA, Mavor AID, Jones AM, Homer-Vanniasinkam S. Treatment of venous leg ulcers with Dermagraft((R)). European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2004; 27 (N6): 666.	RCT	Indikation (Handsuche)
O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. Health Technol Assess 2000; 4(21): 1-237.	Systematischer Review zu RCT/CCT	Indikation: diverse Ulcera
Parish L, Routh H, Parish J. Diabetic foot ulcers: A randomized multicenter study comparing a moisture-controlling dressing with a topical growth factor. Journal of the American Academy of Dermatology 2009; 60: 202. (Abstract)	Abstract-Publikation	Publikationstyp
Payne WG, Ochs DE, Meltzer DD, et al. Long-term outcome study of growth factor-treated pressure ulcers. Am J Surg Jan 2001; 181(1): 81-86.	Retrospektive Studie	Indikation: Dekubital-, Druckulcus
Perry BH, Sampson AR, Schwab BH, Karim MR, Smiell JM. A meta-analytic approach to an integrated summary of efficacy: a case study of becaplermin gel. Control Clin Trials 2002; 23: 389-408.	Metaanalyse	Publikationstyp
Piascik P. Use of Regranex gel for diabetic foot ulcers. J Am Pharm Assoc (Wash) 1998; 38: 628-630.	Review	Studientyp
Pierce GF, Tarpley JE, Allman RM, Goode PS, Serdar MC, Morris B, Mustoe TA, Vande Berg J. Tissue repair processes in healing chronic pressure ulcers treated with recombinant platelet-derived growth factor BB. Am J Pathol Dec 1994; 145(6): 1399-1410.	Sekundärpublikation zu RCT	Indikation: Dekubital-, Druckulcus
Ping Y, Zang XH, Zha ZG, Wu H, Lin HS, Tan WC. Promoting effect of fibroblast growth factor biological protein sponge on repair of traumatic ulcer. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation 2005; 9(46): 162.	Ökonomischer Review	Indikation: diverse Ulcera
Poucher RL. A four-year multicenter retrospective study of topical multiple growth factor therapy for treatment of chronic wounds in diabetic patients. In: Diabetes 1995; 73A.	Retrospektive Analyse	Publikationstyp
Powell RJ, Simons M, Mendelsohn FO, Daniel G, Henry TD, Koga M, Morishita R, Annex BH. Results of a double-blind, placebo-controlled study to assess the safety of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid to improve limb perfusion in patients with critical limb ischemia. Circulation 2008; 118(1): 58-65.	RCT	Indikation (Handsuche)
Puolakkainen PA, Twardzik DR, Ranchalis JE, Pankey SC, Reed MJ, Gombotz WR. The enhancement in wound healing by transforming growth factor beta 1 (TGF beta 1) depends on the topical delivery system. J Surg Res 1995; 58(3): 321-329.	Tierexperimentelle Studie	Studientyp (Handsuche)

Tabelle 62: Ausgeschlossene Publikationen – Fortsetzung

Ausgeschlossene Publikation	Publikationstyp	Ausschlussgrund
Rabe E, Marshall M, Marshall M, Schimmelpfennig L, Gerlach H, Stocker M, Gallenkemper G, Hermanns HJ, Jünger M, Noppeney T, Wienert V, Stenger D, Blazek V, Breu FX, Ehresmann U, Hertel T, Kahle B, Kluess H, Pannier F, Schwahn-Schreiber C, Stege H, Waldermann F, Hartmann K, Proebstle T, Stenger D. Guidelines* for diagnosis and therapy of venous ulcers (version 8 2008) – ICD10: 183.0 (without inflammation) and 183.2 (with inflammation). Phlebologie 2008; 37(6): 308-329.	Leitlinie	Indikation: chronisches Beinulcus, Ulcus cruris venosum, chronisch venöse Insuffizienz
Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, Wu W, Anderson PJ, Rochon PA. Treatment of pressure ulcers: a systematic review. JAMA Dec 10 2008; 300(22): 2647-2662.	RCT	Indikation: Dekubital-, Druckulcus
Rees RS, Robson MC, Smiell JM, Perry BH. Becaplermin gel in the treatment of pressure ulcers: a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled study. Wound Repair Regen May-Jun 1999; 7(3): 141-147.	RCT	Indikation: Dekubital-, Druckulcus
Reutter H, Bort S, Jung MF, et al. Fragliche Wirksamkeit autologer thrombozytärer Wachstumsfaktoren (PDWHF) in der Behandlung venöser Beinulzer. Questionable effectiveness of autologous platelet growth factors (PDWHF) in treatment of venous ulcers of the leg. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete 1999; 50(12): 859.	Unklar	Nicht beschaffbar
Rivellini C, Mastromarino A, Rughetti A, Dell'Orso L, Masturzo M, Ventura M. The effectiveness of platelet gel in neoangiogenesis and tissue regeneration in "vascular" patients presenting trophic lesions resistant to local treatment. Ital J Vasc Endovasc Surg 2004; 11(4): 155-161.	CCT	Indikation: diverse Ulcera
Robson MC. Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. Surg Clin North Am 1997; 77(3): 637-650.	Artikel	Indikation (Handsuche)
Robson MC, Hanft J, Garner W, et al. Healing of chronic venous ulcers is not enhanced by the addition of topical repifermin (KGF-2) to standardized care. J Appl Res 2004; 4(2): 302-311.	RCT	Indikation: chronisches Beinulcus, Ulcus cruris venosum, chronisch venöse Insuffizienz
Robson MC, Hill DP, Smith PD, Wang X, Meyer-Siegler K, Ko F, Van de Berg JS, Payne WG, Ochs D, Robson LE. Sequential cytokine therapy for pressure ulcers: clinical and mechanistic response. Ann Surg Apr 2000; 231(4): 600-611.	RCT	Indikation: Dekubital-, Druckulcus
Robson MC, Maggi SP, Smith PD, Wassermann RJ, Mosiello GC, Hill DP, Cooper DM. Original articles: ease of wound closure as an endpoint of treatment efficacy. Wound Repair Regen Mar-Apr 1999; 7(2): 90-96.	RCT	Indikation: Dekubital-, Druckulcus
Robson MC, Phillips LG, Lawrence WT, Bishop JB, Youngerman JS, Hayward PG, Broemeling LD, Heggers JP. The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores. Ann Surg Oct 1992; 216(4): 401-406; discussion 406-408.	RCT	Indikation: Dekubital-, Druckulcus
Robson MC, Phillips LG, Thomason A, Altrock BW, Pence PC, Heggers JP, Johnston AF, McHugh TP, Anthony MS, Robson LE. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB for the treatment of chronic pressure ulcers. Ann Plast Surg Sep 1992; 29(3): 193-201.	RCT	Indikation: Dekubital-, Druckulcus
Robson MC, Phillips LG, Thomason A, Robson LE, Pierce GF. Platelet-derived growth factor BB for the treatment of chronic pressure ulcers. Lancet Jan 4 1992; 339(8784): 23-25.	RCT	Indikation: Dekubital-, Druckulcus
Robson MC, Phillips TJ, Falanga V, Odenheimer DJ, Parish LC, Jensen JL, Steed DL. Randomized trial of topically applied repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers. Wound Repair Regen Sep-Oct 2001; 9(5): 347-352.	RCT	Indikation: chronisches Beinulcus, Ulcus cruris venosum, chronisch venöse Insuffizienz
Shen JT, Falanga V. Innovative therapies in wound healing. Journal of cutaneous medicine and surgery 2003; 7 (3): 217.	Unsystematischer Review	Studientyp (Handsuche)

Tabelle 62: Ausgeschlossene Publikationen – Fortsetzung

Ausgeschlossene Publikation	Publikationstyp	Ausschlussgrund
Shen J, Falanga V. Bioengineered skin and treatment of wounds: Use of an epidermal-dermal construct (»Apligraf«). Today's Therapeutic Trends 1999; 17(3):197.	Unsystematischer Review	Studientyp (Handsuche)
Simka M, Majewski E. The social and economic burden of venous leg ulcers: focus on the role of micronized purified flavonoid fraction adjuvant therapy. Am J Clin Dermatol 2003; 4(8): 573-581.	Ökonomischer Review	Indikation: chronisches Beinulcus, Ulcus cruris venosum, chronisch venöse Insuffizienz
Smiell JM. Clinical safety of becaplermin (rhPDGF-BB) gel. Am J Surg 1998; 176: 68S-73S.	Review	Publikationstyp
Stacey MC, Mata SD, Trengove NJ, Mather CA. Randomised double-blind placebo controlled trial of topical autologous platelet lysate in venous ulcer healing. Eur J Vasc Endovasc Surg Sep 2000; 20(3): 296-301.	RCT	Indikation: chronisches Beinulcus, Ulcus cruris venosum, chronisch venöse Insuffizienz
Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Impediments to wound healing. Am J Surg 1998; 176(2A Suppl): 39S-47S.	Artikel	Indikation: (Handsuche)
Steed DL, Goslen JB, Holloway GA, Malone JM, Bunt TJ, Webster MW. Randomized prospective double-blind trial in healing chronic diabetic foot ulcers. CT-102 activated platelet supernatant, topical versus placebo. Diabetes Care 1992; 15: 1598-1604.	RCT	Intervention
Steed DL, Ricotta JJ, Prendergast JJ, Kaplan RJ, Webster MW, McGill JB, Schwartz SL. Promotion and acceleration of diabetic ulcer healing by arginine-glycine-aspartic acid (RGD) peptide matrix. RGD Study Group. Diabetes Care 1995; 18(1): 39-46.	RCT	Intervention (Handsuche)
Temple ME, Nahata MC. Pharmacotherapy of lower limb diabetic ulcers. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 822-828.	Systematischer Review	Publikationstyp
Veves A, Falanga V, Armstrong DG, Sabolinski ML. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial. Diabetes Care 2001; 24(2): 290-295.	RCT	Dauer (Handsuche)
Viswanathan V, Mahesh U, Jayaraman M, Shina K, Ramachandram A. Beneficial role of granulocyte colony stimulating factor in foot infection in diabetic patients. J Assoc Physicians India 2003; 51: 90-91.	RCT	Indikation: (Handsuche)
Weed B, Davis MDP, Felty CL, Liedl DA, Pineda AA, Moore SB, Rooke TW. Autologous platelet lysate product versus placebo in patients with chronic leg ulcerations: A pilot study using a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Wounds. 2004; 16(9): 273-282.	RCT	Indikation: chronisches Beinulcus, Ulcus cruris venosum, chronisch venöse Insuffizienz
Wheeler G, Brodie GN. GM-CSF and wound healing. Med J Aust 1998; 168:580.	Brief	Publikationstyp
Wieman TJ. Clinical efficacy of becaplermin (rhPDGF-BB) gel. Becaplermin Gel Studies Group. Am J Surg 1998; 176: 74S-9S.	Kombinierte Analyse zu 4 RCT	Publikationstyp
Wieman TJ. Efficacy and safety of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic venous ulcers: A pilot study. Wounds 2003; 15(8): 257-264.	RCT, Pilotstudie	Indikation: chronisches Beinulcus, Ulcus cruris venosum, chron. venöse Insuffizienz
Yao C, Yao P, Wu H, Zha Z. Acceleration of wound healing in traumatic ulcers by absorbable collagen sponge containing recombinant basic fibroblast growth factor. Biomed Mater. Mar 2006; 1(1): 33-37.	RCT	Indikation: chronisches Trauma-Ulcus
Yönem A, Cakir B, Güler S, Azal Ö, Corakci A. Effects of granulocyte-colony stimulating factor in the treatment of diabetic foot infection. Diabetes Obes Metab 2001; 3: 332-7.	RCT	Studientyp
Zaulyanov L, Kirsner RS. A review of a bi-layered living cell treatment (Apligraf) in the treatment of venous leg ulcers and diabetic foot ulcers. Clinical interventions in aging 2007; 2(1): 93-98.	Unsystematischer Review	Studientyp (Handsuche)

8.5 Extraktionsbögen RCT

		Quellenangabe in Publikation (Seite, Spalte, Absatz)
Studientyp (bew.)	RCT	
Evidenzniveau (bew.)	1	
Quelle	Bhansali A, Venkatesh S, Dutta P, Dhillon MS, Das S, Agrawal A. Which is the better option: recombinant human PDGF-BB 0.01 % gel or standard wound care, in diabetic neuropathic large plantar ulcers off-loaded by a customized contact cast? Diabetes Res Clin Pract 2009; 83 (1): e13-e16.	
Rekrutierungszeitraum	n. g.	
Fragestellung/Zielsetzung	Wirksamkeit von 0,01 % rh-PDGF-BB-Gel im Vergleich zur SWV bei Patienten mit neuropathischen großen plantaren Ulcera	Abstract
Setting	n. g.	
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein: • Alter > 20 Jahre • Diabetes Mellitus Typ 1 oder 2 • ≥ 1 neuropathisches plantares Ulcus ≥ Wagner Stadium II ohne Osteomyelitis, nachgewiesen durch Röntgenuntersuchung • Neuropathie bewertet durch DNS-Score, DNE-Score und VPT • Adäquate arterielle Durchblutung (ABPI > 0,9) Aus : • n. g.	S. 14, Sp. 1, Abs. 2
Anzahl Gruppen	2	S. 14, Sp. 1, Abs. 3
Intervention	Tägliche topische Applikation von 0,01 % rh-PDGF-BB-Gel (Plermin, Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Hyderabad, Indien), Verbinden und TCC	S. 14, Sp. 1, Abs. 1 S. 14, Sp. 1, Abs. 3
Kontrolle	SWV definiert als Verbinden mit kochsalzhaltigem feuchten Verbandmull und TCC	S. 14, Sp. 1, Abs. 1 S. 14, Sp. 1, Abs. 3
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	n. g.	
Design	Prospektive, randomisierte, unverblindete Studie	S. 14, Sp. 1, Abs. 2 S. 14, Sp. 1, Abs. 3
Zahl der Zentren	1 (Nordindien)	S. 14, Sp. 1, Abs. 2
Details, falls > 1		S. 14, Sp. 1, Abs. 2
Randomisierung	Randomisierung nur als Begriff genannt aber nicht näher beschrieben	S. 14, Sp. 1, Abs. 3
Concealment	n. g.	
Verblindung	Unverblindet	
Studiendauer gesamt	20 Wochen	S. 14, Sp. 1, Abs. 3
Primäre Endpunkte	n. g.	
Sekundäre Endpunkte	• Inzidenz vollständiger Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Prozentuale Ulcusreduktion Vierzehntägige Untersuchung der Probanden, monatliche Berechnung der Ulcusfläche	S. 14, Sp. 1, Abs. 3 S. 14, Sp. 1, Abs. 4
Subgruppenanalysen	n. g.	
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	n. g.	
Statistische Methodik	• Chi-Quadrat-Test für den Zusammenhang kategorialer Variablen • Mann-Whitney U-Test für den Zusammenhang quantitativer Variablen • Spearman's Rangkorrelation für den Zusammenhang quantitativer Variablen • Monatliche % Wundheilung durch geometrisches Mittel beschrieben • Signifikanzniveau bei 0,05 • ITT nicht angegeben	S. 14, Sp. 1, Abs. 5 ff.

Bhansali 2009 – Fortsetzung

Anzahl gescreenter Patienten	n. g.	
Run-in-Phase	n. g.	
Anzahl randomisierter Patienten	N = 20, rh-PDGF-BB N = 10, SWV N = 10	S. 14, Sp. 1, Abs. 3
Anzahl ausgewerteter Patienten	N = 20, rh-PDGF-BB N = 10, SWV N = 10	S. 14, Sp. 2, Abs. 2
Studienabbrüche	Keine	S. 14, Sp. 2, Abs. 2
Patientenfluss	Transparent	
Vergleichbarkeit der Gruppen	Nach Aussage der Autoren gegeben, Unterschiede im Wissen zur Fußpflege (keine Kenntnisse: SWV-Gruppe N = 8, rh-PDF-BB N = 3, Kenntnisse: SWV-Gruppe N = 2, rh-PDF-BB N = 6)	S. 14, Sp. 2, Abs. 2, Tab. 1
Ergebnisse zur Wirksamkeit	• Inzidenz vollständiger Wundheilung in beiden Gruppen gleich hoch • Durchschnittliche Heilungsdauer rh-PDGF-BB 50,10 ± 23,38 Tage, SWV 86,10 ± 30,71 Tage, Reduktion der Dauer bis zur vollständigen Wundheilung von 41,8 %, p = 0,02 • % Ulcusreduktion nach 30 Tagen: rh-PDGF-BB 60,05 %, SWV 33,68 %, p = 0,01 • % Ulcusreduktion zwischen 30 bis 60 Tagen: rh-PDGF-BB 83,15 %, SWV 52,20 %, p = 0,05 • % Ulcusreduktion zwischen 60 bis 90 Tagen: rh-PDGF-BB 100 %, SWV 69,61 %, p = 0,30 • % Ulcusreduktion zwischen 90 bis 120 Tagen: SWV 93,98 % • % Ulcusreduktion zwischen 120 bis 150 Tagen: SWV 100 % • Kein Einfluss des Faktors Ulcusfläche auf die %-Heilungsrate	S. 14, Sp. 2, Abs. 3, Tab. 3
Ergebnisse zu UE	Kein Auftreten von UE Ein Patient aus der Interventionsgruppe hatte ein Ulcusrezidiv.	S. 16, Sp. 1, Abs. 2 S. 14, Sp. 2, Abs. 4
Schlussfolgerung der Autoren	Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass die kurzzeitige Anwendung von rh-PDGF-BB-Gel bei Patienten mit diabetischen, neuropathischen, großen plantaren Ulcera und TCC die Dauer bis zur vollständigen Wundheilung im Vergleich zu SWV erheblich verkürzt.	S. 16, Sp. 1, Abs. 3
Kommentar/Bemerkung	• Keine Fallzahlplanung • Keine Angabe ob ITT oder Per-Protokoll-Analyse • Keine Verblindung • Keine detaillierten Angaben zur SWV • Aussagen zu UE beziehen sich nur auf die Studienmedikation	

ABPI = Knöchel-Brachial-Druckindex, engl.: Ankle brachial pressure index. DNE = Untersuchung der diabetischen Nervenschädigung, engl.: Diabetic neuropathy examination. DNS = Diabetic neuropathy symptom. ITT = Intention-to-treat. n. g. = Nicht genannt. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. rh-PDGF-BB = Rekombinanter humaner thrombozytärer Wachstumsfaktor-BB, engl.: Recombinant human platelet-derived growth factor-BB. SWV = Standardwundversorgung. TCC = Vollkontaktgips. UE = Unerwünschtes Ereignis. VPT = Schwelle der Vibrationsempfindung, engl.: Vibration perception threshold.

		Quellenangabe in Publikation (Seite, Spalte, Absatz)
Studientyp (bew.)	RCT	
Evidenzniveau (bew.)	1	
Quelle	d'Hemecourt PA, Smiell JA, Karim MR. Sodium Carboxymethylcellulose Aqueous-Based Gel vs. Becaplermin Gel in Patients with Nonhealing Lower Extremity Diabetic Ulcers. Wounds 1998; 10(3): 69-75.	
Rekrutierungszeitraum	n. g.	
Fragestellung/ Zielsetzung	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von NaCMC-Gel in Kombination mit standardisierter Wundbehandlung mit guter Wundbehandlung allein, sowie mit standardisierter Wundbehandlung in Kombination mit Becaplermin-Gel, bei der Behandlung von Patienten mit chronischem, diabetischem Ulcus an der unteren Extremität	S. 69 Abstract
Setting	Ambulant	
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein: • Patienten mit chronischem (≥ 8 Wochen), nicht heilenden, über alle Hautschichten vorhandenen, diabetischen Ulcus an der unteren Extremität (Stufe III oder IV nach IAET • Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 • Alter ≥ 19 • Ulcusgröße nach Debridement ≥ 1 cm² und ≤ 10 cm² • TcPO2 an betroffener Extremität ≥ 30 mmHg Aus: • Wundregion betroffen von Osteomyelitis • > 3 Ulcera bei Studienbeginn • Ulcus entstanden durch andere Ursachen als Diabetes (z. B. elektrischer, chemischer oder Strahleninsult) • Krebserkrankung • Zusätzliche Therapien mit bekannter Auswirkung auf Wundheilung (Kortikosteroide, Chemotherapie, Immunsuppressiva • Schwangere oder stillende Frauen, Frauen im gebärfähigen Alter ohne angemessene Verhütungspraxis	S. 70, Sp. 2, Abs. 3 S. 71, Sp. 1, Abs. 1
Anzahl Gruppen	3	
Intervention	**Intervention 1:** • SWV: chirurgisches Debridement ggf. während Studienverlauf, zweimal täglich Wechsel von feuchten kochsalzhaltigen Verbänden, Ruhigstellung und Schonung der betroffenen Extremität, bei Auftreten systematische Kontrolle von Infektionen • Morgendliche Applikation einer dünnen Schicht natrium- und carboxymethylcellulosehaltiges wässriges (NaCMC) Gel **Intervention 2:** • SWV • Morgendliche Applikation einer dünnen Schicht Becaplermin-Gel 100 µg/g (Regranex® Gel 0,01 %) (rhPDGF)	S. 70, Sp. 2, Abs. 2 S. 71, Sp. 2 Abs. 1
Kontrolle	SWV	S. 70, Sp. 2, Abs. 2
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	n. g.	
Design	Randomisierte, multizentrische, einfach verblindete (Untersucher) Parallelgruppenstudie	S. 69 Abstract
Zahl der Zentren	10	S. 70, Sp. 2, Abs. 3
Details, falls > 1	n. g.	
Randomisierung	2 : 2 : 1 (standardisierte Wundbehandlung, standardisierte Wundbehandlung und NaCMC-Gel, standardisierte Wundbehandlung und Becaplermin-Gel)	S. 71, Sp. 1, Abs 3
Concealment	n. g.	

d'Hemecourt 1998 – Fortsetzung

Verblindung	• NaCMC- und Becaplermingruppe doppelblind • Kontrollgruppe einfach verblindet (Untersucher)	S. 71, Sp. 1, Abs. 3
Studiendauer gesamt	Max. 20 Wochen	S. 69 Abstract
Primäre Endpunkte	n. g.	
Sekundäre Endpunkte	• Prozentualer Anteil Patienten mit Funktionsbewertungsscore 1 innerhalb von 20 Wochen als primäres Zielkriterium genannt; (Score 1: vollständiger Wundverschluss, keine Drainage oder Verband nötig; Score 2: unvollständiger Wundverschluss, Verband oder Drainage benötigt) Score bei jeder Untersuchung aufgezeichnet • Dauer bis zur vollständigen Wundschließung • Relative Ulcusfläche bei Studienende im Vergleich zum Studienbeginn • Wundscore bestehend aus 6 Parametern (Erythem, Ödem, Purulenz, nekrotisches Gewebe, Fibrin und Drainage) eingestuft als fehlend (0), leicht (1), mäßig (2), oder deutlich (3), addiert zu einem Gesamtscore im, Veränderungen im Studienverlauf wurden aufgezeichnet Untersuchung und Dokumentation der Endpunkte wöchentlich bis Woche 4, danach alle 2 Wochen	S. 71, Sp. 2, Abs. 3
Subgruppenanalysen	n. g.	
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	n. g.	
Statistische Methodik	• ITT-Population definiert als: alle randomisierten Patienten mit ≥ 1 Behandlung und verwertbaren Daten nach Studienbeginn • Analyse des Funktionsbewertungsscore mittels logistischer Regression • Analyse der Anzahl von Tagen bis zum vollständigen Wundverschluss (Funktionsscore 1) mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert für Effekte des Ulcus bei Studienbeginn • Zweifache Kovarianzanalyse der relativen Ulcusfläche mit Behandlungsgruppe, Zentrum und Ulcusfläche bei Studienbeginn als Kovariaten • Berechnung des gesamter Wundscore bei jedem Untersuchungstermin, Beschreibung der Veränderungen seit Studienbeginn durch die Lageparameter, Mittelwert, Median, Interquartilabstand und Standardabweichung	S. 71, Sp. 2, Abs. 2 S. 71, Sp. 2, Abs. 4 S. 72, Sp. 1, Abs. 1
Anzahl gescreenter Patienten	n. g.	
Run-in-Phase	Dauer unklar, vollständige physische Untersuchung + Aufnahme der Krankengeschichte der Patienten bei 1., sowie chirurgisches Debridement und Ausmessen des Ulcus bei 2. Untersuchung	
Anzahl randomisierter Patienten	N = 172, standardisierte Wundbehandlung N = 68, standardisierte Wundbehandlung und NaCMC-Gel N = 70, standardisierte Wundbehandlung und 100 µg/g Becaplermin-Gel N = 34	S. 71, Sp. 1, Abs. 3
Anzahl ausgewerteter Patienten	N = 172, standardisierte Wundbehandlung N = 68, standardisierte Wundbehandlung und NaCMC-Gel N = 70, standardisierte Wundbehandlung und 100 µg/g Becaplermin-Gel N = 34	S. 74 Tab. 5 und 6

d'Hemecourt 1998 – Fortsetzung

<table>
<tr><td>Studienabbrüche</td><td>Studienabbrüche (Tabelle 3 der Publikation)
<table>
<tr><th></th><th>Wund-behandlung</th><th>NaCMC</th><th>Becaplermin</th></tr>
<tr><td>N</td><td>68</td><td>70</td><td>34</td></tr>
<tr><td>Studie abgeschlossen</td><td>47 (69)</td><td>59 (84)</td><td>25 (74)</td></tr>
<tr><td>Studienabbrüche</td><td>21 (31)</td><td>11 (16)</td><td>9 (26)</td></tr>
<tr><td>UE</td><td>16 (24)</td><td>8 (11)</td><td>5 (15)</td></tr>
<tr><td>Lost-to-follow-up</td><td>1 (1)</td><td>2 (3)</td><td>2 (6)</td></tr>
<tr><td>Auf Wunsch des Patienten</td><td>3 (4)</td><td>0 (0)</td><td>1 (3)</td></tr>
<tr><td>Andere Gründe</td><td>1 (1)</td><td>1 (1)</td><td>1 (3)</td></tr>
</table>
Alle Angaben N (%)</td><td></td></tr>
<tr><td>Patientenfluss</td><td>Transparent</td><td></td></tr>
<tr><td>Vergleichbarkeit der Gruppen</td><td>Vergleichbar nach Aussage der Autoren
Unterschied bezüglich Ulcusdauer: Becaplermin- 20,0, NaCmC- 52,8 und SWV-Gruppe 42,0 Wochen, keine Angabe von Signifikanzwerten</td><td>S. 72, Sp. 1, Abs. 2, Tab. 1 und 2</td></tr>
<tr><td>Ergebnisse zur Wirksamkeit</td><td>• Anteil Patienten mit Erreichen des primären Endpunkts (vollständiger Wundverschluss) in der Gruppe mit Wundbehandlung allein (N = 15, 22 %), in der Gruppe mit NaCMC-Gel (N = 25, 36 %) und in der Gruppe mit Becaplermin-Gel (N = 15, 44 %)
• Dauer bis zur vollständigen Wundheilung in der Gruppe mit Wundbehandlung allein 141 Tage, in der Gruppe mit NaCMC-Gel 98 Tage und in der Gruppe mit Becaplermin-Gel 85 Tage
• Kürzere Dauer bis zur vollständigen Wundheilung in der Becaplermingruppe als in den anderen beiden Gruppen, statistisch nicht signifikant
• Relative Ulcusfläche im Median (definiert als die Fläche des Zielulcus bei durchgeführter Untersuchung geteilt durch Ulcusfläche bei Studienbeginn) in den Gruppen mit Wundbehandlung allein (0,28) und NaCMC-Gel (0,31) vergleichbar, die größte Reduktion in der Becaplermingruppe (0,13)
• Durchschnittliche Veränderung in gesamtem Wundscore in der Gruppe mit Wundbehandlung allein (-0,49) geringer als in der NaCMC- (-1,04) und Becaplermin-Gel- (-1,26) Gruppe</td><td>S. 72, Sp. 1, Abs. 3
S. 73, Sp. 1, Abs. 3</td></tr>
<tr><td>Ergebnisse zu UE</td><td>Häufigste UE infolge Intervention ≥ 5 % (Tabelle 5 der Publikation)
<table>
<tr><th></th><th>Wund-behandlung</th><th>NaCMC</th><th>Becaplermin</th></tr>
<tr><td>N</td><td>68</td><td>70</td><td>34</td></tr>
<tr><td>Behandelte Extremität</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Cellulite</td><td>10 (15)</td><td>7 (10)</td><td>1 (3)</td></tr>
<tr><td>Allgemein</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Ödeme</td><td>9 (13)</td><td>4 (6)</td><td>1 (3)</td></tr>
<tr><td>Schmerzen</td><td>10 (15)</td><td>11 (16)</td><td>2 (6)</td></tr>
<tr><td>Muskulosketales System</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Osteomyelitis</td><td>9 (13)</td><td>7 (10)</td><td>3 (9)</td></tr>
<tr><td>Widerstandsreaktionen</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Infektionen</td><td>19 (28)</td><td>21 (30)</td><td>7 (21)</td></tr>
<tr><td>Haut und Anhangsgebilde</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Hautkrankheiten</td><td>4 (6)</td><td>4 (6)</td><td>4 (12)</td></tr>
<tr><td>Hautgeschwüre</td><td>5 (7)</td><td>7 (10)</td><td>2 (6)</td></tr>
</table>
Alle Angaben N (%).</td><td></td></tr>
</table>

d'Hemecourt 1998 – Fortsetzung

<table>
<tr><td>(weiter)
Ergebnisse zu UE</td><td colspan="2">Sicherheitsprofil (Tabelle 6 der Publikation)
<table>
<tr><th></th><th>Wund-behandlung</th><th>NaCMC</th><th>Becaplermin</th></tr>
<tr><td>N</td><td>68</td><td>70</td><td>34</td></tr>
<tr><td>≥ 1 UE infolge Intervention</td><td>48 (71)</td><td>57 (81)</td><td>22 (65)</td></tr>
<tr><td>Wundbedingte UE Zielulcus</td><td>25 (37)</td><td>19 (27)</td><td>7 (20)</td></tr>
<tr><td>SUE</td><td>21 (31)</td><td>17 (24)</td><td>11 (32)</td></tr>
<tr><td>Abbruch infolge UE</td><td>16 (23)</td><td>8 (11)</td><td>5 (15)</td></tr>
</table>
Alle Angaben N (%).

• Todesfälle während der Studie insgesamt N = 4, (Gruppe mit Wundbehandlung allein N = 2, Gruppe mit NaCMC-Gel N = 1, Gruppe mit Becaplermin-Gel N = 1); nach Aussage der Autoren Todesfälle ohne Bezug zu Studientherapie, keine Angabe von Todesursachen
• Veränderungen in den klinischen Laborwerten (Glukose, BUN, Kreatinin, SGOT, AST, SGPT/ALT, Serumalbumin, Hämoglobin und Urin-Albumin) in den 3 Gruppen vergleichbar und nach Aussage der Autoren ohne Bezug zu Studientherapie
• Nach Aussage der Autoren keine klinisch signifikanten Veränderungen der Vitalzeichen im Vergleich zum Studienbeginn in den 3 Gruppen
• Evaluation von UE während des 20-wöchigen Studienzeitraums, basierend auf Veränderungen der klinischen Laborwerte, Vitalzeichen, physischer Untersuchungen, sowie dem Auftreten von UE, dem Tod von Patienten und frühzeitiger Studienabbrüche bei jeder Untersuchung</td></tr>
<tr><td>Schlussfolgerung der Autoren</td><td>Die Studienergebnisse zeigen, dass die Behandlung mit NaCMC-Gel die Wundheilung nicht negativ beeinflusst; NaCMC-Gel hat einen positiven Effekt auf die Wundheilung verglichen mit der standardisierten Wundbehandlung chronischer diabetischer Ulcera an der unteren Extremität. Die Applikation von NaCMC und Becaplermin-Gel ist sicher und wird gut vertragen.</td><td>S. 75, Sp. 1, Abs. 3</td></tr>
<tr><td>Kommentar/Bemerkung</td><td>Signifikanzniveau nicht angegeben, Signifikanzangaben fehlen</td><td></td></tr>
</table>

ALT = Alanin-Aminotransferase. AST = Aspartat-Aminotransferase. BUN = Blut-Harnstoff-Stickstoff, engl.: Blood urea nitrogen. IAET = International Association of Enterostomal Therapists. ITT = Intention-to-treat. n. g. = Nicht genannt. NaCMC = Natrium-Carboxymethylcellulose. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. rh-PDGF-BB = Rekombinanter humaner thrombozytärer Wachstumsfaktor-BB, engl.: Recombinant human platelet-derived growth factor-BB. SGOT = Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase. SGPT = Serum-Glutamat- Pyruvat-Transaminase. SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. SWV = Standardwundversorgung. $TcPO_2$ = Transkutaner Sauerstoffpartialdruck. UE = Unerwünschtes Ereignis.

		Quellenangabe in Publikation (Seite, Spalte, Absatz)
Studientyp (bew.)	RCT	
Evidenzniveau (bew.)	1	
Quelle	Hardikar JV, Chiranyeev Reddy Y, Deen Dayal Bung, Narender Varma, Prakash P. Shilotri, Prasad ED, Santa Rao G, Satyanarayana G, Suresh KR, and the HEALACE Study Group. Efficacy of recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF) based Gel in diabetic foot ulcers: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in India. Wounds 2005; 17(6): 141-152.	
Rekrutierungszeitraum	n. g.	
Fragestellung/ Zielsetzung	Sicherheit und Wirksamkeit von rhPDGF-Gel im Vergleich zu PL bei der Behandlung von chronischen, diabetischen Ulcera an der unteren Extremität	S. 141, Abstract
Setting	n. g.	
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein: • Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 • Alter ≥ 18 und ≤ 80 Jahre • ≥ 1 Ulcus zwischen 1 und 40 cm² (untere Extremität), < 3 an behandelter Extremität	

Hardikar 2005 – Fortsetzung

(weiter) Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	• Ulcus (≥ 4 Wochen) in Stadium III oder IV (definiert gemäß Wound, Ostomy, and Continence Nurses Society) • Infektionskontrolle bestimmt durch Score zur Wunddokumentation • Adäquate Durchblutung des Fußes kontrolliert mit Farbdoppler oder Tasten der Fußpulse, Bestimmung des Knöchel-Arm-Index > 0,70, $TcPO_2$ am Knöchel > 70 mmHg, am Zeh > 30 mmHg Aus: • Arteriell-venös bedingte Ulcera, bzw. Ulcera infolge Osteomyelitis oder Verbrennungen • Schlechter Ernährungsstatus (Serumproteine < 6,5 g/dl) • Persistierende Infektion, lebensbedrohliche Begleiterkrankung, Deformitäten an unterer Extremität (z. B. Charcot-Deformität) • Chronische Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin > 3 mg/dl), unkontrollierte Hyperglykämie (HbA1c > 12 %) • Vorangegangene Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva, jegliche bekannte Überempfindlichkeit gegenüber den Gelkomponenten • Stillende oder schwangere Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne angemessene Verhütungspraxis	S. 142, Sp. 2, Abs. 4 S. 143, Sp. 1, Abs. 1-2
Anzahl Gruppen	2	
Intervention	• 0,01 % rhPDGF-Gel mit 100 µg rhPDGF-BB-Gel, und SWV beschrieben als angemessenes Debridement, tägl. Ulcusreinigung und Verbandwechsel, sowie Druckentlastung (z. B. durch Krücken oder Rollstühle, wenn möglich absolute Bettruhe) • Auswaschen der Wunde mit Kochsalzlösung vor der täglichen Applikation einer 1,5 mm dicken Schicht des Becaplermin (wöchentliche Neukalkulation der Gelmenge) und anschließendem Bandagieren mit feuchtem kochsalzhaltigem Verbandmull • Anweisungen zu regulärer antidiabetischer Medikation sowie bei Bedarf Behandlung mit Antibiotika	S. 142, Sp. 2, Abs. 2 S. 143, Sp. 1, Abs. 3 S. 143, Sp. 2, Abs. 1
Kontrolle	• PL-Gel (ohne nähere Beschreibung) und SWV • Auswaschen der Wunde mit Kochsalzlösung vor der täglichen Applikation des Gels und anschließendem Bandagieren mit feuchtem kochsalzhaltigem Verbandmull • Anweisungen zu regulärer antidiabetischer Medikation, sowie bei Bedarf Behandlung mit Antibiotika	
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	n. g.	
Design	Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie	Abstract, S. 142, Sp. 2, Abs. 1
Zahl der Zentren	8	S. 142, Sp. 2, Abs. 3
Details, falls > 1	Indien: meist öffentliche Krankenhäuser	S. 142, Sp. 2, Abs. 3
Randomisierung	Randomisierung nur als Begriff genannt aber nicht näher beschrieben	
Concealment	n. g.	
Verblindung	Doppelblind	Abstract, S. 142, Sp. 2, Abs. 1
Studiendauer gesamt	Max. 20 Wochen	S. 143, Sp. 2, Abs. 1
Primäre Endpunkte	n. g.	S. 143, Sp. 2, Abs. 3
Sekundäre Endpunkte	• Prozentualer Anteil der Patienten mit vollständiger Wundheilung • Dauer bis zur vollständiger Wundheilung • Prozentuale Reduktion der Ulcusfläche (einmal wöchentliche Untersuchungen bis Woche 8, danach alle 2 Wochen) • Gesamter Wunddokumentationsscore zum Endpunkt (nach 10 Wochen und zum Studienende (20 Wochen)): 1: 100 % Wundverschluss mit kompletter Epithelbedeckung, Verband und Drainage nicht nötig, 2: < 100 % Wundverschluss mit Drainage	S. 143, Sp. 2, Abs. 1 und 3 S. 144, Sp.1, Abs. 1

Hardikar 2005 – Fortsetzung

<table>
<tr><td>Subgruppenanalysen</td><td>Nicht explizit als solche benannt aber durchgeführt:
• Ulcera < 4 cm² , 4 bis 9 cm², > 9 ≤ 17,75 cm², > 17,75 bis 40 cm²
• Druckentlastete Ulcera vs. nicht druckentlastete Ulcera
• Antibiotikatherapie vs. keine Antibiotikatherapie</td><td></td></tr>
<tr><td>Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl</td><td>n. g.</td><td></td></tr>
<tr><td>Statistische Methodik</td><td>• ITT-Population definiert als alle Patienten entsprechend Einschlusskriterien und ≥ 1 Behandlung und auswertbaren Daten
• Population für Wirksamkeitsanalyse insbesondere für Anteil Patienten mit komplettem Wundverschluss definiert als alle Patienten ≥ 7 Tage Behandlung und guter Compliance
• Alternativhypothese: Heilung in der rhPDGF-Gruppe besser, Signifikanzniveau bei 0,05, Z-Test für Anteil Patienten mit komplettem Wundverschluss
• Heilungsraten mittels Kaplan-Meier-Modell verglichen
• Analyse von Faktoren oder Kovariaten mit möglichem Einfluss auf vollständige Wundheilung mittels logistischer Regression
• Cox-Regression zum Testen der Wirksamkeit des rhPDGF-Gels
• Vergleich der kategorischen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test, Vergleich der stetigen Variablen mittels Varianzanalyse (ANOVA)
• Compliance-Kontrolle nach bestimmten Kriterien (verbrauchte Gelmenge, täglicher Verbandwechsel, medikamentöse Behandlung und Nichtbelastung der betroffenen Extremität wurden aufgezeichnet); Patienten wurden als nicht compliant eingestuft, wenn ≥ 1 Behandlung mit dem Gel, ≥ 1 Verbandwechsel oder ≥ 1 Säuberung der Wunde ausgelassen wurden, sowie beim Auslassen von ≥ 2 aufeinanderfolgenden oder ≥ 4 Untersuchungen insgesamt</td><td>S. 143, Sp. 2, Abs. 2
S. 144, Sp. 1, Abs. 3
S. 144, Sp. 2, Abs. 1-2
S. 145, Sp. 1, Abs. 1</td></tr>
<tr><td>Anzahl gescreenter Patienten</td><td>n. g.</td><td></td></tr>
<tr><td>Run-in-Phase</td><td>1 Woche mit SWV</td><td></td></tr>
<tr><td>Anzahl randomisierter Patienten</td><td>N = 113, PL N = 58, rhPDGF N = 55</td><td>S. 145, Abb. 1</td></tr>
<tr><td>Anzahl ausgewerteter Patienten</td><td>N = 110, PL N = 57, rhPDGF N = 53</td><td>S. 145, Abb. 1</td></tr>
<tr><td>Studienabbrüche</td><td>Studienabbrüche (Tabelle 1 der Publikation)
<table>
<tr><td></td><td>rhPDGF-Gel</td><td>PL-Gel</td></tr>
<tr><td>N</td><td>58</td><td>55</td></tr>
<tr><td>Abbrüche insgesamt</td><td>7 (12,7)</td><td>14 (24,1)</td></tr>
<tr><td>Mangelnde Compliance</td><td>2 (3,4)</td><td>1 (1,8)</td></tr>
<tr><td>Begleiterkrankungen</td><td>4 (6,9)</td><td>6 (10,9)</td></tr>
<tr><td>Lost-to-follow-up</td><td>1 (1,7)</td><td>6 (10,9)</td></tr>
<tr><td>Andere</td><td>0 (0)</td><td>1 (1,8)</td></tr>
</table>
Alle Angaben N (%), prozentuale Angaben nach eigener Berechnung.</td><td></td></tr>
<tr><td>Patientenfluss</td><td>Transparent</td><td>S. 145, Abb. 1</td></tr>
<tr><td>Vergleichbarkeit der Gruppen</td><td>In beiden Gruppen bestand ein Großteil der Patienten aus Männern (rhPDGF-69 % bzw. PL-Gruppe: 73 %)
Durchschnittliche Ulcusdauer variiert zwischen 19,8 (PL-Gruppe) und 25,5 Wochen (rhPDGF-Gruppe)
Durchschnittliche Ulcusfläche in PL- 13,7 cm² bzw. 11,9 cm² in rhPDGF-Gruppe</td><td></td></tr>
</table>

Hardikar 2005 – Fortsetzung

Ergebnisse zur Wirksamkeit	• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach 10 Wochen in der rhPDGF-Gruppe N = 39/55 (71 %), PL-Gruppe N = 18/58 (31 %), p < 0,001 • Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach 20 Wochen in der rhPDGF-Gruppe N = 47/55 (85 %), PL-Gruppe N = 31/58 (53 %), p < 0,05 • Behandlungsversagen (Wunddokumentationsscore = 2) in der rhPDGF-Gruppe sowohl nach 10 als auch nach 20 Wochen geringer, p < 0,05 • Dauer bis zur kompletten Wundheilung in der rhPDGF-Gruppe 46 Tage, PL-Gruppe 61 Tage nach 10 Wochen p < 0,001; nach 20 Wochen: rhPDGF-Gruppe 57 Tage, PL-Gruppe 96 Tage p < 0,01 • Durchschnittliche prozentuale Rate der Reduktion der Ulcusfläche in rhPDGF-Gruppe nach 10 Wochen höher (58 %) als in PL-Gruppe (26 %), p < 0,001 Subgruppenanalysen: • Inverse Beziehung zwischen Ulcusfläche bei Studienbeginn und prozentualem Anteil Ulcera mit vollständiger Wundheilung, bei Ulcusfläche < 9 cm² rhPDGF- besser als PL-Gruppe, p < 0,006 • Insgesamt war Ulcusfläche als Kovariate signifikant, p < 0,001 • Bessere Heilung druckentlasteter Ulcera insbesondere in rhPDGF-Gruppe, p < 0,05 • Bessere Heilungsrate durch Einsatz systemischer Antibiotika ,sowohl in rhPDGF-Gruppe: von 59 % auf 78 %, als auch in PL-Gruppe: von 22,7 % auf 36 %, p < 0,05	S. 146, Sp. 1, Abs. 2 S. 147, Sp. 1, Abs. 1 S. 148, Sp. 1 Abs. 1
Ergebnisse zu UE	• Definition SUE: direkt lebensbedrohlich, dauerhaft oder signifikant zu Behinderung führend, verlängerter Krankenhausaufenthalt, längere ambulante Versorgung, in kongenitaler Anomalie, Krebs oder Tod resultierend • Inzidenz von UE vergleichbar, rhPDGF-Gruppe: 13 %, PL-Gruppe: 17 %, Unterschied nicht signifikant • Anzahl der Abbrüche aufgrund UE vergleichbar, rhPDGF-Gruppe: 4 %, PL-Gruppe: 5 % • Kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied in der Prävalenz von kardiovaskulären, respiratorischen, muskuloskeletalen, zentralen oder peripheren Nervensystem-Komplikationen • Ca. die Hälfte der UE war Ulcus korreliert, wie z. B. Infektionen oder Osteomyelitis • Kein Auftreten von erythematösem Ausschlag oder anderen Arten von Überempfindlichkeit gegenüber Komponenten des Gels • Keine Berichte über Malignität oder Mortalität	S. 144, Sp. 1, Abs. 2, S. 148, Sp. 1, Abs. 2 S. 148, Sp. 2, Abs. 1
Schlussfolgerung der Autoren	rhPDGF-Gel verbessert die Wundheilung von chronischem diabetischem Fußulcus und führt bei gutem arteriellem Blutfluss und effektiver Kontrolle des Diabetes zur vollständigen Wundheilung. rhPDGF 0,01 %-Gel ist ein sicheres Produkt. Unter Berücksichtigung anderer Kovariaten wie gutem arteriellen Blutfluss, keinem Verschluss der Blutgefäße sowie ABPI > 0,70 (besser > 0,90) ist rhPDGF-Gel annähernd doppelt so effektiv ist wie Placebo.	S. 150, Sp. 2, Abs. 3 S. 148, Sp. 2, Abs. 1
Kommentar/Bemerkung	• Keine tabellarische Darstellung der Ergebnisse zum primären Zielkriterium • Teilweise unvollständige Angaben zu den Ergebnissen (Anzahl Abbrüche aufgrund UE, Auftreten UE)	

ABPI = Knöchel-Brachial-Druckindex, engl.: Ankle brachial pressure index. ANOVA = Varianzanalyse. HbA1C = Anteil glykosyliertes Hämoglobin/Gesamthämoglobin. ITT = Intention-to-treat. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. rh-PDGF-BB = Rekombinanter humaner thrombozytärer Wachstumsfaktor-BB, engl.: Recombinant human platelet-derived growth factor-BB. SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. SWV = Standardwundversorgung. $TcPO_2$ = Transkutaner Sauerstoffpartialdruck. UE = Unerwünschtes Ereignis.

		Quellenangabe in Publikation (Seite, Spalte, Absatz)
Studientyp (bew.)	RCT	
Evidenzniveau (bew.)	1	
Quelle	**a)** Steed and the Diabetic Ulcer Study Group, Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. J Vasc Surg 1995; 21(1): 71-81. **b)** Steed DL, Clinical Evaluation of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor for the Treatment of Lower Extremity Ulcers. Plastic and Reconstructive Surgery 2006; 117(7S): 143-149.* **c)** Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L and the Diabetic Ulcer Study Group, Effect of extensive Debridement and Treatment on the Healing of Diabetic Foot Ulcers. J Am Coll Surg 1996; 183: 61-64. * Weitere Publikation ohne Zusatzinformation Im Folgenden Hinweis auf a) bis c) auf Studie	
Rekrutierungszeitraum	15 Monate	S. 72, Sp. 1, Abs. 5
Fragestellung/ Zielsetzung	a. Wirksamkeit und Sicherheit von Becaplermin bei der Behandlung von Patienten mit diabetischem Ulcus an der unteren Extremität. b. Einfluss der Debridements auf die Wundheilung.	S. 71, Abstract Steed 1996, S. 61, Abstract
Setting	Ambulant	
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein: • Patienten mit chronischem (≥ 8 Wochen vorhanden), nicht heilendem, über alle Schichten vorhandenem, diabetischem Ulcus an der unteren Extremität • Einwilligungserklärung nach vorheriger Aufklärung • Alter ≥ 19 Jahre • ≥ 1 Ulcus zwischen 1 und 100 cm² Oberfläche (untere Extremität), ≤ 3 an behandelter Extremität • Infektionsfreiheit der Ulcera bestätigt durch klinische Untersuchung und ggf. Röntgenaufnahme • $TcPO_2$ am Fußrücken bzw. der Wundregion ≥ 30 mmHg Aus: • Stillende Mütter oder Frauen im gebärfähigen Alter • Bekannte Hypersensitivät gegenüber Komponenten des Gels • > 3 Ulcera • Ulcus aufgrund arterieller oder venöser Insuffizienz • Dekubitalulcus • Necrobiosis lipoidica diabeticorum • Patienten mit Osteomyelitis • Maligne- oder Erkrankungen im Endstadium • Bekannter Alkohol- bzw. Drogenabusus • Anwendung von Studienpräparat oder Applikationsgerät innerhalb von 30 Tagen nach Studieneintritt • Thermische, elektrische oder Verbrennungen durch Bestrahlung an behandelter Extremität • Einnahme von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva • Strahlen- oder Chemotherapie	S. 72, Sp. 1, Abs. 5; Sp. 2, Abs. 1-2
Anzahl Gruppen	2	
Intervention	• Behandlung eines Ulcus, im Fall vermehrten Vorkommens, des größten Zielulcus • 1 bis 2 Wochen vor Randomisierung chirurgisches Debridement der Wunde zur Entfernung von jeglichem verhornten, nekrotischen oder granulierten Gewebe • Weitere Debridements, wenn erforderlich, während der Behandlungszeit	S. 72, Sp. 2, Abs. 5 S. 72, Sp. 2, Abs. 4

Steed – Fortsetzung

(weiter) Intervention	• Gleichmäßiges Auftragen von Becaplermin-Gel (2,2 µg/cm²), sowie anschließende Anlage von kochsalzhaltigem Verband direkt auf dem behandeltem Ulcus und ringsum Bandage mit Verbandmull (alle 24 h) • Nach 12 h Entfernung des übriggebliebenen Gels durch Spülung mit Kochsalzlösung und Anlage von kochsalzhaltigem Verband • **b)** Druckentlastung an behandeltem Ulcus je nach Bedarf mit Krücken, Rollstuhl, Ortheseschuhen oder anderen durch die Untersucher angeordnete Methoden • Andere medikamentöse Behandlung des Ulcus während der Studienzeit untersagt	S. 73, Sp. 1, Abs. 2-4 Steed 2006, S. 144, Sp. 2, Abs. 4
Kontrolle	PL-Gel	S. 72, Sp. 2, Abs. 5
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	n. g.	
Design	Randomisierte, prospektive, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie	S. 72, Sp. 1, Abs. 4
Zahl der Zentren	10	S. 72, Sp. 1, Abs. 5
Details, falls >1	USA: 5 Zentren mit N = 10 bis 36, 5 Zentren mit N = 4 bis 7	S. 73, Sp. 2, Abs. 6 S. 74, Sp. 1, Abs. 1
Randomisierung	Vor Beginn der Studie computergeneriert für jedes Zentrum (durch RW Johnson Pharmaceutical Research Institute, Raritan, New Jersey, USA.)	S. 73, Sp. 1, Abs. 1
Concealment	n. g.	
Verblindung	Doppelblind • PL-Gel in identischer Verpackung und ohne Unterschiede in Farbe, Konsistenz und Geruch im Vergleich zur Verumintervention	
Studiendauer gesamt	Max. 20 Wochen	S. 73, Sp. 1, Abs. 2
Primäre Endpunkte	n. g.	
Sekundäre Endpunkte	• 100 % Verschluss der Wunde als primäres Zielkriterium genannt • Dauer bis zum kompletten Wundverschluss • Prozentuale Ulcusreduktion im Bereich des Zielulcus • Score zur Bewertung der Wundheilung (1: 100 % Wundverschluss, Drainage und Verband nicht notwendig, 2: 100 % Wundverschluss, Drainage und Verband notwendig, 3: < 100 % Wundverschluss Drainage und Verband notwendig **c)** • Evaluation des Einflusses der Debridements mithilfe der Aufzeichnungen aus den Follow-up-Untersuchungen, bei denen sie durchgeführt wurden Evaluation der Endpunkte wöchentlich im 1. Monat, danach alle 2 Wochen	S. 73, Sp. 2, Abs. 2
Subgruppenanalysen	n. g.	
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	n. g.	
Statistische Methodik	• **b)** ITT: Alle randomisierten Patienten wurden in die Analysen zu Wirksamkeit und Sicherheit einbezogen • Gruppenvergleich der Anteile von Patienten mit kompletter Wundheilung mittels logistischer Regression und den Variablen Behandlung, Zentrum, Interaktion zwischen Behandlung und Zentrum und Umfang des Ulcus bei Studienbeginn als Kovariate • Schätzung der Dauer bis zur vollständigen Wundheilung mithilfe von Sterbetafeln und Logrank-Test • Analyse der Daten zur Wundfläche aufgrund von Schwankungen mittels nicht parametrischer Tests (Rangtransformation)	S. 73, Sp. 2, Abs. 4 Steed 2006, S. 145, Sp. 1, Abs. 3

Steed – Fortsetzung

<table>
<tr><td>(weiter)
Statistische Methodik</td><td>• Zweifache Kovarianzanalyse zum Vergleich des rangtransformierten Zielulcusumfangs (b): bei Studienende) mit Behandlung und Zentrum als Variable und deren Interaktion mit dem rangtransformierten Umfang des Ulcus bei Studienbeginn als Kovariate
• Generell zweiseitiges Testen, Signifikanzniveau von 0,05, Berechnungen mit SAS Version 6
• Evaluation des Anteils von Patienten mit 100 % Wundverschluss zur Ermittlung des Zeitprofils des therapeutischen Effekts bei jedem Untersuchungstermin
• Berechnung der Reduktion des Zielulcus (%) von Studienbeginn bis Studienende bei jedem Untersuchungstermin
• Weiterführung der letzten Messberechnung von 100 % Wundverschluss und Reduktion des Zielulcus bei Studienabbruch oder Versäumnis eines Untersuchungstermins für jede darauf folgende Woche bis Woche 20</td><td></td></tr>
<tr><td>Anzahl gescreenter Patienten</td><td>n. g.</td><td></td></tr>
<tr><td>Run-in-Phase</td><td>n. g.</td><td></td></tr>
<tr><td>Anzahl randomisierter Patienten</td><td>N = 118, Becaplermin N = 61, PL N = 57</td><td>S. 74, Sp. 1, Abs. 2, Tab. 1</td></tr>
<tr><td>Anzahl ausgewerteter Patienten</td><td>N = 118, Becaplermin N = 61, PL N = 57</td><td>S. 74, Sp. 2, Abs. 2</td></tr>
<tr><td>Studienabbrüche</td><td>Primäre Abbruchgründe (Tabelle III der Publikation)
<table>
<tr><th></th><th>Becaplermin
N = 61</th><th>PL
N = 57</th></tr>
<tr><td>UE als Grund für Abbruch</td><td>6</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Behandlungsversagen</td><td>3</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Mangelnde Compliance</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Medizinisches Problem</td><td>2</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Lost-to-follow-up</td><td>2</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Todesfälle</td><td>0</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Andere Ursachen</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Abbrüche gesamt</td><td>14 (23,0)</td><td>18 (31,6)</td></tr>
<tr><td>Vollständige Studienteilnahme</td><td>47 (77,0)</td><td>39 (69,4)</td></tr>
</table>
Alle Angaben N (%).</td><td></td></tr>
<tr><td>Patientenfluss</td><td>Transparent</td><td></td></tr>
<tr><td>Vergleichbarkeit der Gruppen</td><td>PL-Gruppe im Durchschnitt 5 Jahre jünger (p = 0,02), Unterschied nach Angabe der Autoren klinisch nicht relevant</td><td>S. 74, Sp. 1, Abs. 2</td></tr>
<tr><td>Ergebnisse zur Wirksamkeit</td><td>• Anteil Patienten mit kompletter Wundheilung in Becaplermin- größer (N = 29, 48 %) als in der PL-Gruppe (N = 14, 25 %) (p = 0,01)
• Ab Behandlungswoche 6 deutliche Unterschiede zugunsten der Becaplermingruppe bis Behandlungsende
• Kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied in der Interaktion zwischen Behandlung und Zentrum (p = 0,88)
• Heilungsrate der Wunde im Vergleich zur Ausgangsgröße im Median in der Becaplermin- größer (98,8 %) als in der PL-Gruppe (82,1 %), b) p = 0,09)
• Schnellere komplette Wundheilung in der Becaplermin- als in der PL-Gruppe: ab ca. Tag 68 der Behandlung bis Studienende Unterschied von 30 bis 40 Tagen (p = 0,01)
• Kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied in der durchschnittlichen Häufigkeit von Debridements während der Untersuchungstermine (Becaplermingruppe: 43,3 %, PL-Gruppe: 47,4 %)
• Kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied in der Anzahl oder im Anteil von Untersuchungsterminen mit Debridement hinsichtlich Behandlung und Interaktion zwischen Zentrum und Behandlung (p > 0,2)</td><td>S. 73, Sp. 2, Abs. 2 bis S. 75, Sp. 1, Abs. 1</td></tr>
</table>

Steed – Fortsetzung

<table>
<tr><td>(weiter)
Ergebnisse zur Wirksamkeit</td><td>• Tendenz zu vermindertem Wiederauftreten nach vorheriger Heilung in der Becaplermingruppe (nach durchschnittl. 8,6 Wochen 26 % vs. nach durchschnittl. 8,5 Wochen 46 %), allerdings statistisch nicht signifikant</td><td></td></tr>
<tr><td>Ergebnisse zu UE</td><td>UE bei > 5 % der Patienten (Tabelle IV der Publikation)
<table>
<tr><td></td><td colspan="2">Anzahl Patienten mit Ereignis (%)</td></tr>
<tr><td></td><td>Becaplermin
N = 61</td><td>PL
N = 57</td></tr>
<tr><td>Infektion</td><td>7 (11)</td><td>9 (16)</td></tr>
<tr><td>Cellulite</td><td>3 (5)</td><td>7 (12)</td></tr>
<tr><td>Peripheres Ödem</td><td>4 (7)</td><td>7 (12)</td></tr>
<tr><td>Lungenentzündung und Infektion der oberen Atemwege</td><td>1 (2)</td><td>7 (12)</td></tr>
<tr><td>Schmerzen</td><td>4 (7)</td><td>6 (11)</td></tr>
<tr><td>Hautulceration</td><td>5 (8)</td><td>5 (9)</td></tr>
<tr><td>Influenza ähnliche Symptome</td><td>1 (2)</td><td>3 (5)</td></tr>
<tr><td>Myokardinfarkt</td><td>0</td><td>3 (5)</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
<tr><td>Schlussfolgerung der Autoren</td><td>• a) Die einmal tägliche, topische Applikation von Becaplermin ist sicher und effektiv zur Stimulation der Heilung von chronischem, durchgängigem, diabetischem, neurotrophem Ulcus an der unteren Extremität.
• c) Wunddebridement ist ein grundlegender Bestandteil bei der Behandlung von Patienten mit diabetischem Fußulcus.</td><td>S. 71, Abstract

Steed 1996, S. 61, Abstract</td></tr>
<tr><td>Kommentar/Bemerkung</td><td>• 13 Patienten mit Ulcera < 1 cm² und 1 Patient mit Ulcus = 111 cm²
• Abbildungen zu Ergebnissen teilweise unklar
• Keine tabellarische Darstellung der Ergebnisse zum primären Zielkriterium
• Studie durchgeführt mit Unterstützung durch RW Johnson Phamaceutical Research Institute, Raritan, New Jersey, USA</td><td>

S. 71, Sp. 1, Abs. 2</td></tr>
</table>

ITT = Intention-to-treat. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. $TcPO_2$ = Transkutaner Sauerstoffpartialdruck. UE = Unerwünschtes Ereignis.

		Quellenangabe in Publikation (Seite, Spalte, Absatz)
Studientyp (bew.)	RCT	
Evidenzniveau (bew.)	1	
Quelle	Wieman JT, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (Becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study. Diabetes Care 21 (5):822, 1998.	
Rekrutierungszeitraum	n. g.	
Fragestellung/ Zielsetzung	Wirksamkeit und Sicherheit von Becaplermin im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von Patienten mit diabetischem Ulcus an der unteren Extremität	
Setting	n. g.	
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein: • ≥ 1 chronisches (≥ 8 Wochen vorhanden), nicht heilendes, über alle Schichten vorhandenes, diabetisches Ulcus an der unteren Extremität (Stufe III oder IV nach IAET) • Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 • Alter ≥ 19 • $TcPO_2$ an betroffener Extremität ≥ 30 mmHg	S. 823, Sp. 1, Abs. 2 S. 823, Sp. 2, Abs. 1

Wieman 1998 – Fortsetzung

(weiter) Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Aus: • Wundregion betroffen von Osteomyelitis • Fläche Zielulcus nach Debridement < 1 cm² und > 40 cm² • Summe der Ulcusflächen > 100 cm² • Ulcus entstanden durch andere Ursachen als Diabetes (z. B. elektrischer, chemischer oder radioaktiver Insult) • Krebserkrankungen • Begleiterkrankungen wie z. B. Bindegewebserkrankungen, medizinische (Strahlentherapie) oder medikamentöse Behandlungen z. B. mit Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva mit Einfluss auf Studienergebnisse • Schwangere Frauen, stillende Mütter oder Frauen im gebärfähigen Alter ohne angemessene Verhütungspraxis	
Anzahl Gruppen	3	
Intervention	Intervention 1: 1-mal tägl. 100 µg/g Becaplermin-Gel (0,01 % Regranex-Gel) und SWV beschrieben als 2-mal tägl. Verbandwechsel, ggf. Debridements nach Einschätzung der Prüfärzte, Kontrolle bestehender Infektionen, Druckentlastung Intervention 2: 1-mal tägl. 30 µg/g Becaplermin-Gel und SWV	S. 823, Sp. 2, Abs. 2 S. 824, Sp. 1, Abs. 1
Kontrolle	Placebo als identisches Gel exklusive Wachstumsfaktoren und SWV	S. 823, Sp. 3, Abs. 1
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	n. g.	
Design	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie	S. 823, Sp. 1, Abs. 2
Zahl der Zentren	23	S. 223, Sp. 1, Abs. 2
Details, falls >1	USA	
Randomisierung	Randomisierung nur als Begriff genannt aber nicht näher beschrieben	
Concealment	n. g.	
Verblindung	Doppelblind	
Studiendauer gesamt	Max. 20 Wochen (+ 3 Monate Follow-up)	S. 823, Sp. 3, Abs. 1
Primäre Endpunkte	n. g.	
Sekundäre Endpunkte	• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Score zur Bewertung der Wundheilung (1: 100 % Wundverschluss, Drainage und Verband nicht notwendig, 2: 100 % Wundverschluss, Drainage und Verband notwendig) Untersuchung und Dokumentation der Endpunkte bei wöchentlicher Untersuchung	S. 824, Sp. 1, Abs. 2
Subgruppenanalysen	n. g.	
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	n. g.	
Statistische Methodik	• ITT-Population definiert als alle Patienten mit ≥ 1 Behandlung und für Wirksamkeitsanalyse verwertbare Daten • Patienten mit Wundverschluss < 20 % nach 10 Wochen wurden vom weiteren Studienverlauf ausgeschlossen, für die statistische Evaluation wurden sie unabhängig vom Zeitpunkt ihres Abbruchs gewertet, als hätten sie 20 Wochen teilgenommen • Analyse des Wundheilungsscore mittels logistischer Regression adjustiert für die Ulcusfläche bei Studienbeginn • Analyse der Dauer bis zur vollständigen Wundheilung mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsgruppe und Ulcusgröße bei Studienbeginn als Kovariaten	S. 824, Sp. 1, Abs. 2 S. 824, Sp. 3, Abs. 1

Wiemann 1998 – Fortsetzung

<table>
<tr><td>Anzahl gescreenter Patienten</td><td>n. g.</td><td></td></tr>
<tr><td>Run-in-Phase</td><td>Dauer unklar, chirurgisches Debridement sowie Kontrolle und Behandlung von Cellulite oder Infektionen vor Randomisierung</td><td></td></tr>
<tr><td>Anzahl randomisierter Patienten</td><td>N = 382: Becaplermin 100 µg/g N = 123, Becaplermin 30 µg/g N = 132, PL N = 127</td><td>S. 824, Sp. 3, Abs. 2-4</td></tr>
<tr><td>Anzahl ausgewerteter Patienten</td><td>N = 382: Becaplermin 100 µg/g N = 123, Becaplermin 30 µg/g N = 132, PL N = 127</td><td>S. 824, Sp. 3, Abs. 2-4</td></tr>
<tr><td>Studienabbrüche</td><td>Studienabbrüche (Tabelle 2 der Publikation)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Becaplermin (µg/g)
30 100</th><th>PL</th><th>Total</th></tr>
<tr><td>N</td><td>132</td><td>123</td><td>127</td><td>382</td></tr>
<tr><td>Lost-to-follow-up</td><td>1 (0,8)</td><td>1 (0,8)</td><td>2 (1,6)</td><td>4 (1,0)</td></tr>
<tr><td>UE</td><td>17 (13)</td><td>13 (11)</td><td>13 (10)</td><td>43 (11)</td></tr>
<tr><td>Mangelnde Compliance</td><td>4 (3,0)</td><td>3 (2,4)</td><td>3 (2,4)</td><td>10 (2,6)</td></tr>
<tr><td>Protokollverletzung</td><td>2 (1,5)</td><td>2 (1,6)</td><td>3 (2,4)</td><td>7 (1,8)</td></tr>
<tr><td>Andere</td><td>4 (3,0)</td><td>2 (1,6)</td><td>3 (2,4)</td><td>9 (2,4)</td></tr>
<tr><td>Abbrüche insgesamt</td><td>28 (21)</td><td>21 (17)</td><td>24 (19)</td><td>73 (19)</td></tr>
<tr><td>Vollständige Teilnahme*</td><td>104 (79)</td><td>102 (83)</td><td>103 (81)</td><td>309 (81)</td></tr>
<tr><td>Behandlungsfehler</td><td>17 (13)</td><td>10 (8,1)</td><td>7 (5,5)</td><td>34 (8,9)</td></tr>
</table>
Alle Angaben N (%)</td><td></td></tr>
<tr><td>Patientenfluss</td><td>Transparent</td><td></td></tr>
<tr><td>Vergleichbarkeit der Gruppen</td><td>Ulcusdauer in Becaplermin 30 µg/g-Gruppe (56 Wochen) länger als in PL-Gruppe (46 Wochen) und in Becaplermin 100 µg/g-Gruppe (46 Wochen), keine Angabe von Signifikanzwerten</td><td></td></tr>
<tr><td>Ergebnisse zur Wirksamkeit</td><td>• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung: 100 µg/g Becaplermingruppe N = 61 (50 %), PL-Gruppe N = 44 (35 %); p = 0,007
• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung: 30 µg/g Becaplermingruppe N = 48 (36 %), kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 30 µg/g Becaplermin- PL-Gruppe
• (32 %) kürzere durchschnittliche Dauer bis zur kompletten Wundheilung in der 100 µg/g Becaplermingruppe: 86 Tage vs. PL-Gruppe: 127 Tage; p = 0,013
Sensitivitätsanalyse
• Keine Interaktion zwischen Alter oder HbA1c bei Studienbeginn und vollständiger Wundheilung beobachtet
• Gute Compliance mit Vermeidung von Druckbelastung des behandelten Ulcus wirkte sich positiv auf den kompletten Wundverschluss aus</td><td>S. 824, Sp. 3, Abs. 4
S. 825, Sp. 1, Abs. 2
S. 825 Tab. 3</td></tr>
</table>

Wiemann 1998 – Fortsetzung

<table>
<tr><td>Ergebnisse zu UE</td><td colspan="2">Sicherheitsprofil von Becaplermin (Tabelle 5 der Publikation)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Becaplermin-Gel (µg/g)
30 100</th><th>PL</th></tr>
<tr><td>N</td><td>132</td><td>123</td><td>127</td></tr>
<tr><td>Ulcuskorrelierte UE (%)</td><td>27</td><td>35</td><td>35</td></tr>
<tr><td>Ulcuskorrelierte Infektionen (%)</td><td>23</td><td>29</td><td>31</td></tr>
<tr><td>SUE (%)</td><td>25</td><td>30</td><td>24</td></tr>
<tr><td>Studienabbrüche aufgrund von UE (%)</td><td>13</td><td>11</td><td>10</td></tr>
</table>
Häufigste UE infolge Intervention ≥ 5 5 (Tabelle 4 der Publikation)
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">Becaplermin-Gel (µg/g)
30 100</th><th>PL</th></tr>
<tr><td>N</td><td>132</td><td>123</td><td>127</td></tr>
<tr><td>Behandelte Extremität</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Cellulite (%)</td><td>10</td><td>16</td><td>15</td></tr>
<tr><td>Allgemein</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Ödeme</td><td>5,3</td><td>5,7</td><td>4,7</td></tr>
<tr><td>Schmerzen</td><td>6,1</td><td>5,7</td><td>1,6</td></tr>
<tr><td>Muskulosketales System</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Osteomyelitis</td><td>5,3</td><td>10</td><td>7,1</td></tr>
<tr><td>Widerstandsreaktionen</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Infektionen</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td></tr>
<tr><td>Haut und Anhangsgebilde</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Bullöse Eruption</td><td>5,3</td><td>4,9</td><td>3,1</td></tr>
<tr><td>Hautkrankheiten</td><td>3,0</td><td>5,7</td><td>3,9</td></tr>
<tr><td>Hautgeschwüre</td><td>11</td><td>15</td><td>9,4</td></tr>
</table>

Definition SUE: direkt lebensbedrohlich, dauerhaft oder signifikant behindern, einen längeren Krankenhausaufenthalt oder eine längere ambulante Versorgung benötigen, sowie in einer kongenitalen Anomalie, Krebs oder Tod resultieren
Todesfälle im Studienverlauf oder im 3-Monate-Follow-up N = 7 (PL-Gruppe N = 3, 30 µg/g Becaplermingruppe N = 3, 100 µg/g Becaplermingruppe N = 1), Angaben zur Todesursache fehlen
Bei 2 Patienten (30 µg/g Becaplermingruppe) neu aufgetretene positive Antikörper-Antwort am Studienende
Inzidenz von Ulcusrezidiven in 3 Monate-Follow-up nach Studienende in allen Gruppen ca. 30 %
</td><td></td></tr>
<tr><td>Schlussfolgerung der Autoren</td><td>Becaplermin 100 µg/g, in Kombination mit guter Wundversorgung, hat sowohl das Auftreten einer kompletten Wundheilung signifikant vergrößert, wie auch die Zeit bis zur vollständigen Heilung eines chronischen diabetischen neuropathischen Ulcus signifikant verringert. Die Sicherheit von Becaplermin und Placebo war vergleichbar.</td><td>S. 822 Abstract</td></tr>
<tr><td>Kommentar/Bemerkung</td><td>Angaben zu UE bzw. zur Sicherheit teilweise unvollständig
Signifikanzniveau nicht angegeben
Angaben zur statistischen Signfikanz der eingetretenen Ergebnisse fehlen fast vollständig</td><td></td></tr>
</table>

IAET = International Association of Enterostomal Therapists. ITT = Intention-to-treat. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. SWV = Standardwundversorgung. $TcPO_2$ = Transkutaner Sauerstoffpartialdruck. UE = Unerwünschtes Ereignis.

		Quellenangabe in Publikation (Seite, Spalte, Absatz)
Studientyp (bew.)	RCT	
Evidenzniveau (bew.)	1	
Quelle	Niezgoda JA, Van Gils CC, Frykberg RG, Hodde JP and the OASIS Diabetic Ulcer Study Group. Randomized clinical trial comparing OASIS wound matrix to Regranex gel for diabetic ulcers. Adv Skin Wound Care 2005; 18(5): 258-266.	
Rekrutierungszeitraum	n. g.	
Fragestellung/ Zielsetzung	Vergleich der Heilungsraten nach 12 Wochen bei Fußulcera über alle Hautschichten nach einer Behandlung mit OASIS-Wundmatrix oder Becaplermin	S. 258, Abstract
Setting	Ambulant	S. 259, Sp. 1, Abs. 3
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein: • Alter ≥ 18 Jahre • Typ I oder Typ II Diabetes • Ulcusgröße: 1 bis 49 cm^2 • Ulcustiefe: ausgeweitet auf Epidermis und Dermis • Ulcusklassifikation: Grad I, Stadium A (University of Texas classification) • Ulcusdauer: > 1 Monat, nicht heilend • Wundbettcharakteristika: Wundbett mit Granulationsgewebe Aus: • Freiliegende Knochen, Sehnen oder Faszien • Klinisch definierte und dokumentierte schwere arterielle Erkrankung • Frühere Bestrahlung an Ulcusstelle • Ulcus aufgrund nichtdiabetischer Pathophysiologie • Einnahme von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva • Vorerkrankung von Kollagenosen • Unterernährung (Albumin < 2,5 g/dl) • Bekannte Allergie auf von Schweinen gewonnene Produkte • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Komponenten des Regranex-Gels (z. B. Parabene) • Religiöse oder kulturelle Bedenken gegenüber von Schweinen gewonnene Produkte • Unkontrollierter Diabetes (A1C > 12 %) • Frühere Organtransplantation • Klinisch infizierter Ulcus • Anzeichen von Cellulite, Osteomyelitis, Nekrose oder gefäßlosem Ulcusgrund • Hämodialyse • Unzureichende Durchblutung im Ulcusbereich ($TcPO_2$ < 30 mmHg oder TBI < 0,70) • Charcot-Deformität oder Sichelzellanämie • Behandlung mit Studienmedikation oder dort verwendeten Medizinprodukten innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn • Unfähigkeit zum Einhalten des Studienprotokolls • Beteiligung an weiterer klinischer Studie zu anderen Medikamenten oder Medizinprodukten zur Wundversorgung	S. 259, Tab. 1 S. 260, Tab. 2
Anzahl Gruppen	2	
Intervention	1) OASIS und SWV beschrieben als • Wundreinigung und ggf. Debridement bei jedem Untersuchungstermin • Wundmatrix größer als Ulcus, Befeuchtung mit steriler Kochsalzlösung • 2. Verband für Wundfeldschutz und Erhalt des Direktkontakts von OASIS und Wundfeld • Wöchentliche Überprüfung einer Wiederanwendung • Bereitstellung orthopädischer Schuhe zur Druckentlastung (DH Pressure Relief Shoe; Royce Medical Co, Camarillo, Kalifornien, USA), Entscheidung für Art der Druckentlastung durch Prüfarzt 2) Becaplermin und SWV	S. 260, Sp. 1, Abs. 2 S. 260, Sp. 1, Abs. 4

Niezgoda 2005 – Fortsetzung

Kontrolle	--	
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	n. g.	
Design	Randomisierte, prospektive, einfachblinde, kontrollierte, multizentrische Parallelgruppenstudie	S. 258, Abstract S. 261, Sp. 1, Abs. 6
Zahl der Zentren	9	S. 258, Abstract S. 261, Sp. 2, Abs. 2
Details, falls >1	USA/Kanada	S. 259, Sp. 2, Abs. 2
Randomisierung	• Zentral und computergestützt • Zuteilung von Patienten jedes einzelnen Studienzentrums mittels Blockrandomisierung und Blockgröße von 4 • Prüfärzte waren gegenüber Blockgröße verblindet	S. 259, Sp. 2, Abs. 4
Concealment	Untersucher verblindet gegenüber Blockgröße; Vermeidung der Gewissheit der Gruppenzuteilung zukünftiger Patienten vor Randomisierung	
Verblindung	Unverblindet	S. 261, Sp. 2, Abs. 2
Studiendauer gesamt	12 Wochen	S. 259, Sp. 1, Abs. 4
Primäre Endpunkte	n. g.	
Sekundäre Endpunkte	• Inzidenz vollständiger Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung	S. 261, Sp. 2, Abs. 3 S. 263, Sp. 1, Abs. 1
Subgruppenanalysen	• Typ I Diabetes • Typ II Diabetes • Plantarulcus	S. 262, Sp. 1 S. 262, Sp. 2
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	n. g.	
Statistische Methodik	• SAS Version 8.2 für Windows • Häufigkeit der Wundheilung nach 12 Wochen analysiert mit exaktem Fisher-Test (einseitig), Signifikanzniveau bei 0,05 • Test auf Nicht-Unterlegenheit des OASIS-Produkts mit einer 5%-Nicht-Unterlegenheitsgrenze • Subgruppenanalyse für Plantarulcera mittels exaktem Fisher-Test (zweiseitig), Signifikanzniveau bei 0,05 • Erneute Überprüfung und Effektschätzung für Daten zur Wundheilung mit demographischen Basisdaten und Wundcharakteristika als Kovariaten; alle Tests zweiseitig, Signifikanzniveau bei 0,05 • Unterschiede im Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung adjustiert für potentielle Kovariaten mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test und Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR zwischen den Strata untersucht • Dauer bis zur Heilung mit Cox-Proportional-Hazard-Modell analysiert • Mittelwertvergleich für stetige demographische und andere Basisvariablen mittels Varianzanalyse (ANOVA) mit einem linearen Modell unter Berücksichtigung der Behandlungseffekte • Vergleich von diskreten demographischen und anderen Basisvariablen mittels Chi-Quadrat-Test • Alle Subgruppenanalysen mittels exaktem Fisher-Test (zweiseitig), Signifikanzniveau bei 0,05 • Korrelationen zwischen stetigen abhängigen Variablen mittels Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet; im Fall einer Korrelation zwischen einer stetigen abhängigen Variable und einer binären abhängigen Variable Berechnung von Punkt-biseriellen Korrelationskoeffizienten • Signifikanztests für Korrelationen mittels t-Tests • Vergleich der Anteile von Patienten mit besonderen UE mittels Chi-Quadrat-Test • ITT berichtet	S. 261, Sp. 2, Abs. 1-5 S.259, Sp. 2, Abs. 1
Anzahl gescreenter Patienten	n. g.	

Niezgoda 2005 – Fortsetzung

<table>
<tr><td>Run-in-Phase</td><td>n. g.</td><td></td></tr>
<tr><td>Anzahl randomisierter Patienten</td><td>N = 98, OASIS N = 50, Becaplermin N = 48
Unklarheit in Publikation zu ITT</td><td>S. 259, Sp. 1, Ab. 4</td></tr>
<tr><td>Anzahl ausgewerteter Patienten</td><td>N = 73, OASIS N = 37, Becaplermin N = 36</td><td>S. 261, Sp. 2, Abs. 1</td></tr>
<tr><td>Studienabbrüche</td><td>Patienten, die nicht 12-Wochen-Follow-up beenden (Tabelle 3 der Publikation)
<table>
<tr><th></th><th>Becaplermin</th><th>OASIS</th></tr>
<tr><td>Verpasste Arztbesuche (2 aufeinanderfolgende und/oder > 3 gesamt)</td><td>9</td><td>11</td></tr>
<tr><td>Gründe für fehlende Arztbesuche</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Mangelnde Compliance</td><td>7</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Hospitalisierung unabhängig von Studie oder Zielulcus</td><td>0</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Infektion Zielulcus</td><td>2</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Sehnen/Knochen betroffen</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Einwilligungserklärung zurückgezogen</td><td>2</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Andere Wundversorgung erhalten</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Todesfälle</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Gesamt</td><td>12</td><td>13</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
<tr><td>Patientenfluss</td><td>Transparent</td><td></td></tr>
<tr><td>Vergleichbarkeit der Gruppen</td><td>Gegeben (auch nach Aussage der Autoren)</td><td>S. 261, Sp. 2, Abs. 2</td></tr>
<tr><td>Ergebnisse zur Wirksamkeit</td><td>Nach 12 Wochen
• 18 Patienten in OASIS-Gruppe (49 %) mit vollständiger Wundheilung im Vergleich zu 10 Patienten in Becaplermingruppe (28 %) (p = 0,055)
• Nicht-Unterlegenheit von OASIS im Anteil von Patienten mit vollständiger Wundheilung (p = 0,01)
• Subgruppenanalysen:
o Patienten mit Typ I Diabetes: vollständige Wundheilung: OASIS: 33 % (6/18), Becaplermin: 25 % (2/8) (p = 1)
o Patienten mit Typ II Diabetes: vollständige Wundheilung: OASIS: 63 % (12/19) Becaplermin: 29 % (8/28) (p = 0,034)
o Patienten mit Plantarulcus: vollständige Wundheilung: OASIS: 52 % (14/27) Becaplermin: 14 % (3/21) (p = 0,014)
• Dauer bis zu vollständiger Wundheilung: 67 Tage in OASIS- vs. 73 Tage in Becaplermingruppe (p = 0,245)
• Cox-Regressions-Modell: kein statistisch signifikanter Unterschied in den Ereigniskurven (p = 0,0872), aber Anzeichen im Modell für besseren Heilungstrend in OASIS-Gruppe
• Kovarianzanalysen
o Kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied im Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach Adjustierung für folgende Kovariaten:
– Debridement bei Studienbeginn (p = 0,089)
– Vaskulärer Erkrankungsstatus (p = 0,071)
– Ulcusdauer (p = 0,098)
– Anteil Granulationsgewebe (p = 0,653)
– Bluthochdruck (p = 0,127)
– Endokriner Erkrankungsstatus (p = 0,074)
– Muskuloskelettaler Erkrankungsstatus (p = 0,074)
– Anteil avaskuläres Gewebe (p = 0,892)
– Geschlecht (p = 0,068)
– Basisalbuminniveau (p = 0,706)
– Basisulcusflächen < 2 cm^2 (p = 0,076)
– Ethnie/Rasse (p = 0,109)
– Drainage (p = 0,715)
– Alter (p = 0,072)
– TBI (p = 0,719)
– Wunddauer (p = 0,075)</td><td>S. 261, Sp. 2, Abs. 3
S. 262, Sp. 1
S. 262, Sp. 2
S. 263, Sp. 1, Abs. 1</td></tr>
</table>

Niezgoda 2005 – Fortsetzung

<table>
<tr><td>(weiter)
Ergebnisse zur Wirksamkeit</td><td>o Statistisch signifikante Unterschiede im Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung Adjustierung für Typ 1 und Typ 2 Diabetes (p = 0,030) und Ulcuslokalisation (p = 0,026)
o Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung und Typ 2 Diabetes in OASIS-Gruppe größer (p = 0,030)
o Nach Adjustierung für Diabetestyp OR = 3,06
o Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung und Plantarulcus in OASIS-Gruppe größer (p = 0,026)
o Nach Adjustierung für Ulcuslokalisation OR = 3,02
o Plantarulcus bei 48 von 73 per-Protokoll-Patienten (66 %); Heilung bei 52 % der Patienten in OASIS- und 14 % der Patienten in Becaplermingruppe</td><td></td></tr>
<tr><td>Ergebnisse zu UE</td><td colspan="2">Komplikationen/UE (Tabelle 7 der Publikation)
<table>
<tr><th>Komplikation/UE</th><th>Regranex</th><th>OASIS</th></tr>
<tr><td>Depression/Gemütsstörung</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Schmerzen/Beschwerden</td><td>1</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Verletzung an Extremitäten</td><td>2</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Hautverletzungen</td><td>1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Magen-Darmerkrankung</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Septische Arthritis</td><td>1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Infektion der Atemwege</td><td>1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Wundinfektion nicht Zielulcus</td><td>1</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Wundinfektion Zielulcus</td><td>3</td><td>9</td></tr>
<tr><td>Todesfälle</td><td>0</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Gesamt</td><td>10</td><td>17</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>Schlussfolgerung der Autoren</td><td>Obwohl der Stichprobenumfang nicht groß genug war, um zu zeigen, dass die Heilungsinzidenz in der OASIS-Gruppe statistisch überlegen ist (p = 0,055), konnten durch die Studienergebnisse gezeigt werden, dass eine Behandlung mit OASIS so effektiv wie eine Behandlung mit Regranex in der Heilung von Ulcera über alle Hautschichten in 12 Wochen ist.</td><td>S. 258, Abstract</td></tr>
<tr><td>Kommentar/Bemerkung</td><td>• Keine tabellarische Darstellung der Ergebnisse zum primären Zielkriterium
• Studie durchgeführt mit Unterstützung durch Cook Biotech Inc., West Lafayette, Indiana, USA
• Schlussfolgerung der Autoren falsch
• ITT-Angaben unklar</td><td>S. 260, Sp. 1, Abs. 1</td></tr>
</table>

A1C = Glykosyliertes Hämoglobin. ANOVA = Varianzanalyse. ITT = Intention-to-treat. n. g. = Nicht genannt. OASIS = Azelluläres Biomaterial von Submucosa des Schweinedünndarms. OR = Odds Ratio. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SWV = Standardwundversorgung. TBI = Zehenbrachialdruck-Index, engl.: Toe-Brachial-Index. $TcPO_2$ = Transkutaner Sauerstoffpartialdruck. UE = Unerwünschtes Ereignis.

		Quellenangabe in Publikation (Seite, Spalte, Absatz)
Studientyp (bew.)	RCT	
Evidenzniveau (bew.)	1	
Quelle	Tsang MW, Wong WKR, Hung CS, Lai KM, Tang W, Cheung EYN, Kam G, Leung L, Chan CW, Chu CM, Lam EKH. Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers. Diabetes Care 2003; 26 (6): 1856-1861.	
Rekrutierungszeitraum	September 2000 bis August 2002	S. 1857, Sp. 2, Abs. 1
Fragestellung/ Zielsetzung	Wirksamkeit von rhEGF bei Patienten mit diabetischem Fußulcus im Vergleich zu PL	Abstract
Setting	Ambulant oder Hausbesuch	S. 1858, Sp. 2, Abs. 1

Tsang 2003 – Fortsetzung

Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein: • Ulcus Stufe I und II nach Wagner • Ulcus unterhalb des Knöchels • Ulcus mit adäquater Durchblutung und ABI ≥ 0,70 Aus: • Unkontrollierte Hyperglykämie (HbA1c > 12 %) • Ulcus Stufe > III nach Wagner • Patienten mit > 25 % Heilung des Ulcus in der Run-in-Phase	S. 1857, Sp. 2, Abs. 1 S. 1860; Sp. 3, Abs. 1
Anzahl Gruppen	3	S. 1857, Sp. 3, Abs. 2
Intervention	• Gruppe 1: Tägliche lokale Applikation von Actovegin (NYCOMED, Linz, Österreich) 5 % Creme + 0,02 % rhEGF (Bio-Click Technologies Ltd., Hongkong) und anschließendes Bedecken mit sterilem kochsalzhaltigem Verbandmull, sowie SWV beschrieben als Debridement von nekrotischem Gewebe und Callus-Entfernung • Gruppe 2: Tägliche lokale Applikation von Actovegin (NYCOMED, Linz, Österreich) 5 % Creme + 0,04 % rhEGF (Bio-Click Technologies Ltd., Hongkong) und anschließendes Bedecken mit sterilem kochsalzhaltigem Verbandmull + SWV	S. 1857, Sp. 3, Abs. 1 S. 1858, Sp. 1, Abs. 3 Acknowledgments
Kontrolle	Tägliche lokale Applikation von PL Actovegin (NYCOMED, Linz, Österreich) 5 % Creme und anschließendes Bedecken mit sterilem kochsalzhaltigem Verbandmull + SWV	S. 1857, Sp. 3, Abs. 1 S. 1858, Sp. 1, Abs. 3
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	n. g.	
Design	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie	Abstract
Zahl der Zentren	1	
Details, falls > 1	n. g.	
Randomisierung	• Durch Ziehen von Umschlägen	S. 1857, Sp. 3, Abs. 2
Concealment	n. g.	
Verblindung	• Doppelblind • Verpackung der Cremes durch die Apotheke des Krankenhauses	S. 1858, Sp. 2, Abs. 1
Studiendauer gesamt	12 Wochen + durchschnittlich 12 Wochen weiterer Follow-up	Abstract, S. 1859, Sp. 1, Abs. 1
Primäre Endpunkte	n. g.	
Sekundäre Endpunkte	• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Behandlungsversagen definiert als keine vollständige Wundheilung nach 12 Wochen	S. 1859, Sp. 1, Abs. 1
Subgruppenanalysen	Nicht explizit als solche benannt aber im Sinn einer Sensitivitätsanalyse durchgeführt (siehe Vergleichbarkeit der Gruppen): Männer vs. Frauen	S. 1859, Sp. 1, Abs. 2
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	n. g.	
Statistische Methodik	• ITT • Vergleich der Basisdaten mittels t-Test für stetig verteilte Variablen und Kruskal-Wallis-Test und Chi-Quadrat-Test für kategorial verteilte Variablen • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung mittels Kaplan-Meier-Methode und Logrank-Test analysiert; Daten nach 12 Wochen zensiert	S. 1858, Sp. 2, Abs. 3 f.
Anzahl gescreenter Patienten	N = 127	S. 1857, Sp. 2, Abs. 1
Run-in-Phase	n. g.	S. 1857, Sp. 3, Abs. 1

Tsang 2003 – Fortsetzung

Anzahl randomisierter Patienten	N = 61, PL N = 19, 0,02 % rhEGF N = 21, 0,04 %, rhEGF N = 21	Abstract, Abb. 2
Anzahl ausgewerteter Patienten	N = 61, PL N = 19, 0,02 % rhEGF N = 21, 0,04 %, rhEGF N = 21	Abb. 2
Studienabbrüche	n. g.	
Patientenfluss	Transparent	Abb. 2
Vergleichbarkeit der Gruppen	Verteilung Geschlecht zwischen 0,02 %-rhEGF- und 0,04 % rhEGF-Gruppe nicht vergleichbar, p = 0,03	S. 1859, Sp. 1, Abs. 2
Ergebnisse zur Wirksamkeit	• Vollständige Wundheilung bei N = 20/21 (95,3 %) in 0,04 %-rhEGF-, N = 12/21 (57,14 %) in 0,02 %-rhEGF- und N = 8/19 (42,10 %) in der PL-Gruppe • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung in 0,04 %-rhEGF-Gruppe im Vergleich zu beiden anderen Gruppen im Durchschnitt kürzer 6 ± 1 Wochen, KI [4,22; 7,78], p = 0,0003 • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung zwischen PL- und 0,02 % rhEGF-Gruppen nicht unterschiedlich • In Follow-up-Periode weitere vollständige Wundheilungen in PL- (N = 7) und 0,02 %-rhEGF-Gruppe (N = 5) Subgruppen-/Sensitivitätsanalysen: • Vollständige Wundheilung nach 12 Wochen: Frauen N = 21, Männer N = 18 • Mittlere Dauer bis zur vollständigen Wundheilung im Median: Frauen 8 Wochen, Männer 12 Wochen, p = 0,599	S. 1859, Sp. 1, Abs. 3 f.
Ergebnisse zu UE	• Zehen- oder Strahlamputationen infolge Osteomyelitis oder Gangrän N = 4, 0,02 % rhEGF N = 2, PL N = 2	S. 1860, Sp. 3, Abs. 3
Schlussfolgerung der Autoren	Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Applikation von rhEGF-haltiger Creme in Kombination mit Standardwundversorgung die Heilung von diabetischem Fußulcus signifikant erhöht und die Dauer bis zur vollständigen Wundheilung verkürzt.	Abstract
Kommentar/Bemerkung	• ITT genannt, aber nicht beschrieben • Endpunkte nicht explizit angegeben nur in Ergebnissen beschrieben • Keine tabellarische Darstellung zu den Ergebnissen • Keine Darstellungen zu UE sowie zu Studienabbrüchen • Signifikanzniveau nicht angegeben, nach Rückfrage bei Erstautor: 0,01	

ABI = Knöchel-Brachial-Index, engl.: Ankle brachial index. HbA1C = Anteil glykosyliertes Hämoglobin/Gesamthämoglobin. ITT = Intention-to-treat. KI = Konfidenzintervall. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. rhEGF = Rekombinanter humaner epidermaler Wachstumsfaktor, engl.: Recombinant human epidermal growth factor. SWV = Standardwundversorgung. UE = Unerwünschtes Ereignis.

		Quellenangabe in Publikation (Seite, Spalte, Absatz)
Studientyp (bew.)	RCT	
Evidenzniveau (bew.)	1	
Quelle	Viswanathan V, Pendsey S, Sekar N, Murthy GSR. A phase III study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human epidermal growth factor (REGEN-D™ 150) in healing diabetic foot ulcers. Wounds 2006; 18 (7): 186-196.	
Rekrutierungszeitraum	n. g.	
Fragestellung/ Zielsetzung	Sicherheit und Wirksamkeit von rhEGF-Gel (Regen-D 150 µg/g) im Vergleich zu PL bei der Heilung von diabetischen Ulcera	Abstract
Setting	n. g.	

Viswanathan 2006 – Fortsetzung

Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein: • Einverständniserklärung verstanden und von Patienten oder gesetzlichem Vormund unterschrieben • Ulcera ≥ 2 cm² und ≤ 50 cm² • Alter: 18 bis 65 Jahre • Nicht gebärfähige Frauen oder negativer Schwangerschaftstest und angemessene Verhütungspraxis 30 Tage vor und während der Studie • Eingestellter Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 • Ulcusdauer ≥ 2 bis 3 Wochen • ABI ≥ 0,75 Aus: • Ulcus ≥ Grad III gemäß Wagner-Klassifikation • Herzinsuffizienz (Stufe III und IV NYHA-Klassifikation); gastrointestinale, hepatische, renale, endokrine, hämatologische und immunologische Erkrankungen • Bluthochdruck (Stufe III), bekannte Überempfindlichkeiten gegenüber Inhaltsstoffen der Medikation, diabetische Ketoazidose oder Koma • Schwangere oder stillende Frauen • Bestehende oder vorangegangene Autoimmunerkrankungen, chronischer Alkoholabusus (≥ 40 ml/d für ≥ 6 Monate) • Innerhalb 1 Monats vor Studienbeginn erfolgte Behandlung mit negativen Auswirkungen auf Wundheilung, inklusive Behandlung mit Kortikosteroiden, Immunsuppressiva oder Zytotoxinen; Strahlen-/Chemotherapie • Anwendung von jeglichen zugelassenen, zu prüfenden, pflanzlichen oder nicht zugelassenen Präparaten zur Heilung von Wunden oder Verbrennungen innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn • Nach Einschätzung der Prüfärzte klinisch abnorme hämatologische oder biochemische Parameter oder zu erwartende mangelnde Compliance • Lokale oder systemische Infektionen; purulente Drainage, Osteomyelitis oder totes, nicht durch chirurgisches Debridement zu entfernendes Gewebe • Behandlung mit anderen Wachstumsfaktoren oder biologischen Verbänden oder Teilnahme an anderer klinischer Studie innerhalb von 30 Tagen vor Screeninguntersuchung oder im Studienverlauf • Versäumnis von 2, wöchentlich aufeinander folgenden Untersuchungsterminen	S. 187, Sp. 2, Abs. 4 f.
Anzahl Gruppen	2	Abstract
Intervention	• rhEGF-Gel 150 µg/g zweimal täglich bis zur vollständigen Wundheilung bzw. 15 Wochen lang; Applikation mittels sterilen Wattetupfern • Orale und intravenöse Gabe von Antibiotika zur Infektionsprävention	S. 189, Sp. 2, Abs. 1 S. 188, Sp. 2, Abs. 5
Kontrolle	• PL-Gel auf Wasserbasis in identischer Verpackung • Orale und intravenöse Gabe von Antibiotika zur Infektionsprävention	S. 188, Sp. 2, Abs. 3, 6 f. S. 188, Sp. 2, Abs. 5
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	n. g.	
Design	Multizentrische, doppelblinde, randomisierte Parallelgruppenstudie	S. 188, Sp. 2, Abs. 4
Zahl der Zentren	3	
Details, falls > 1	n. g.	
Randomisierung	• Geltuben versehen mit Randomisierungsnummern • Verhältnis 1 : 1 • Versiegelung der Randomisierungslisten	S. 188, Sp. 2, Abs. 6 f.
Concealment	n. g.	

Viswanathan 2006 – Fortsetzung

Verblindung	Doppelblind, Doppel-Dummy	S. 188, Sp. 2, Abs. 6 f.
Studiendauer gesamt	Max. 15 Wochen	S. 187, Sp. 2, Abs. 5
Primäre Endpunkte	n. g.	
Sekundäre Endpunkte	• Prozentualer Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Chance der vollständigen Wundheilung (in 15 Wochen) Häufigkeit der Untersuchungen nicht angegeben	S. 189, Sp. 2, Abs. 4 f.
Subgruppenanalysen	Nicht explizit als solche angegeben Ausgangswundgröße ≤ 6 cm^2 oder > 6 cm^2	
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	n. g.	
Statistische Methodik	• n. g. • ITT nicht angegeben	
Anzahl gescreenter Patienten	n. g.	
Run-in-Phase	n. g.	
Anzahl randomisierter Patienten	N = 60, rhEGF N = 30, PL N = 30	S. 189, Tab. 1 und Sp. 2, Abs. 3
Anzahl ausgewerteter Patienten	N = 57, rhEGF N = 29, PL N = 28	S. 189, Sp. 2, Abs. 3
Studienabbrüche	N = 3, rhEGF N = 1, PL N = 2	S. 189 Tab. 1
Patientenfluss	Transparent	
Vergleichbarkeit der Gruppen	Unklar	
Ergebnisse zur Wirksamkeit	• Durchschnittliche Dauer bis zur vollständigen Heilung in rhEGF- 9,576 ± 4,959 Wochen bzw. 14,893 ± 4,068 Wochen in PL-Gruppe, im Median 8,504 Wochen in rhEGF- bzw. 14,894 Wochen in PL-Gruppe • Vollständige Wundheilung bei 90 % der Teilnehmer in rhEGF-Gruppe nach 15 Wochen, in PL-Gruppe nach 22 Wochen • Wahrscheinlichkeit nicht zu heilen innerhalb von 15 Wochen: rhEGF-Gruppe 14 %,.PL-Gruppe 50 % • Wundheilungsrate bei Ulcera > 6 cm² in rhEGF-Gruppe besser N = 11/15 als in PL-Gruppe 2/15, p < 0,002 • Wundheilungsrate bei Ulcera ≤ 6 cm² ohne Gruppenunterschied	S. 189, Sp. 2. Abs. 5 f. S. 190, Sp. 1, Abs. 1 S. 190, Sp. 2, Abs. 1
Ergebnisse zu UE	Ausschlag N = 1, Schmerzen N = 3, Hautirritationen N = 2	S. 189, Sp. 2, Abs. 2
Schlussfolgerung der Autoren	Mit dieser Phase-III-Studie konnte die Wirksamkeit und Sicherheit des rhEGF-Gels belegt werden. Auf Basis vorliegender Studie wird eine Behandlung chronischer Wunden wie diabetischer Ulcera, bei denen dessen Heilung ein wesentliches Problem darstellt, mit Wachstumsfaktoren befürwortet Die Behandlung mit Wachstumsfaktoren könnte zur Prävention von Beinamputationen dienen, sowie als Standardbehandlung zur Verbesserung der Heilung von chronischen Wunden und zur Verkürzung der Dauer bis zur vollständigen Wundheilung eingesetzt werden.	S. 195, Sp. 1, Abs. 1
Kommentar/Bemerkung	• Statistische Methodik nicht beschrieben, lediglich aus Tabellenlegenden vage erkennbar • Angaben zu UE marginal und nicht nach Gruppen differenziert dargestellt • Keine Angaben zu Basisdaten der Patienten • Werte in Text und Tabelle unterscheiden sich: Durchschnittliche Dauer bis zur vollständigen Heilung in Text 9 bzw. 13 Wochen, in Tabelle 9,576 bzw. 14,893 Wochen; Vollständige Wundheilung bei 90 % der Teilnehmer in Text 15, bzw. 22 Wochen, in Tabelle 15,882 bzw. 20,108 Wochen • Finanziert durch Bharat Biotech International Limited, Hyderabad, Indien	

ABI = Knöchel-Brachial-Index, engl.: Ankle brachial index. ITT = Intention-to-treat. NYHA = New York Heart Association. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. rh-EGF = Rekombinanter humaner epidermaler Wachstumsfaktor, engl.: Recombinant human epidermal growth factor. UE = Unerwünschtes Ereignis.

		Quellenangabe in Publikation (Seite, Spalte, Absatz)
Studientyp (bew.)	RCT	
Evidenzniveau (bew.)	1	
Quelle	Richard JL, Parer-Richard C, Daures JP, Clouet S, Vannereau D, Bringer J, Rodier M, Jacob C Comte-Bardonnet M. Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Care 1995; 18 (1): 64-69.	
Rekrutierungszeitraum	n. g.	
Fragestellung/ Zielsetzung	Wirksamkeit und Sicherheit von lokal verabreichtem bFGF im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit diabetischem neurotrophischem Fußulcus	Abstract
Setting	6 Wochen stationär, danach 12 Wochen ambulant	Abstract
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein: • Typisches, chronisches, nichtheilendes, neuropathisches Ulcus (Stufe I, II oder III nach Wagner) an der Fußsohle • > 0,5 cm Länge an der größten Stelle des Ulcus nach mechanischem Debridement • Vibrationsempfindungsschwelle > 30 V gemessen an großem Zeh oder malleolus medialis Aus: • Periphere vaskuläre Erkrankung (durch Doppler-Ultraschall) • Aktive Infektion	S. 65, Sp. 1, Abs. 1
Anzahl Gruppen	2	Abstract
Intervention	2 aufeinanderfolgende Behandlungsabschnitte (oder bis zur vollständigen Heilung): • 6 Wochen lang stationärer Aufenthalt mit täglichem Aufsprühen von 50 µl Spray mit 500 ng bFGF (Farmitalia Carlo Erba, Mailand, Italien) sowie SWV beschrieben als mechanische Entfernung von nekrotischem Gewebe und Callus (je nach Ulcusfläche 1 bis 2 Applikationen des Sprays) und anschließendem Verband mit sterilem Vaseline-imprägniertem Verbandmull (Le Grau du Roi) oder trockenen Kompressen (Montpellier), sowie Anhalten zur Druckentlastung der betroffenen Extremität, sowie intensive Insulintherapie bestehend aus 3-mal täglicher subkutaner Injektion bzw. kontinuierlicher subkutaner Infusion während des gesamten Studienverlaufs • 12 Wochen lang 2-mal wöchentliche Applikation des Sprays, Klinikentlassung bei zufriedenstellender Heilung	S. 65, Sp. 1, Abs. 2 f.
Kontrolle	• 6 Wochen lang stationärer Aufenthalt mit täglichem Aufsprühen von Placebo-Spray sowie SWV • 12 Wochen lang 2-mal wöchentliche Applikation des Sprays, Klinikentlassung bei zufriedenstellender Heilung	S. 65, Sp. 1, Abs. 1 f.
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	n. g.	
Design	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Pilotstudie	Abstract
Zahl der Zentren	2	
Details, falls > 1	Diabetesstationen der Universitätsklinik Montpellier (N = 7) und der Le Grau du Roi Klinik (N = 10)	S. 64, Sp. 2, Abs. 4
Randomisierung	Randomisierung nur als Begriff genannt aber nicht näher beschrieben	
Concealment	n. g.	
Verblindung	Doppelblind	
Studiendauer gesamt	Max. 18 Wochen	Abstract
Primäre Endpunkte	n. g.	

Richard 1995 – Fortsetzung

Sekundäre Endpunkte	• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung (Ulcusstufe 0 nach Wagner) • Prozentuale Wundheilung (Umfang und Fläche) im Vergleich zum Studienbeginn • Verbesserung oder Verschlechterung in der Ulcusklassifikation (nach Wagner) • Dauer bis zur 50 bzw. 100 % Wundheilung Wöchentliche Untersuchungen der Patienten mit Evaluation der Zielgrößen	S. 66, Sp. 1, Abs. 2 f. S. 65, Sp. 3, Abs. 2
Subgruppenanalysen	n. g.	
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	n. g.	
Statistische Methodik	• ITT n. g. • Statistische Analysen wurden mithilfe BMPD Statistiksoftware durchgeführt • Gruppenvergleich quantitativer und qualitativer Daten mittels Fisher‘s exaktem Test und Kruskal-Wallis-Test • Vergleich der Daten zu Studienbeginn und -ende mittels exaktem Wilcoxon-Rangsummen-Test und Mc Nemar-Test • Bestimmung des Einflusses der Behandlung auf die Veränderung der standardisierten Wundfläche (Referenz ist Abstand zwischen Großzehengrundgelenk und kleinem Zeh) über die Zeit mittels multivariater Varianzanalyse für wiederholte Messungen (wöchentlich) • Dauer bis zur 25 und 50 % Wundheilung mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert • Breslow- und Mantel-Test zur Festlegung der Untermengen von prognostischen Variablen; Cox-Proportional-Hazard-Modell mit schrittweiser Einführung der Variablen zur Identifizierung und Kontrolle prognostischer Variablen im Fall statistischer Signifikanz • Kontrolle des Effekts des Ulcusdurchmessers bei Studienbeginn auf Gilman-Parameter für die Messung des Wundverschlusses mittels linearer Korrelation und Kovarianzanalyse untersucht	S. 66, Sp. 1, Abs. 4 S. 65, Sp. 3, Abs. 3
Anzahl gescreenter Patienten	n. g.	
Run-in-Phase	n. g.	
Anzahl randomisierter Patienten	N = 17, PL N = 8, bFGF N = 9	
Anzahl ausgewerteter Patienten	N = 17, PL N = 8, bFGF N = 9	
Studienabbrüche	N = 5, PL N = 2 (Infektionen), bFGF N = 3 (2 aufgrund von Infektionen, 1 auf Wunsch des Patienten trotz Besserung)	S. 66, Sp. 2, Abs. 1
Patientenfluss	Transparent	S. 67, Sp. 1, Abs. 5 f.
Vergleichbarkeit der Gruppen	Vergleichbar	S. 65, Sp. 2, Abs. 1
Ergebnisse zur Wirksamkeit	• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung: bFGF-Gruppe N = 3/9 (33 %), PL-Gruppe N = 5/8 (63 %), Unterschied statistisch nicht signifikant • Verbesserung in Ulcusklassifikation nach Wagner: bFGF-Gruppe N = 2/9, PL-Gruppe N = 1/8, Unterschied statistisch nicht signifikant • Keine Veränderung in Ulcusklassifikation: bFGF-Gruppe N = 2/9, PL-Gruppe N = 0/8, Unterschied statistisch nicht signifikant • Verschlechterung in Ulcusklassifikation: bFGF-Gruppe N = 2/9, PL-Gruppe N = 2/8, Unterschied statistisch nicht signifikant • Prozentuale Wundheilung (Fläche) im Vergleich zum Studienbeginn: bFGF-Gruppe 35,8 ± 49,6 %, PL-Gruppe 47,2 ± 36,4 %, Unterschied statistisch nicht signifikant • Zeit bis zur 50 % Wundheilung: bFGF-Gruppe 9,3 ± 2,1 Wochen SD, PL-Gruppe 5,8 ± 0,4 Wochen SD, Unterschied statistisch nicht signifikant	S. 66, Sp. 3, Abs. 2, Tab. 2

Richard 1995 – Fortsetzung

Ergebnisse zu UE	• Infektionen bei jeweils 2 Patienten in beiden Gruppen (Zunahme der Ulcusstufe nach Wagner) • Keine Beobachtung von klinisch medikamentenbezogenen UE oder abnormalen hämatologischen oder biochemischen Werten in der bFGF-Gruppe	S. 66, Sp. 2, Abs. 1 S. 67, Sp. 1, Abs. 3
Schlussfolgerung der Autoren	Lokale Applikation von bFGF bietet bei der Heilung von chronischem diabetischem neuropathischem Fußulcus keine Vorteile gegenüber PL. Da Diabetes erhebliche Defekte bei der Wundheilung verursacht, stellen wir die Hypothese auf, dass der Einsatz eines einzelnen Wachstumsfaktors für eine schnellere Wundheilung diabetischer Ulcera unzureichend ist.	Abstract
Kommentar/Bemerkung	• Darstellung/Auflistung der Endpunkte nur in den Ergebnissen • Im Methodenteil wird Analyse der Dauer für 25 bzw. 50 % Heilung mittels Kaplan Meier Plots angekündigt, in den Ergebnissen aber von 50 bzw. 100 % Heilung berichtet, Kaplan-Meier-Kurven selbst fehlen • Insgesamt nur dürftige Darbietung von Informationen • Fehlende Angaben der Signifikanz bei den Ergebnissen • Es wird von einem insulinpflichtigen Patienten berichtet, weitere Angaben (Gruppe, Geschlecht…) hierzu fehlen.	

bFGF = Basischer Fibroblastenwachstumsfaktor, engl.: Basic fibroblast growth factor. ITT = Intention-to-treat. n. g. = Nicht genannt. PL = Placebo. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SD = Standardabweichung. SWV = Standardwundversorgung. UE = Unerwünschtes Ereignis.

		Quellenangabe in Publikation (Seite, Spalte, Absatz)
Studientyp (bew.)	RCT	
Evidenzniveau (bew.)	1	
Quelle	Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, Mengel M, Prendergast JJ, Ricotta JJ, Steed DP, Lipkin S. Use of Dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers. Diabetes Care 1996; 19 (4): 350-354.	
Rekrutierungszeitraum	n. g.	
Fragestellung/ Zielsetzung	Bewertung der Wirkung eines künstlich hergestellten humanen Hautprodukts (Dermagraft) im Vergleich zu SWV in der Wundheilung diabetischer Ulcera	Abstract, S. 350, Sp. 3, Abs. 1
Setting	n. g.	
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein: • Ausreichend kontrollierter insulinabhängiger oder nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus • ≤ 1 Hospitalisierung aufgrund Hyper- oder Hypoglykämie, oder Ketoazidose innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn • Diabetische Ulcera plantar oder an Ferse • Alle Hautschichten umfassendes Ulcus > 1 cm^2 • Ulcus bei Randomisierung frei von Nekrosen und Infektionen und geeignet für Hauttransplantation (Sehnen, Knochen, Gelenke nicht betroffen, keine Fistelgänge) • Adäquate Durchblutung des Fußes beurteilt durch klinische Symptome und Dopplersonographie für AAI > 0,75 • Möglichkeit zur 12-wöchigen Studienteilnahme Aus: • Ulcus nicht infolge Diabetes mellitus • Schwangerschaft • Medikamente mit Einfluss auf Heilung wie Kortikosteroide, Immunsupressiva, Zytokine	S. 350. Sp. 3, Abs. 3
Anzahl Gruppen	4	S. 351, Sp. 2, Abs. 4 ff.

Gentzkow 1996 – Fortsetzung

Intervention	**Gruppe 1:** • Wöchentliche Applikation eines Dermagraftimplantats für 8 Wochen und SWV **Gruppe 2:** • Alle 2 Wochen Applikation von 2 Dermagraftimplantaten für 8 Wochen und SWV **Gruppe 3:** • Alle 2 Wochen Applikation eines Dermagraftimplantats für 8 Wochen und SWV • SWV beschrieben als scharfes chirurgisches Debridement inklusive Training vor Ort zur Vereinheitlichung der Technik, Anlegen einer nicht anhaftenden Auflage, Bandagieren mit zentral eingekauftem und daher in allen Zentren identischem, kochsalzhaltigem, feuchten Verbandmull, Sicherung durch Klebeverband und Orthesen zur Druckentlastung für alle Patienten	S. 351, Sp. 2, Abs. 4/5/6 S. 350, Sp. 3, Abs. 5 S. 351, Sp. 1, Abs. 1
Kontrolle	Gruppe 4: SWV	
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	n. g.	
Design	Randomisierte, multizentrische, einfach verblindete Pilotstudie	Abstract
Zahl der Zentren	5	S. 350, Sp. 2, Abs. 4
Details, falls > 1	n. g.	
Randomisierung	Randomisierung nur als Begriff genannt aber nicht näher beschrieben	
Concealment	Versiegelte Briefumschläge	S. 351, Sp. 2, Abs. 3
Verblindung	Einfach verblindet	Abstract
Studiendauer gesamt	12 Wochen	Abstract
Primäre Endpunkte	n. g.	
Sekundäre Endpunkte	• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung • Anteil Patienten mit 50 % Wundheilung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Dauer bis zur 50 % Wundheilung • Prozentualer Anteil Wundheilung • Anteil Reduktion Wundvolumen • Ulcusrezidiv Wöchentliche Erhebung der Zielparameter	S. 352, Sp. 3, Abs. 6 Abstract
Subgruppenanalysen	n. g.	
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	n. g.	
Statistische Methodik	• ITT-Analyse • Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung und 50 % Wundheilung in Woche 12 mittels Fishers exaktem Test untersucht • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung und 50 % Wundheilung mittels Sterbetafeln und Logrank-Test analysiert • Prozentualer Anteil Wundheilung (Volumen) in jeder Studienwoche mittels Varianzanalyse (ANOVA) und den Faktoren Behandlung, Zentrum und deren Interaktion untersucht • Assoziationen zwischen Dauer bis zur vollständigen Wundheilung, Dauer bis zur 50 % Wundheilung und verschiedenen Kovariaten mittels Logrank-Test analysiert • Vergleich der Basisdaten mittels Varianzanalyse (ANOVA) und den Faktoren Behandlung, Zentrum und deren Interaktion, für stetige Variablen und mittels Fishers exaktem Test für diskrete Variablen	S. 351, Sp. 3, Abs. 4 S. 351, Sp. 3, Abs. 3
Anzahl gescreenter Patienten	n. g.	
Run-in-Phase	n. g.	

Gentzkow 1996 – Fortsetzung

Anzahl randomisierter Patienten	Gruppe 1: N = 12 Gruppe 2: N = 14 Gruppe 3: N = 11 Gruppe 4: N = 13	S. 351, Sp. 3, Abs. 4
Anzahl ausgewerteter Patienten	Gruppe 1: N = 12 Gruppe 2: N = 14 Gruppe 3: N = 11 Gruppe 4: N = 13	S. 352, Sp. 1/2/3
Studienabbrüche	n. g.	
Patientenfluss	Transparent	
Vergleichbarkeit der Gruppen	• Alter in der Kontrollgruppe geringer, p = 0,009 • Durchschnittliche Ulcusdauer in Wochen sehr unterschiedlich: Gruppe 1: 50,4, Gruppe 2: 40,7, Gruppe 3: 43,2, Gruppe 4: 87,0	S. 351, Sp. 3, Abs. 4, Tab. 1
Ergebnisse zur Wirksamkeit	• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung in Gruppe 1 höher als in Gruppe 4, p = 0,03 (Gruppe 1 = 50,0 %, Gruppe 2 = 21,4 %, Gruppe 3 = 18,2 %, Gruppe 4 = 7,7 %) • Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung in Gruppen mit höherer Dosierung jeweils größer: Gruppe 1 > Gruppe 2 > Gruppe 3 • Anteil Patienten mit 50 % Wundheilung in Gruppe 1 größer als in Gruppe 4, p = 0,017 (Gruppe 1 = 75 %, Gruppe 2 = 50,0 %, Gruppe 3 = 18,2 %, Gruppe 4 = 23,1 %) • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung in Gruppe 1 im Median 12 Wochen, > 12 Wochen innerhalb der andern Gruppen; paarweiser Vergleich Überlebensanalyse Gruppe 1 vs. Gruppe 4: p = 0,056 • Dauer bis zur 50 % Wundheilung im Median in Gruppe 1 kürzer (2,5 Wochen) als in Gruppe 4 (> 12 Wochen), p = 0,0047 • Reduktion Wundvolumen) in Gruppe 1 mit 88,9 % größer als in Gruppe 4 mit 0 %, p = 0,017 • Keine Ulcusrezidive bei Patienten mit vollständiger Wundheilung	S. 351, Sp. 3, Abs. 5 S. 352, Sp. 1, Abs. 1 S. 352, Sp. 1, Abs. 2 S. 352, Sp. 1, Abs. 3 S. 352, Sp. 2, Abs. 3 S. 352, Sp. 3, Abs. 2
Ergebnisse zu UE	• 3 Todesfälle in Dermagraftgruppe • Häufigstes UE: Wundinfektion: Gruppe 1 = 17 %, Gruppe 2 = 29 %, Gruppe 3 = 27 %, Gruppe 4 = 23 %	S. 352, Sp. 3, Abs. 2 S. 352, Sp. 3, Abs. 3
Schlussfolgerung der Autoren	Eine Behandlung mit Dermagraft bewirkt im Vergleich zur SWV bei diabetischen Ulcera häufiger eine vollständige Wundheilung und eine schnellere Wundheilung. Nach 14 Wochen zeigten sich keine Rezidive, was möglicherweise auf eine verbesserte Wundheilung hindeutet.	Abstract
Kommentar/Bemerkung	• Todesfälle ohne Angabe von Ursachen berichtet • UE marginal berichtet • Finanziert durch Advanced Tissue Sciences, Inc., La Jolla, Kalifomien, USA	

AAI = Knöchel-Arm-Index, engl.: Ankle arm index. ANOVA = Varianzanalyse. ITT = Intention-to-treat. n. g. = Nicht genannt. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SWV = Standardwundversorgung. UE = Unerwünschtes Ereignis.

		Quellenangabe in Publikation (Seite, Spalte, Absatz)
Studientyp (bew.)	RCT	
Evidenzniveau (bew.)	1	
Quelle	Hanft JR, Surprenant MS. Healing of chronic foot ulcers in diabetic patients treated with a human fibroblast-derived dermis. J Foot Ankle Surg 2002; 41 (5): 291-299.	
Rekrutierungszeitraum	n. g.	
Fragestellung/ Zielsetzung	Sicherheit und Wirksamkeit von Dermagraft und SWV im Vergleich zur SWV in der Behandlung von plantaren, diabetischen Ulcera.	S. 292, Sp. 2, Abs. 2

Hanfz 2002 – Fortsetzung

Setting	Möglichkeit zur ambulanten Teilnahme	S. 298, Sp. 2, Abs. 4
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein: • Alter ≥ 18 Jahre • Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 • Ulcus ≥ 2 Wochen für Prüfärzte beobachtbar • Plantares Ulcus am Vorderfuß (distal des Tarsometatarsalgelenks inklusive Zehen) oder der Ferse mit einer Ulcusfläche ≥ 1,0 cm² bei Randomisierungstermin • Ulcus über alle Hautschichten ohne Befall der Muskulatur, Knochen, Sehnen und Gelenkkapseln • Wunde frei von Nekrosen und scheinbar aus frischem Granulationsgewebe bestehend • Adäquate Durchblutung des Fußes beurteilt durch Pulstasten (entweder Dorsalis pedis oder Arteria posterior tibialis) • Frauen im gebärfähigen Alter mit angemessener Verhütungspraxis und negativem Schwangerschaftstest • Teilnahmebereitschaft an Studie und Follow-up von Patient und Betreuungsperson • Teilnahmeerklärung durch Patient oder Vormund gelesen und unterschrieben Aus: • Gangrän an betroffener Extremität • Ulcus über Charcot-Deformität des Mittelfußes oder über Fußwurzelknochen- Ferse, distal von Fersenbein, Kahnbein, Würfelbein • Ulcus infolge anderer Ursache als Diabetes mellitus (arterielle Insuffizienz, Venus Stasis, Strahlung, Traumata, rheumatoide Arthritis, Vasculitis, Kollagen-Gefäßerkrankung) • Ulcera mit Fistelgängen ohne Möglichkeit für komplettes Debridement • Ulcusfläche ≤ 20 cm² und Länge ≤ 5 cm • Wachstumsrate des Ulcus ≥ 50 % (positiv oder negativ) während Screeningperiode • Bestehende oder vorangegangene Nieren-, Leber-, hämatologische, neurologische oder Erkrankung des Immunsystems; keine maligne Erkrankung in Remission ≥ 5 Jahre • Schwere Unterernährung (Albumin < 2,0) • Drogen- oder Alkoholabusus • Zufällige Blutzuckerbestimmung ≥ 450 mg/dl • Ketonkörper im Urin gering, mittel oder stark • Weiteres Ulcus mit Nähe ≤ 7,0 cm zu Zielulcus • Einnahme von Kortikosteroiden oral oder parenteral, Immunsuppressiva oder Zytotoxinen, Warfarin oder Heparin • Bestehende oder vorangegangene Blutungserkrankungen • Diagnose AIDS oder HIV-positiv • Teilnahme an weiterer Studie und Behandlung mit einem Prüfpräparat innerhalb der letzten 30 Tage • Medizinischer Eingriff an Knochen des Zielfußes ≤ 30 Tage vor Screening • Vorher erfolgte Behandlung mit Dermagraft • Cellulite, Osteomyelitis oder andere nachgewiesene Infektion • Jegliche Voraussetzung für Beeinträchtigung der Teilnahmefähigkeit aus Sicht der Durchführenden	S. 293, Tab. 2
Anzahl Gruppen	2	Abstract
Intervention	• Wöchentliche Applikation von Dermagraft über 8 Wochen • SWV beschrieben als chirurgisches Debridement, Bandagieren mit nicht anhaftendem, kochsalzhaltigem feuchten Verbandmull, Pflastervlies zur Stabilisierung • Orthesen zur Druckentlastung	S. 294, Sp. 1, Abs. 1 ff.

Hanft 2002 – Fortsetzung

Kontrolle	SWV	
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	n. g.	
Design	Prospektive, randomisierte, multizentrische, kontrollierte, einfach verblindete Studie.	Abstract
Zahl der Zentren	1	Abstract
Details, falls >1	n. g.	
Randomisierung	Blockrandomisierung mit Blockgröße 4 und stratifiziert nach Ulcusgröße (≥ 1 bis ≤ 2cm²; > 2 bis ≤ 20 cm²)	S. 292, Sp. 2, Abs. 5
Concealment	n. g.	
Verblindung	Einfach verblindet (Patienten)	S. 294, Sp. 1, Abs. 3
Studiendauer gesamt	12 Wochen	Abstract
Primäre Endpunkte	n. g.	
Sekundäre Endpunkte	• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach Woche 12 • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Prozentuale Wundheilung Wöchentliche Erhebung der Zielparameter	Abstract
Subgruppenanalysen	Nicht explizit als solche angegeben • Ulcuslokalisation an Vorderfuß/Zeh oder Ferse • Ulcusdauer ≤ 6 Wochen und > 6 Wochen	S. 296, Sp. 1/2, Abs. 1 S. 294, Sp. 2, Abs. 5
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	n. g.	
Statistische Methodik	• Vergleichbarkeit der Patienten bei Studienbeginn mittels zweiseitigem t-Test, Kruskal-Wallis Test und Fishers exaktem Test untersucht • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung mittels Mantel-Haenszel-Logrank-Test untersucht • Wundverschlussdauern im Median mittels Sterbetafeln analysiert • Prozentuale Wundheilung mittels Kruskal-Wallis-Test untersucht • Behandlungsvergleiche und Anzahl von Patienten mit UE mittels zweiseitigen exakten Test nach Fisher analysiert • ITT nicht berichtet	S. 294, Sp. 2, Abs. 2 und Legenden der Tab.
Anzahl gescreenter Patienten	n. g.	
Run-in-Phase	2 Wochen	S. 292, Sp. 2, Abs. 4
Anzahl randomisierter Patienten	N = 46, Dermagraft N = 24, SWV N = 22	S. 294, Sp. 2, Abs. 4
Anzahl ausgewerteter Patienten	Sicherheit: N = 46 Dermagraft N = 24, SWV N = 22 Effektivität Ulcus > 6 Wochen: N = 28, Dermagraft N = 14, SWV N = 14	S. 294, Sp. 2, Abs. 4
Studienabbrüche	Studienabbrüche (Tabelle 3 der Publikation)	

	Dermagraft	SWV	Gesamt
N	24	22	46
Abbrüche gesamt	1 (4,2)	4 (18,2)	5 (10,9)
Abbruch infolge nichttödl. UE	1 (4,2)	4 (18,2)	5 (10,9)
Vollständige Studienteilnahme*	23 (95,8)	18 (81,8)	41 (89,1)

Alle Angaben N (%), * inklusive Patienten mit und ohne vollständige Wundheilung

Hanft 2002 – Fortsetzung

<table>
<tr><td>(weiter)
Studienabbrüche</td><td>Studienabbrüche Ulcera > 6 Wochen bei Randomisierung (Tabelle 4 der Publikation)
<table><tr><td></td><td>Dermagraft</td><td>SWV</td><td>Gesamt</td></tr><tr><td>N</td><td>14</td><td>14</td><td>28</td></tr><tr><td>Abbrüche gesamt</td><td>0 (0,0)</td><td>3 (21,4)</td><td>3 (10,7)</td></tr><tr><td>Abbruch infolge nichttödl. UE</td><td>0 (0,0)</td><td>3 (21,4)</td><td>3 (10,7)</td></tr><tr><td>Vollständige Studienteilnahme*</td><td>14 (100,0)</td><td>11 (78,6)</td><td>25 (89,3)</td></tr></table>Alle Angaben N (%), * inklusive Patienten mit und ohne vollständige Wundheilung</td><td></td></tr>
<tr><td>Patientenfluss</td><td>Transparent</td><td></td></tr>
<tr><td>Vergleichbarkeit der Gruppen</td><td>• Durchschnittliche Ulcusdauer in Wochen sehr unterschiedlich: Dermagraft 21,0 ± 18,20, SWV: 80,79 ± 188,90, p = 0,289
• Nach Aussage der Autoren gegeben</td><td>Tab. 5</td></tr>
<tr><td>Ergebnisse zur Wirksamkeit</td><td>Patienten mit Ulcusdauer > 6 Wochen:
• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung Dermagraft N = 10/14 (71,4 %), SWV N = 2/14 (14,3 %), p = 0,003
• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung in Subgruppe mit Ulcuslokation an Vorderfuß/ Zeh Dermagraft N = 7/10 (70%), SWV N = 2/13 (15 %)
• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung in Subgruppe mit Ulcuslokation an Ferse Dermagraft 3/4 (75 %), SWV N = 0/1
• Dauer bis zur vollständigen Wundheilung in Dermagraft- kürzer als in SWV-Gruppe, p = 0,004
• Prozentuale Wundheilung in Dermagraft- größer als in SWV-Gruppe, p = 0.002
Alle Patienten:
• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung Dermagraft N = 15/24 (62,5 %), SWV N = 6/22 (27,3 %)</td><td></td></tr>
<tr><td>Ergebnisse zu UE</td><td>UE gesamt: Dermagraft N = 14/24 (58,3 %), Kontrolle N = 16/22 (72,7 %)
Anzahl Patienten mit UE (Tabelle 8 der Publikation)
<table><tr><td></td><td>Dermagraft</td><td>Kontrolle</td><td>Gesamt</td><td>p-Wert</td></tr><tr><td>N</td><td>24</td><td>22</td><td>46</td><td></td></tr><tr><td>Cellulite</td><td>1 (4,2)</td><td>5 (22,7)</td><td>6 (13,0)</td><td>0,090</td></tr><tr><td>Osteomyelitis</td><td>1 (4,2)</td><td>4 (18,2)</td><td>5 (10,9)</td><td>0,178</td></tr><tr><td>Andere Infektion</td><td>1 (4,2)</td><td>2 (9,1)</td><td>3 (6,5)</td><td>0,600</td></tr><tr><td>Gesamt*</td><td>2 (8,3)</td><td>9 (40,9)</td><td>11 (23,9)</td><td>0,015</td></tr></table>Alle Angaben N (%), * 1 Patient konnte mehrere Infektionen haben</td><td></td></tr>
<tr><td>Schlussfolgerung der Autoren</td><td>Patienten mit Ulcera ≥ 6 Wochen, die mit Dermagraft behandelt wurden, hatten eine signifikant größeren % Anteil mit vollständiger Wundheilung in Woche 12 als die der Kontrollgruppe. Außerdem war die Dauer bis zur Wundheilung signifikant kürzer. Die Ergebnisse dieser Untersuchung lassen vermuten, dass Dermagraft effektiv und sicher ist in der Behandlung diabetischer Fußulcera ≥ 6 Wochen.</td><td>S. 298, Sp. 2, Abs. 5</td></tr>
<tr><td>Kommentar/Bemerkung</td><td>• Statistische Methodik lückenhaft beschrieben (Methoden zum Vergleich der Basisdaten nur Tabellelegenden entnehmbar, Regressionsanalyse für möglichen Einfluss von Kovariaten erst im Ergebnisteil erwähnt, untersuchte Population dabei unklar)
• Basisdaten nur für Patienten mit Ulcusdauer > 6 Monate angegeben
• 1 Zentrum aus Studie Marston et al. 2002
• Studie finanziert durch Advanced Tissue Sciences, Inc.-Smith & Nephew</td><td></td></tr>
</table>

ITT = Intention-to-treat. n. g. = Nicht genannt. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SWV = Standardwundversorgung. UE = Unerwünschtes Ereignis.

		Quellenangabe in Publikation (Seite, Spalte, Absatz)
Studientyp (bew.)	RCT	
Evidenzniveau (bew.)	1	
Quelle	Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R for the Dermagraft Diabetic Foot Ulcer Study Group. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers. Results of a prospective randomized trial. Diabetes Care 2003; 26: 1701–1705.	
Rekrutierungszeitraum	Dezember 1998 bis März 2000	S. 1702, Sp. 1, Abs. 3
Fragestellung/ Zielsetzung	Sicherheit und Wirksamkeit von Dermagraft im Vergleich zu einer Kontrollbehandlung bei Patienten mit chronischen diabetischen Ulcera	Abstract und S. 1701, Sp. 2, Abs. 4
Setting	Möglichkeit zur ambulanten Teilnahme	S. 1702, Sp. 2, Abs. 2
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein: • Patienten ≥ 18 Jahre • Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 • Ulcus ≥ 2 Wochen für Prüfärzte beobachtbar • Plantares Ulcus an Vorderfuß oder Ferse mit Fläche ≥ 1,0 cm² bei Randomisierungstermin • Ulcus über alle Hautschichten ohne Befall der Muskulatur, Knochen, Sehnen und Gelenkkapseln • Wunde frei von Nekrosen und scheinbar aus frischem Granulationsgewege bestehend • Adäquate Durchblutung des Fußes beurteilt durch Pulstasten • Knöchel-Arm-Index ≥ 0,7 (Dopplersonographie) Aus: • Gangrän an betroffener Extremität • Ulcus über Charcot-Deformität • Gesamte Ulcusfläche > 20 cm² • Schwere Unterernährung (Albumin ≤ 2,0) • Zufällige Blutzuckerbestimmung ≥ 450 mg/dl • Ketonkörper im Urin gering, mittel oder stark • Weiteres Ulcus mit Nähe ≤ 7,0 cm zum Zielulcus • Einnahme von Kortikosteroiden oral oder parenteral, Immunsuppressiva oder Zytotoxinen, Warfarin oder Heparin • Bestehende oder vorangegangene Blutungserkrankung • Diagnose AIDS oder HIV-positiv • Cellulite, Osteomyelitis oder andere nachgewiesene Infektion	S. 1702, Tab. 1 S. 1702. Sp. 3, Abs. 2
Anzahl Gruppen	2	S. 1702, Sp. 2, Abs. 2
Intervention	• Wöchentliche Applikation von Dermagraft über 8 Wochen • SWV beschrieben als chirurgisches Debridement, Bandagieren mit nicht anhaftendem, kochsalzhaltigem feuchten Verbandmull für Füllung des Ulcus, trockene Gaze und Pflastervlies (Hypafix) zur Stabilisierung • Orthesen zur Druckentlastung beschrieben als extra flaches spezielles diabetisches Schuhwerk maßgefertigten Einlagen oder orthopädische Sandalen	S. 1702, Sp. 2, Abs. 1 S. 1702, Sp. 2, Abs. 2 S. 1703, Sp. 3, Abs. 4
Kontrolle	SWV	
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	n. g.	
Design	Prospektive, einfach verblindete, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie	Abstract, S. 1702 Sp. 1, Abs. 2
Zahl der Zentren	35	Abstract
Details, falls > 1	USA	Abstract

Marston 2003 – Fortsetzung

Randomisierung	Randomisierung stratifiziert nach Ulcusgröße (≥ 1 bis ≤ 2 cm²; > 2 bis ≤ 20 cm²) ansonsten nicht näher beschrieben	S. 1702, Sp. 1, Abs. 3
Concealment	n. g.	
Verblindung	Einfach verblindet (Patienten)	S. 1702 Sp. 1, Abs. 2
Studiendauer gesamt	12 Wochen	Abstract
Primäre Endpunkte	Nicht explizit angegeben	
Sekundäre Endpunkte	• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach Woche 12 • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Prozentuale Wundheilung Alle Endpunkte wurden wöchentlich bis zum Zeitpunkt der vollständigen Wundheilung oder Woche 12 erhoben	Abstract, S. 1703, Sp. 2, Abs. 4
Subgruppenanalysen	Nicht explizit als solche angegeben • Ulcuslokalisation am Vorderfuß/Zeh oder Ferse	S. 1703, Sp. 2, Abs. 3
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	Auf der Basis eines exakten Tests nach Fisher über 2 Gruppen mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,0294 und einer Studienstärke von mindestens 80 % wurde eine Fallzahl von 330 Patienten (165 pro Gruppe) ermittelt	S. 1702, Sp. 3, Abs. 5
Statistische Methodik	• Ermittlung des Signifikanzniveaus von 0,0294 nach Pocock zum Einhalten des 0,05 p-Werts des alpha-Fehlers bei der Zwischenauswertung; da Niveau nicht erreicht wurde (aufgrund des Einflusses der Dauer des Ulcus) wurde Bayes sequentielles Verfahren angewendet (98,4 % Wahrscheinlichkeit des Nutzens) • Vergleichbarkeit der Patienten bei Studienbeginn mittels Fishers exaktem Test, 2-seitigem t-Test oder Kruskall-Wallis-Test untersucht • ITT nicht angegeben	S. 1702, Sp. 3, Abs. 5 ff. S. 1703, Sp. 1, Abs. 2
Anzahl gescreenter Patienten	n. g.	
Run-in-Phase	n. g.	
Anzahl randomisierter Patienten	N = 314, Dermagraft N = 163, SWV N = 151	Abstract, Tab. 4
Anzahl ausgewerteter Patienten	Sicherheit: N = 314, Dermagraft N = 163, SWV N = 151 Effektivität: Ulcus > 6 Wochen; N = 245, Dermagraft N = 130, SWV = 115	Tab. 3 Tab. 2 S. 1703, Sp. 1, Abs. 3
Studienabbrüche	46/245 (19 %)	S. 1703, Sp. 1, Abs. 3
Patientenfluss	Transparent	
Vergleichbarkeit der Gruppen	• Durchschnittliche Ulcusdauer in Wochen sehr unterschiedlich: Dermagraft: 41, SWV: 67 • Nach Aussage der Autoren gegeben	
Ergebnisse zur Wirksamkeit	• Effektivität nur für Patienten Ulcus > 6 Wochen • Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung Dermagraft 30 % (39/130), SWV 18 % (21/115), p = 0,023 • Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung Subgruppe Vorderfuß Dermagraft 29,5 % (33/112), SWV 19,6 % (20/102), p = 0,065 • Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung Subgruppe Ferse Dermagraft 33 % (6/18), SWV 8 % (1/13), p = 0,10 • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung in Dermagraftgruppe kürzer p = 0,04 • Vollständige Wundheilung nach Adjustierung für Ulcusfläche und Geschlecht in Dermagraft- 1,7- und/oder 1,6-fach häufiger als in SWV-Gruppe • Prozentuale Wundheilung in Dermagraftgruppe im Median 91 %, SWV 78 %, p = 0,044	Tab. 3 S. 1703, Sp. 2, Abs. 2 ff.

Marston 2003 – Fortsetzung

<table>
<tr><td>Ergebnisse zu UE</td><td colspan="2">UE gesamt: Dermagraft 67 %, Kontrolle 73 %
Anzahl Patienten mit UE (Tabelle 4 der Publikation)
<table>
<tr><th></th><th>Dermagraft</th><th>Kontrolle</th><th>Gesamt</th><th>p-Wert</th></tr>
<tr><td>N</td><td>163</td><td>151</td><td>314</td><td></td></tr>
<tr><td>Cellulite</td><td>12 (7,4)</td><td>14 (9,3)</td><td>26 (8,3)</td><td>0,547</td></tr>
<tr><td>Osteomyelitis</td><td>14 (8,6)</td><td>13 (8,6)</td><td>27 (8,6)</td><td>1,000</td></tr>
<tr><td>Andere Infektion</td><td>17 (10,4)</td><td>27 (17,9)</td><td>44 (14,0)</td><td>0,073</td></tr>
<tr><td>Gesamt*</td><td>31 (19,0)</td><td>49 (32,5)</td><td>80 (25,5)</td><td>0,007</td></tr>
</table>
Alle Angaben N (%), * 1 Patient konnte mehrere Infektionen haben
• Infektion Dermagraft N = 17 (10,4 %), SWV N = 27 (17,9 %)
• Osteomyelitis Dermagraft N = 14 (8,6 %), SWV N = 13 (8,6 %)
• Cellulite Dermagraft N = 12 (7,4 %), SWV N = 14 (9,3 %)
• Gesamt Dermagraft N = 31 (19,0 %), SWV N = 49 (32,5 %) p = 0,007</td></tr>
<tr><td>Schlussfolgerung der Autoren</td><td>Durch die Daten der Studie wird gezeigt, dass eine Behandlung des chronischen diabetischen Fußulcus mit Dermagraft sicher und wirksam ist.</td><td>Abstract</td></tr>
<tr><td>Kommentar/Bemerkung</td><td>• Studienabbrüche ohne genaue Angabe von Gründen und ohne Differenzierung nach Behandlungsgruppe
• Insgesamt 3 % Lost-to-follow-up
• Erwähnung, dass keine Immunreaktion bzw. Abstoßungsreaktion stattgefunden hat
• Keine Angabe über die Zielgröße und den erwarteten Unterschied bei der Fallzahlplanung
• Studie finanziert durch Advanced Tissue Sciences, Inc. (La Jolla, Kalifornien, USA) and Smith and Nephew, Inc. (Largo, Florida, USA).</td><td>

S. 1704, Sp. 1, Abs. 2
S. 1704, Sp. 2, Abs. 3
S. 1704, Sp. 3, Abs. 2</td></tr>
</table>

ITT = Intention-to-treat. n. g. = Nicht genannt. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SWV = Standardwundversorgung. UE = Unerwünschtes Ereignis.

		Quellenangabe in Publikation (Seite, Spalte, Absatz)
Studientyp (bew.)	RCT	
Evidenzniveau (bew.)	1	
Quelle	**a)** Pollak RA, Edington H, Jensen JL, Kroeker RO, Gentzkow GD and the Dermagraft Diabetic Ulcer Study Group. A human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers. Wounds 1997; 9 (6): 175-183. **b)** Naughton G, Mansbridge J, Gentzkow G. A metabolically active human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers. Artif Organs 1997; 21 (11): 1203-1210.* * Weitere Publikation ohne Zusatzinformation.	
Rekrutierungszeitraum	n. g.	
Fragestellung/ Zielsetzung	Förderung der Wundheilung des diabetischen Fußulcus durch Applikation von DG im Vergleich zu SWV	Abstract
Setting	n. g.	
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein: • Plantares oder talares diabetisches Ulcus über alle Hautschichten > 1 cm^2 • Schlechte Ansprache auf SWV während 14-tägiger Screeningperiode mit Heilungsrate < 50 % und noch erhaltenen Fläche > 1 cm^2 • Wundbett zum Zeitpunkt der Randomisierung frei von Nekrosen und Infektionen und geeignet für das Hautimplantat • Ausreichend eingestellter insulinabhängiger und nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus • Adäquate Durchblutung des Fußes beurteilt durch Pulstasten und AAI ≥ 0,7 Aus: • n. g.	S. 177, Sp. 1 Abs. 1

Pollak 1997; Naughton 1997 – Fortsetzung

Anzahl Gruppen	2	S. 178, Sp. 2, Abs. 3
Intervention	• DG wöchentliche Applikation innerhalb der ersten 8 Wochen • SWV beschrieben als scharfes chirurgisches Debridement zur Entfernung jeglichen nekrotischen Gewebes und aller Verhärtungen bis auf blutendes Wundbett, Anlegen von nicht anhaftender kochsalzhaltiger, feuchter Gaze zur Füllung des zurückbleibenden Volumens der Wunde sowie Bedecken der Gaze mit haftendem Verbandmaterial • Druckentlastung durch individuell angepasste Orthesen (Apex Ambulator) und Einlagen und, zusätzliche Anweisung zur Benutzung von Krücken oder Rollstühlen	S. 177, Sp. 2, Abs. 4
Kontrolle	SWV	S. 177, Sp. 2, Abs. 4
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	n. g.	
Design	Randomisierte, multizentrische, prospektive, einfach verblindete Studie	Abstract, S. 176, Sp. 2, Abs. 2
Zahl der Zentren	20	Abstract, S. 176, Sp. 2, Abs. 2
Details, falls > 1	n. g.	
Randomisierung	Randomisierung nur als Begriff genannt aber nicht näher beschrieben	
Concealment	Versiegelte Briefumschläge	S. 177, Sp. 2, Abs. 4
Verblindung	Einfach verblindet	S. 176, Sp. 2, Abs. 2
Studiendauer gesamt	32 Wochen • 12 Wochen Wirksamkeit • 20 Wochen Follow-up	S. 176, Sp. 2, Abs. 2
Primäre Endpunkte	n. g.	
Sekundäre Endpunkte	• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach Woche 12 • Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach Woche 32 • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung • Dauer bis zum Auftreten eines Ulcusrezidivs	S. 179, Sp. 1, Abs. 1 S. 179, Sp. 2, Abs. 3 S. 180, Sp. 1, Abs. 1 S. 180, Sp. 1, Abs. 3
Subgruppenanalysen	3 Subgruppen unterteilt nach metabolischer Aktivität des Implantats und Evaluierbarkeit der Patienten • DG-alle: N = 109 davon N = 61 mit metabolischer Aktivität der Implantate innerhalb des therapeutischen Spektrums (TR) vs. N = 48 außerhalb TR • DG-TR: N = 61 mit metabolischer Aktivität innerhalb TR bei den initialen Applikationen und mindestens der Hälfte aller Applikationen • DG-TRAA N = 37 mit metabolischer Aktivität innerhalb TR bei allen Applikationen (TRAA)	S. 178, Sp. 2, Abs. 3
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	n. g.	
Statistische Methodik	• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach Woche 12 mittels Chi-Quadrat-Test analysiert • Mittels Kaplan-Meier-Methode und Mantel-Haenszel-Log-rank-Test untersucht • Zusammenhang zwischen Dauer bis zur vollständigen Wundheilung und wesentlichen Kovariaten mittels Cox-Modell analysiert • Demographische Parameter in stetigen Variablen mittels Varianzanalyse (ANOVA) und den Faktoren Behandlung, Zentrum und deren Interaktion untersucht, in kategorischen Variablen mittels Chi-Quadrat-Test • ITT nicht berichtet	S. 178, Sp. 1, Abs. 1
Anzahl gescreenter Patienten	n. g.	

Pollak 1997; Naughton 1997 – Fortsetzung

Run-in-Phase	2 Wochen	Abstract, S. 177 Sp. 1 Abs. 1
Anzahl randomisierter Patienten	N = 281, DG N = 139, SWV N = 142	S. 178, Sp. 2, Abs. 3
Anzahl ausgewerteter Patienten	N = 235, DG N = 109, SWV N = 126	S. 178, Sp. 2, Abs. 3
Studienabbrüche	N = 46, DG N = 30, SWV N = 16, Abbruchgründe nicht angegeben	S. 178, Sp. 2, Abs. 3
Patientenfluss	Transparent	
Vergleichbarkeit der Gruppen	Gegeben auch nach Aussage der Autoren	
Ergebnisse zur Wirksamkeit	• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach Woche 12 in DG-TR- mit 50, 8 % (N = 31/61) höher als in SWV-Gruppe mit 31,7 % (N = 40/126), p = 0,006 • Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach Woche 12 in DG-TRAA- mit 54, 1 % (N = 20/37) höher als in SWV-Gruppe mit 31,7 % (N = 40/126), p = 0,007 • Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach Woche 12 in DG-alle- mit 38, 5 % (N = 40/109) höher als in SWV-Gruppe mit 31,7 % (N = 40/126), p = 0,138 • Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach Woche 32 in DG-TR- mit 57, 7 % (N = 30/52) höher als in SWV-Gruppe mit 42,4 % (N = 39/92), p = 0,039 • Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach Woche 32 in DG-TRAA- mit 59, 4 % (N = 19/32) höher als in SWV-Gruppe mit 42,4 % (N = 39/92), p = 0,049 • Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach Woche 32 in DG-alle- mit 57, 5 % (N = 50/87) höher als in SWV-Gruppe mit 42,4 % (N = 39/92), p = 0,022 • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung im Median 13 Wochen in DG-alle- vs. 28 Wochen SWV-Gruppe • Ulcusrezidive bei ca. 25 % der Patienten beider Gruppen, Dauer bis zum Auftreten im Median in DG-alle- 12 Wochen vs. 7 Wochen SWV-Gruppe • Signifikanter Einfluss der Kovariate Größe der Wundfläche und der Dauer des Ucusbefalls auf die Dauer bis zur vollständigen Wundheilung (p < 0,05). Keine Veränderung der p-Werte nach einer Adjustierung für die Kovariaten	S. 180, Abb. 1/2 S. 180, Sp. 1, Abs. 1 S. 180, Sp. 1, Abs. 3 S. 180, Sp. 2, Abs. 2
Ergebnisse zu UE	• Keine UE infolge des Implantats • Wundinfektionsraten zwischen den Gruppen vergleichbar DG 20,9 %, Kontrolle 23,9 % • Keine Fälle von Immunreaktion oder Gewebeabstoßung	S. 181, Sp. 2, Abs. 2
Schlussfolgerung der Autoren	Die Behandlung mit DG innerhalb des therapeutischen Spektrums und als Ergänzung zur SWV verbesserte die Heilung diabetischer Ulcera im Vergleich zu SWV allein mit signifikanten Unterschieden.	S. 182, Sp. 1, Abs. 2
Kommentar/Bemerkung	• Keine Fallzahlplanung/kein primärer Endpunkt • Keine Angaben zu den Ausschlusskriterien • Erstmalige Nennung der Endpunkte im Ergebnisteil • Abbruchgründe nur allgemein beschrieben „Discontinuations were for the kinds of events typical of this population, such as hospitalizations, surgical interventions, infections, or lost to follow-up." • Messung der metabolischen Aktivität mittels MTT-Test	

AAI = Knöchel-Arm-Index, engl.: Ankle arm index Knöchel-Arm-Index. ANOVA = Varianzanalyse. DG = Dermagraft. ITT = Intention-to-treat. MTT-Test = Zytotoxizitätstest. n. g. = Nicht genannt. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SWV = Standardwundversorgung. TR = Therapeutisches Spektrum. TRAA = Therapeutisches Spektrum bei allen Applikationen. UE = Unerwünschtes Ereignis.

		Quellenangabe in Publikation (Seite, Spalte, Absatz)
Studientyp (bew.)	RCT	
Evidenzniveau (bew.)	1	
Quelle	Edmonds M, European and Australian Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study Group. Apligraf in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers. Int J Low Extrem Wounds 2009; 8(1): 11-18.	
Rekrutierungszeitraum	Beginn 2000	S. 14, Sp. 1, Abs. 4
Fragestellung/ Zielsetzung	Sicherheit und Wirksamkeit von Apligraf und SWV im Vergleich zur SWV bei Patienten mit neuropathischen diabetischen Ulcera	Abstract
Setting	Ambulant	Tab. 1
Relevante Ein- und Ausschlusskriterien	Ein: • Patienten: 18 bis 80 Jahre • Schriftliche Einwilligungserklärung • Plantares Ulcus am Vorderfuß mit primär neuropathischem Ursprung und einer Fläche von 1 bis 16 cm² gemessen durch Planimetrie • Ulcus über alle Hautschichten ohne Befall der Muskulatur, Knochen, Sehnen und Gelenkkapseln und ohne Fistelgänge, Ulcus ≥ 2 Wochen bei Screeninguntersuchung • Zielextremität ≤ 2 Ulcera • Verminderte Gefühlswahrnehmung an der Extremität/Fuß bei körperl. Untersuchung • Zielulcus oder anderes Ulcus an demselben Fuß infektionsfrei • Durch Arzt diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 und bei Screening ausreichend eingestellt • Adäquate Durchblutung der Zielextremität • Möglichkeit zum Besuch der Ambulanz über 6,5 Monate • Erdulden des radikalen Debridements • Einhaltung der strengen Vorschriften zur Druckentlastung Aus: • Aktive Charcot-Deformität, oder inaktive, die adäquate Entlastung verhindert • Ulcera anderer als neuropathischer Genese • Zielulcus mit Krebsnachweis innerhalb oder nahe der Lokalisation des Zielulcus • Osteomyelitis mit Behandlungsbedarf • Infektion des Zielulcus inklusive Cellulite, Osteomyelitis Gangrän oder Infektionen des tiefen Gewebes • Klinisch relevante Erkrankung mit Auswirkung auf Wundheilung (Nieren- oder Lebererkrankung oder Immunschwäche) • Schwangere Frauen und gebärfähige Frauen ohne angemessene Verhütungspraxis oder Rhesus-D negativ • Systemisch wirkende Kortikosteroide, Immunsuppressiva oder Strahlen- oder Chemotherapie gegenwärtig oder innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn erhalten • Behandlung mit einem Prüfpräparat, zu prüfendem Medizin- oder biologischen Produkt innerhalb von 8 Wochen vor Studienbeginn • Vorangegangene Behandlung des Zielulcus mit Apligraf, Dermagraft oder anderen Hauttransplantaten < 12 Wochen vor Studienbeginn • Alkohol- oder Drogenabusus vor ≤ 1 Jahr oder gegenwärtiger Konsum illegaler Drogen • Mangelnde Kooperation oder Compliance • Jegliche andere Voraussetzung für mangelnde Eignung aus Sicht des Prüfarztes	Tab. 1
Anzahl Gruppen	2	S. 12, Sp. 1, Abs. 2

Edmonds 2009 – Fortsetzung

Intervention	• Applikation von Apligraf maximal 3-mal (Woche 1 und zusätzlich in den Wochen 4 und 8 wenn Ulcus als nicht heilend eingestuft) und SWV über 12 Wochen oder bis zum Zeitpunkt der vollständigen Wundheilung; SWV beschrieben als scharfes chirurgisches Debridement, kochsalzhaltige feuchte Verbände, Druckentlastung • Direkte Applikation von Apligraf auf Wundbett, darüber nicht anhaftender poröse Wundauflage aus Polyamid (Mepitel, Mölnlycke Health Care, AB, Gothenburg, Schweden) als primärer Verband, sekundäre Verbände aus kochsalzhaltigem, feuchten Verbandmull, darüber trockener Verband und Pflaster zur Stabilisierung • Wöchentlicher Wechsel der primären und sekundären Verbände und ggf. Debridement, zusätzlich in Woche 0,5 und 4,5 und 8,5, wenn Wunde noch offen • Tägliches Wechseln der sekundären Verbände durch die Patienten außer in den Tagen innerhalb der Wochen 0 bis 0,5, 4 bis 4,5, 8 bis 8,5	S. 13, Sp. 1, Abs. 3 f. S. 13, Sp. 2, Abs. 1 und 2
Kontrolle	SWV mit gleichen Verbänden aber radikalerem Debridement als in Apligrafgruppe	
Evtl. weitere Behandlungsgruppen	n. g.	
Design	Internationale, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie	Abstract
Zahl der Zentren	n. g.	
Details, falls > 1	Europa und Australien	S. 12, Sp. 2, Abs. 1
Randomisierung	Verhältnis 1 : 1, ansonsten nicht näher beschrieben	S. 13, Sp. 1, Abs. 2
Concealment	Versiegelte Zuteilungskarten	
Verblindung	Unverblindet	
Studiendauer gesamt	12 Wochen zzgl. 24 Wochen Follow-up	S. 13, Sp. 1, Abs. 5 S. 13, Sp. 2, Abs. 3
Primäre Endpunkte	Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach Woche 12	S. 12, Sp. 1, Abs. 2
Sekundäre Endpunkte	• Dauer bis zur vollständigen Wundheilung nach 12 Wochen • Ulcusrezidive nach 12 Wochen Wöchentliche Evaluation der Zielparameter	S. 13, Sp. 2, Abs. 5 S. 13, Sp. 1, Abs. 6
Subgruppenanalysen	n. g.	
Fallzahlplanung, inkl. geplanter Fallzahl	Unter der Annahme eines Anteils von 50 % Patienten mit vollständiger Wundheilung in der Apligraf- vs. 32 % in der SWV-Gruppe auf Basis einer US-amerikanischen Studie und einer Studienstärke von 80 % für einen zweiseitigen Chi-Quadrat-Test auf Gleichverteilung und einem Signifikanzniveau von 5 % wurde eine Fallzahl von 240 Patienten kalkuliert.	S. 12, Sp. 1, Abs. 2
Statistische Methodik	• Def. ITT-Population: alle randomisierten Patienten, mit ≥ 1 Behandlung • Def. Population Sicherheit: ITT-Population und ≥ 1 Untersuchung zur Evaluation UE • Def. Population Wirksamkeit: ITT-Population und ≥ 1 Follow-up-Untersuchung • Dauer bis zur vollständigen Wundheilung mittels Kaplan-Meier-Methode und 2-seitigem Logrank-Test analysiert • Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung in Woche 12 mittels 2-seitigem exaktem Test nach Fisher analysiert	S. 14, Sp. 1, Abs. 2 und 3
Anzahl gescreenter Patienten	N = 106	S. 14, Sp. 1, Abs. 5
Run-in-Phase	n. g.	
Anzahl randomisierter Patienten	N = 82, Apligraf N = 40, SWV N = 42	Abstract, Abb. 1

Edmonds 2009 – Fortsetzung

<table>
<tr><td>Anzahl ausgewerteter Patienten</td><td>Sicherheit: N = 72: Apligraf N = 33, SWV N = 39
Wirksamkeit: N = 71: Apligraf N = 33, SWV N = 38</td><td></td></tr>
<tr><td>Studienabbrüche</td><td colspan="2">25/106
Studienabbrüche (Abbildung 1 der Publikation)
<table>
<tr><td></td><td>Apligraf</td><td>Kontrolle</td></tr>
<tr><td>N</td><td>40</td><td>42</td></tr>
<tr><td>Screening/Studie</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Intervention nicht erhalten</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Zielulcus geheilt</td><td>5</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Einwilligung zurückgezogen</td><td>1</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Protokollverletzung</td><td>1</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Gesamt</td><td>7</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Follow-up</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Todesfälle</td><td>1</td><td>0</td></tr>
<tr><td>Abbruch infolge UE</td><td>1</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Protokollverletzung</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Gesamt</td><td>3</td><td>5</td></tr>
</table>
Alle Angaben N (%)</td></tr>
<tr><td>Patientenfluss</td><td>Transparent</td><td>Abb. 1</td></tr>
<tr><td>Vergleichbarkeit der Gruppen</td><td>Gegeben (auch nach Aussage der Autoren)</td><td>S. 14, Sp. 2, Abs. 3</td></tr>
<tr><td>Ergebnisse zur Wirksamkeit</td><td>• Dauer bis zur vollständigen Wundheilung in Apligraf kürzer als in SWV-Gruppe p = 0,059
• Dauer bis zur vollständigen Wundheilung im Median Apligraf = 84 Tage, keine Schätzung für SWV-Gruppe, weil < 50 % mit vollständiger Wundheilung (Median wurde nicht erreicht)
• Anteil Patienten mit vollständiger Wundheilung nach 12 Wochen in Apligraf- mit 51,5 % N = 17/33 größer als in SWV-Gruppe mit 26, 3 % N = 10/38, p = 0,049
• Ulcusrezidive innerhalb 3 Monate Apligraf 7 % N = 1/15, SWV 10 % N = 1/10 p = 1,0
• Applikation von Apligraf: 1-mal N = 13/33, 2 mal N = 15/33, 3-mal N = 5</td><td>S. 14, Sp. 2, Abs. 7 f.
S. 16, Sp. 1, Abs. 1 f.</td></tr>
<tr><td>Ergebnisse zu UE</td><td>• SUE während 12 Wochen Behandlung gesamt N = 10: Apligraf N = 5 (inklusive 1 tödl Myokardinfarkt ohne Bezug zu Studienbehandlung), SWV N = 5
• SUE im Follow-up Apligraf N = 4, SWV N = 3
• Multiple Infektionen nicht an Zielulcus Apligraf N = 1
• SUE an Zielulcus Apligraf N = 1 (lokale Infektion), SWV N = 2 (Osteitis und squamöses Karzinom)
• SUE alle ohne Bezug zu Studienbehandlung</td><td>S. 16, Sp. 1, Abs. 3 f.</td></tr>
<tr><td>Schlussfolgerung der Autoren</td><td>Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass der Einsatz von Apligraf eine kürzere Dauer bis zur Wundheilung und einen größeren Anteil von geheilten Ulcera zur Folge hat und nicht mit SUE infolge der Therapie verbunden ist. Insgesamt regen die Resultate dazu an, eine Behandlung mit Apligraf in Kombination mit Debridement, SWV und Druckentlastung bei Patienten mit nicht heilenden neuropathischen, diabetischen Fußulcera zu erwägen</td><td>S. 17, Sp. 1, Abs. 4</td></tr>
<tr><td>Kommentar/Bemerkung</td><td>• Keine tabellarische Darstellung der UE
• Fallzahlplanung für Inzidenz der vollständigen Wundheilung, als primärer Endpunkt aber Dauer bis zur vollständigen Wundheilung benannt
• Studienstärke nicht erreicht
• Autor erhielt Aufwandsentschädigungen von Organogenesis für Konferenzbesuche und Honorare für Abgabe von Empfehlungen vor Behörden</td><td></td></tr>
</table>

ITT = Intention-to-treat. n. g. = Nicht genannt. RCT = Randomisierte kontrollierte Studie. SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. SWV = Standardwundversorgung. UE = Unerwünschtes Ereignis. US = Amerikanisch.

8.6 Checklisten Qualität RCT

Checkliste 2a	**Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/ Fallserien)**							
Bericht-Nr.:								
Titel:	Which is the better option: recombinant human PDGF-BB 0.01% gel or standard wound care, in diabetic neuropathic large plantar ulcers off-loaded by a customized contact cast?							
Autoren:	Bhansali A, Venkatesh S, Dutta P, Dhillon MS, Das S, Agrawal A.							
Quelle:	Diabetes Res Clin Pract 2009; 83(1): e13-e16							
Dokumenttyp	RCT: ☒	Kohortenstudie: ☐	Fall-Kontrollstudie: ☐	Längsschnittstudie: ☐				
		Fallserie: ☐		Andere: ☐				

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	☐	☒	☐
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	☒	☐	☐
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer" der Intervention?	☐	☒	☐
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	☐	☐	☐
	7. Wurde angegeben, wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	☐	☒	☐
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	☒	☐	☐
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	☒	☐	☐
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demographischer Charakteristika	☒	☐	☐
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	☐	☐	☒
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	☐	☐	☒
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	☐	☒	☐
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	☐	☒	☐
	b) für den intervenierenden Arzt	☐	☒	☐
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	☐	☐	☐
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	☒	☐	☐
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	☒	☐	☐
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	☐	☐	☐
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	☐	☒	☐
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	☐	☐	☐
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching"?	☐	☐	☐
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	☐	☐	☐
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	☒	☐	☐
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	☐	☐	☒
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	☐	☒	☐
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	☐	☐	☐

Bhansali 2009 – Fortsetzung

	F Drop Outs	**Ja**	**Nein**	**?**
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	☐	☐	☐
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☐	☐
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	☐	☐	☐
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	☐	☐	☐
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	☒	☐	☐
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	☐	☒	☐
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	☐	☐	☒
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	☐	☐	☐
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	☐	☐	☐
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	☒	☐	☐
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☒	☐	☐
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐
	b) Quellen von Verzerrungen	☐	☒	☐
	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐
	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☐	☒	☐
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐				

Checkliste 2a	**Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/ Fallserien)**
Bericht-Nr.:	
Titel:	Sodium Carboxymethylcellulose Aqueous-Based Gel vs. Becaplermin Gel in Patients with Nonhealing Lower Extremity Diabetic Ulcers
Autoren:	d'Hemecourt PA, Smiell JA, Karim MR
Quelle:	WOUNDS 1998; 10(3): 69-75
Dokumenttyp	RCT: ☒ Kohortenstudie: ☐ Fall-Kontrollstudie: ☐ Längsschnittstudie: ☐
	Fallserie: ☐ Andere: ☐

Klas	**A Auswahl der Studienteilnehmer**	**Ja**	**Nein**	**?**
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	☒	☐	☐
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer" der Intervention?	☐	☒	☐
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	☐	☐	☐
	7. Wurde angegeben, wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	☐	☒	☐
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	☒	☐	☐

d'Hemecourt 1998 – Fortsetzung

	B Zuordnung und Studienteilnahme	**Ja**	**Nein**	**?**
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	☒	☐	☐
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demographischer Charakteristika	☒	☐	☐
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	☐	☐	☒
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	☐	☐	☒
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	☐	☒	☐
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	☐	☒	☐
	b) für den intervenierenden Arzt	☐	☒	☐
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	☐	☐	☐
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	☒	☐	☐
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	☒	☐	☐
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	☐	☐	☐
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	☐	☒	☐
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	☐	☐	☐
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching"?	☐	☐	☐
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	☐	☐	☒
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	☐	☐	☒
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	☐	☐	☒
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	☐	☐	☐
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	☒	☐	☐
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	☐	☐	☐
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	☐	☐	☐
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	☒	☐	☐
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	☒	☐	☐
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	☒	☐	☐
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	☐	☐	☐
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	☐	☒	☐

d'Hemecourt 1998 – Fortsetzung

		Ja	Nein	?
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☐	☒	☐
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐
	b) Quellen von Verzerrungen	☐	☒	☐
	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐
	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☐	☒	☐
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☐	☒	☐
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐				

Checkliste 2a	**Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/ Fallserien)**
Bericht-Nr.:	
Titel:	Efficacy of recombinant human platelet-derived growth factor (rhPDGF) based Gel in diabetic foot ulcers: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study in India
Autoren:	Hardikar JV, Reddy YC, Bung DD, Varma N, Shilotri PP, Prasad ED, Rao GS, Satyanarayana G, Suresh KR, and the HEALACE Study Group
Quelle:	WOUNDS 2005; 17(6): 141-152
Dokumenttyp	RCT: ☒ Kohortenstudie: ☐ Fall-Kontrollstudie: ☐ Längsschnittstudie: ☐ Fallserie: ☐ Andere: ☐

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	☒	☐	☐
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer" der Intervention?	☐	☒	☐
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	☐	☐	☐
	7. Wurde angegeben, wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	☐	☒	☐
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	☒	☐	☐
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	☒	☐	☐
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demographischer Charakteristika	☒	☐	☐
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	☐	☐	☒
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	☐	☐	☒
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	☐	☒	☐
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	☐	☒	☐
	b) für den intervenierenden Arzt	☐	☒	☐
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	☐	☐	☐

Hardikar 2005 – Fortsetzung

	C Intervention und Exposition	Ja	Nein	?
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	☒	☐	☐
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	☒	☐	☐
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	☐	☐	☐
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	☒	☐	☐
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	☒	☐	☐
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	☐	☐	☐
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	☐	☐	☒
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	☒	☐	☐
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	☐	☐	☒
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	☐	☐	☐
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	☒	☐	☐
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	☐	☐	☐
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	☐	☐	☐
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	☒	☐	☐
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	☒	☐	☐
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	☒	☐	☐
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	☐	☐	☐
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	☒	☐	☐
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☐	☒	☐
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐
	b) Quellen von Verzerrungen	☐	☒	☐
	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐
	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☐	☒	☐
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐				

Checkliste 2a	**Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/ Fallserien)**
Bericht-Nr.:	
Titel:	a) Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcer b) Clinical Evaluation of Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor for the Treatment of Lower Extremity Ulcer c) Effect of extensive Debridement and Treatment on the Healing of Diabetic Foot Ulcers
Autoren:	a) Steed and the Diabetic Ulcer Study Group b) Steed DL c) Steed DL, Donohoe D, Webster MW, Lindsley L and the Diabetic Ulcer Study Group
Quelle:	a) J Vasc Surg 1995; 21(1): 71-81 b) Plastic and Reconstructive Surgery 2006; 117(7S): 143-149 c) J Am Coll Surg 1996; 183: 61-64

Dokumenttyp RCT: ☒ Kohortenstudie: ☐ Fall-Kontrollstudie: ☐ Längsschnittstudie: ☐
Fallserie: ☐ Andere: ☐

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	☒	☐	☐
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	☐	☒	☐
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	☐	☐	☐
	7. Wurde angegeben, wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	☐	☒	☐
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	☒	☐	☐
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	☒	☐	☐
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demographischer Charakteristika	☒	☐	☐
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	☒	☐	☐
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	☒	☐	☐
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	☐	☒	☐
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	☐	☒	☐
	b) für den intervenierenden Arzt	☐	☒	☐
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	☐	☐	☐
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	☒	☐	☐
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	☒	☐	☐
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	☐	☐	☐
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	☒	☐	☐
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	☒	☐	☐
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	☐	☐	☐
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	☐	☐	☒

Steed – Fortsetzung

	E Outcome Messung	**Ja**	**Nein**	**?**
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	☐	☐	☒
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	☐	☐	☐
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	☒	☐	☐
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	☐	☐	☐
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	☐	☐	☐
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	☒	☐	☐
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	☒	☐	☐
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	☒	☐	☐
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	☐	☐	☐
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	☒	☐	☐
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☒	☐	☐
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐
	b) Quellen von Verzerrungen	☐	☒	☐
	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐
	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☒	☐	☐
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐				

Checkliste 2a	**Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/ Fallserien)**
Bericht-Nr.:	
Titel:	Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (Becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. A phase III randomized placebo-controlled double-blind study
Autoren:	Wieman JT, Smiell JM, Su Y
Quelle:	Diabetes Care 1998; 21(5): 822-827

Dokumenttyp	RCT: ☒	Kohortenstudie: ☐	Fall-Kontrollstudie: ☐	Längsschnittstudie: ☐
		Fallserie: ☐		Andere: ☐

Wieman 1998 – Fortsetzung

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	☒	☐	☐
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	☐	☒	☐
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	☐	☐	☐
	7. Wurde angegeben, wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	☐	☒	☐
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	☒	☐	☐
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	☒	☐	☐
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demographischer Charakteristika	☒	☐	☐
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	☐	☐	☒
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	☐	☐	☒
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	☐	☒	☐
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	☐	☒	☐
	b) für den intervenierenden Arzt	☐	☒	☐
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	☐	☐	☐
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	☒	☐	☐
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	☒	☐	☐
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	☐	☐	☐
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	☒	☐	☐
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	☒	☐	☐
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	☐	☐	☐
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	☐	☐	☒
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	☒	☐	☐
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	☐	☐	☒
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	☐	☐	☐
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	☒	☐	☐
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	☐	☐	☐
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	☐	☐	☐

Wieman 1998 – Fortsetzung

	G Statistische Analyse	**Ja**	**Nein**	**?**
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	☒	☐	☐
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	☒	☐	☐
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	☒	☐	☐
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	☐	☐	☐
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	☒	☐	☐
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☒	☐	☐
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐
	b) Quellen von Verzerrungen	☒	☐	☐
	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐
	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☒	☐	☐
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐				

Checkliste 2a	**Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/ Fallserien)**
Bericht-Nr.:	
Titel:	Randomized clinical trial comparing OASIS wound matrix to Regranex gel for diabetic ulcers
Autoren:	Niezgoda JA, Van Gils CC, Frykberg RG, Hodde JP and the OASIS Diabetic Ulcer Study Group
Quelle:	Adv Skin Wound Care 2005; 18(5): 258-266
Dokumenttyp	RCT: ☒ Kohortenstudie: ☐ Fall-Kontrollstudie: ☐ Längsschnittstudie: ☐
	Fallserie: ☐ Andere: ☐

Klas	**A Auswahl der Studienteilnehmer**	**Ja**	**Nein**	**?**
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	☒	☐	☐
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	☐	☒	☐
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	☐	☐	☐
	7. Wurde angegeben, wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	☐	☒	☐
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	☒	☐	☐
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	☒	☐	☐
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demographischer Charakteristika	☒	☐	☐
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	☒	☐	☐

Niezgoda 2005 – Fortsetzung

		Ja	Nein	?
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	☒	☐	☐
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	☐	☐	☒
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	☐	☐	☒
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	☒	☐	☐
	b) für den intervenierenden Arzt	☒	☐	☐
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	☐	☐	☐
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	☒	☐	☐
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	☒	☐	☐
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	☐	☐	☐
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	☒	☐	☐
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	☒	☐	☐
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	☐	☐	☐
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	☐	☐	☒
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	☐	☒	☐
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	☐	☐	☒
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	☐	☐	☐
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	☒	☐	☐
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	☐	☐	☐
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	☐	☐	☐
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	☒	☐	☐
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	☒	☐	☐
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	☒	☐	☐
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	☐	☐	☐
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	☒	☐	☐
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☒	☐	☐
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐

Niezgoda 2005 – Fortsetzung

	H Diskussion	Ja	Nein	?
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐
	b) Quellen von Verzerrungen	☒	☐	☐
	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐
	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☒	☐	☐
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐				

Checkliste 2a	**Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/ Fallserien)**			
Bericht-Nr.:				
Titel:	Human epidermal growth factor enhances healing of diabetic foot ulcers			
Autoren:	Tsang MW, Wong WK, Hung CS, Lai KM, Tang W, Cheung EY, Kam G, Leung L, Chan CW, Chu CM, Lam EKH			
Quelle:	Diabetes Care 2003; 26(6): 1856-1861			
Dokumenttyp	RCT: ☒ Kohortenstudie: ☐ Fall-Kontrollstudie: ☐ Längsschnittstudie: ☐			
	Fallserie: ☐ Andere: ☐			
Klas	**A Auswahl der Studienteilnehmer**	**Ja**	**Nein**	**?**
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	☒	☐	☐
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer" der Intervention?	☐	☒	☐
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	☐	☐	☐
	7. Wurde angegeben, wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	☐	☒	☐
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	☒	☐	☐
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	☒	☐	☐
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demographischer Charakteristika	☒	☐	☐
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	☐	☐	☒
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	☐	☐	☒
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	☐	☐	☒
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	☐	☐	☒
	b) für den intervenierenden Arzt	☐	☐	☒
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	☐	☐	☐
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	☒	☐	☐
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	☒	☐	☐
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	☐	☐	☐
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	☒	☐	☐
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	☒	☐	☐

Tsang 2003 – Fortsetzung

	D Studienadministration	**Ja**	**Nein**	**?**
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	☐	☐	☐
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	☐	☐	☐
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	☒	☐	☐
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	☐	☒	☐
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	☐	☐	☒
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	☐	☐	☐
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	☐	☐	☐
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☐	☐
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	☐	☐	☐
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	☐	☐	☐
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	☒	☐	☐
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	☒	☐	☐
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	☒	☐	☐
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	☐	☐	☐
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	☐	☒	☐
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☒	☐	☐
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐
	b) Quellen von Verzerrungen	☐	☒	☐
	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐
	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☒	☐	☐
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐				

Checkliste 2a	**Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/ Fallserien)**					
Bericht-Nr.:						
Titel:	A phase III study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human epidermal growth factor (REGEN-DTM 150) in healing diabetic foot ulcers					
Autoren:	Viswanathan V, Pendsey S, Sekar N, Murthy GSR					
Quelle:	Wounds 2006; 18(7): 186-196					
Dokumenttyp	RCT: ☒	Kohortenstudie: ☐	Fall-Kontrollstudie: ☐	Längsschnittstudie: ☐		
		Fallserie: ☐		Andere: ☐		

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	☒	☐	☐
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	☐	☒	☐
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	☐	☐	☐
	7. Wurde angegeben, wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	☐	☒	☐
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	☒	☐	☐
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	☒	☐	☐
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demographischer Charakteristika	☐	☐	☒
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	☐	☐	☒
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	☐	☐	☒
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	☐	☐	☒
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	☐	☐	☒
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	☐	☐	☒
	b) für den intervenierenden Arzt	☐	☐	☒
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	☐	☐	☐
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	☒	☐	☐
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	☒	☐	☐
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	☐	☐	☐
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	☒	☐	☐
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	☒	☐	☐
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	☐	☐	☐
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	☐	☐	☒
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	☐	☐	☒
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	☐	☐	☐

Viswanathan 2006 – Fortsetzung

	F Drop Outs	**Ja**	**Nein**	**?**
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	☐	☐	☐
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	☐	☐	☐
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	☐	☐	☒
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	☒	☐	☐
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	☒	☐	☐
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	☐	☒	☐
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	☐	☐	☒
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☐	☐	☒
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐
	b) Quellen von Verzerrungen	☐	☒	☐
	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐
	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☐	☒	☐
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐				

Checkliste 2a	**Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/ Fallserien)**
Bericht-Nr.:	
Titel:	Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot. A pilot, randomized, doubke-blind, placebo-controlled study
Autoren:	Richard J-L, Parer-Richard C, Daures J-P, Clouet S, Vannereau D, Bringer J, Rodier M, Jacob C, Comte-Bardonnet M
Quelle:	Diabetes Care 1995; 18(1): 64-69
Dokumenttyp	RCT: ☒ Kohortenstudie: ☐ Fall-Kontrollstudie: ☐ Längsschnittstudie: ☐ Fallserie: ☐ Andere: ☐

Klas	**A Auswahl der Studienteilnehmer**	**Ja**	**Nein**	**?**
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	☐	☒	☐
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	☒	☐	☐
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer" der Intervention?	☐	☒	☐
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	☐	☐	☐
	7. Wurde angegeben, wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	☐	☒	☐
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	☒	☐	☐

Richard 1995 – Fortsetzung

	B Zuordnung und Studienteilnahme	Ja	Nein	?
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	☒	☐	☐
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demographischer Charakteristika	☒	☐	☐
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	☐	☐	☒
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	☐	☐	☒
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	☐	☐	☒
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	☐	☒	☐
	b) für den intervenierenden Arzt	☐	☒	☐
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	☐	☐	☐
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	☒	☐	☐
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	☒	☐	☐
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	☐	☐	☐
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	☒	☐	☐
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	☒	☐	☐
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	☐	☐	☐
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	☐	☒	☐
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	☐	☐	☒
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	☐	☐	☒
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	☐	☐	☐
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	☒	☐	☐
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	☐	☐	☐
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	☐	☐	☐
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	☒	☐	☐
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	☐	☒	☐
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	☐	☐	☒
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	☐	☒	☐
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	☐	☒	☐
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☐	☒	☐
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☐	☒	☐

Richard 1995 – Fortsetzung

	H Diskussion	Ja	Nein	?
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐
	b) Quellen von Verzerrungen	☒	☐	☐
	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐
	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☐	☒	☐
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐				

Checkliste 2a	**Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/ Fallserien)**
Bericht-Nr.:	
Titel:	Use of Dermagraft, a cultured human dermis, to treat diabetic foot ulcers
Autoren:	Gentzkow GD, Iwasaki SD, Hershon KS, Mengel M, Prendergast JJ, Ricotta JJ, Steed DP, Lipkin S
Quelle:	Diabetes Care 1996; 19(4): 350-354
Dokumenttyp	RCT: ☒ Kohortenstudie: ☐ Fall-Kontrollstudie: ☐ Längsschnittstudie: ☐
	Fallserie: ☐ Andere: ☐

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	☒	☐	☐
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer" der Intervention?	☐	☒	☐
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	☐	☐	☐
	7. Wurde angegeben, wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	☐	☒	☐
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	☒	☐	☐
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	☒	☐	☐
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demographischer Charakteristika	☒	☐	☐
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	☐	☐	☒
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	☐	☐	☒
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	☐	☐	☒
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	☐	☐	☒
	b) für den intervenierenden Arzt	☐	☐	☒
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	☐	☐	☐
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	☒	☐	☐
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	☒	☐	☐
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	☐	☐	☐
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	☐	☒	☐
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	☐	☐	☐

Gentzkow 1996 – Fortsetzung

	D Studienadministration	Ja	Nein	?
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	☐	☐	☐
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	☒	☐	☐
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	☐	☒	☐
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	☐	☐	☐
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	☐	☐	☐
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	☐	☐	☐
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	☒	☐	☐
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	☒	☐	☐
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	☒	☐	☐
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	☐	☐	☐
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	☒	☐	☐
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☐	☒	☐
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐
	b) Quellen von Verzerrungen	☒	☐	☐
	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐
	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☐	☒	☐
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐				

Checkliste 2a	**Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/ Fallserien)**					
Bericht-Nr.:						
Titel:	Healing of chronic foot ulcers in diabetic patients treated with a human fibroblast-derived dermis					
Autoren:	Hanft JR, Surprenant MS					
Quelle:	J Foot Ankle Surg 2002; 41(5): 291-299					
Dokumenttyp	RCT: ☒	Kohortenstudie: ☐	Fall-Kontrollstudie: ☐	Längsschnittstudie: ☐		
		Fallserie: ☐		Andere: ☐		

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	☒	☐	☐
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	☐	☒	☐
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	☐	☐	☐
	7. Wurde angegeben, wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	☐	☒	☐
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	☒	☐	☐
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	☒	☐	☐
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demographischer Charakteristika	☒	☐	☐
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	☒	☐	☐
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	☒	☐	☐
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	☐	☒	☐
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	☐	☒	☐
	b) für den intervenierenden Arzt	☐	☒	☐
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	☐	☐	☐
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	☒	☐	☐
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	☒	☐	☐
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	☐	☐	☐
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	☐	☒	☐
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	☐	☐	☐
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	☐	☐	☐
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	☐	☐	☐
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	☐	☐	☒
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	☐	☒	☐
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	☐	☐	☐

Hanft 2002 – Fortsetzung

	F Drop Outs	**Ja**	**Nein**	**?**
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☐	☒	☐
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	☒	☐	☐
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	☐	☐	☐
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	☐	☐	☐
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	☒	☐	☐
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	☐	☒	☐
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	☐	☐	☒
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	☐	☒	☐
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	☒	☐	☐
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☒	☐	☐
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐
	b) Quellen von Verzerrungen	☒	☐	☐
	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐
	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☒	☐	☐
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☐	☒	☐
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐				

Checkliste 2a	**Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/ Fallserien)**
Bericht-Nr.:	
Titel:	The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers. Results of a prospective randomized trial
Autoren:	Marston WA, Hanft J, Norwood P, Pollak R
Quelle:	Diabetes Care 2003; 26: 1701-1705
Dokumenttyp	RCT: ☒ Kohortenstudie: ☐ Fall-Kontrollstudie: ☐ Längsschnittstudie: ☐ Fallserie: ☐ Andere: ☐

Klas	**A Auswahl der Studienteilnehmer**	**Ja**	**Nein**	**?**
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	☒	☐	☐
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer“ der Intervention?	☐	☒	☐
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	☐	☐	☐
	7. Wurde angegeben, wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	☒	☐	☐
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	☒	☐	☐

Marston 2003 – Fortsetzung

	B Zuordnung und Studienteilnahme	Ja	Nein	?
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	☒	☐	☐
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demographischer Charakteristika	☒	☐	☐
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	☐	☐	☒
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	☐	☐	☒
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	☐	☐	☒
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	☐	☒	☐
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	☐	☒	☐
	b) für den intervenierenden Arzt	☐	☒	☐
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	☐	☐	☐
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	☒	☐	☐
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	☒	☐	☐
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	☐	☐	☐
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	☐	☒	☐
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	☐	☐	☐
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	☐	☐	☐
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	☐	☐	☒
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	☐	☒	☐
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	☐	☐	☐
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	☐	☐	☐
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	☐	☐	☐
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	☒	☐	☐
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	☐	☒	☐
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	☐	☐	☒
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	☐	☒	☐
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	☒	☐	☐
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☒	☐	☐
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☐	☒	☐

Marston 2003 – Fortsetzung

	H Diskussion	Ja	Nein	?
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐
	b) Quellen von Verzerrungen	☐	☒	☐
	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐
	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☐	☒	☐
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐				

Checkliste 2a	**Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/ Fallserien)**
Bericht-Nr.:	
Titel:	a) A human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers b) A metabolically active human dermal replacement for the treatment of diabetic foot ulcers
Autoren:	a) Pollak RA, Edington H, Jensen JL, Kroeker RO, Gentzkow GD and the Dermagraft Diabetic Ulcer Study Group b) Naughton G, Mansbridge J, Gentzkow G
Quelle:	a) Wounds 1997; 9(6): 175-183 b) Artif Organs 1997; 21(11): 1203-1210
Dokumenttyp	RCT: ☒ Kohortenstudie: ☐ Fall-Kontrollstudie: ☐ Längsschnittstudie: ☐ Fallserie: ☐ Andere: ☐

Klas	A Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	☐	☒	☐
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	☒	☐	☐
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer" der Intervention?	☐	☒	☐
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	☐	☐	☐
	7. Wurde angegeben, wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	☐	☒	☐
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	☒	☐	☐
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	☒	☐	☐
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demographischer Charakteristika	☒	☐	☐
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	☐	☐	☒
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	☐	☐	☒
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	☐	☐	☒
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	☐	☐	☒
	b) für den intervenierenden Arzt	☐	☐	☒
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	☐	☐	☐

Pollak 1997; Naughton 1997 – Fortsetzung

	C Intervention und Exposition	Ja	Nein	?
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	☒	☐	☐
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	☒	☐	☐
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	☐	☐	☐
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	☐	☒	☐
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	☐	☐	☐
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching“?	☐	☐	☐
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	☐	☐	☒
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	☐	☒	☐
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	☐	☐	☐
	F Drop Outs			
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	☐	☐	☐
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	☐	☐	☐
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	☒	☐	☐
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	☐	☒	☐
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	☐	☐	☒
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	☐	☒	☐
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	☒	☐	☐
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☒	☐	☐
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐
	b) Quellen von Verzerrungen	☐	☒	☐
	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐
	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☐	☒	☐
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐				

Checkliste 2a	**Primärstudien (RCTs/Fall-Kontrollstudien/Kohortenstudien/Längsschnittstudien/ Fallserien)**				
Bericht-Nr.:					
Titel:	Apligraf in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers				
Autoren:	Edmonds M, European and Australian Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study Group				
Quelle:	Int J Low Extrem Wounds 2009; 8(1): 11-18				
Dokumenttyp	RCT: ☒ Kohortenstudie: ☐ Fall-Kontrollstudie: ☐ Längsschnittstudie: ☐				
	Fallserie: ☐ Andere: ☐				

Klas	**A Auswahl der Studienteilnehmer**	**Ja**	**Nein**	**?**
QA	1. Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend/eindeutig definiert?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Ein-/Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QBI	4. Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	☒	☐	☐
QB	5. Ist die Studienpopulation/exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die „Standardnutzer" der Intervention?	☐	☒	☐
QA	6. Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	☐	☐	☐
	7. Wurde angegeben, wie die Größe der Stichprobe ermittelt wurde?	☒	☐	☐
	8. Wurde der Zeitraum der Rekrutierung und des Follow-up angegeben?	☒	☐	☐
	B Zuordnung und Studienteilnahme			
QA	1. Entstammen die Exponierten/Fälle und Nicht-Exponierten/Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	☐	☐	☐
QA	2. Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?			
	a) bezüglich demographischer Charakteristika	☒	☐	☐
	b) bezüglich klinischer Charakteristika	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	☐	☐	☒
	a) Geschah die Erzeugung der Allokationssequenz durch ein anerkanntes Verfahren?	☐	☐	☒
	b) War die Allokationssequenz bis zur Intervention verborgen?	☐	☐	☒
QC	4. Erfolgte die Randomisierung blind?			
	a) für den Patienten	☐	☐	☒
	b) für den intervenierenden Arzt	☐	☐	☒
QA	5. Sind bekannte/mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	☐	☐	☐
	C Intervention und Exposition			
QA	1. Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfasst?	☒	☐	☐
QB	2. Wurden Interventions-/Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention gleichartig therapiert?	☒	☐	☐
QB	3. Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfasst?	☐	☐	☐
QA	4. Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	☐	☒	☐
QA	5. Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Plazebos verabreicht wurden?	☐	☐	☐
	D Studienadministration			
QB	1. Gibt es Anhaltspunkte für ein „Overmatching"?	☐	☐	☐
QB	2. Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	☒	☐	☐
QA	3. Wurde sichergestellt, dass Studienteilnehmer nicht zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wechselten?	☒	☐	☐
	E Outcome Messung			
I	1. Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Outcomes valide und reliabel erfasst?	☒	☐	☐
QB	3. Erfolgte die Outcome Messung verblindet?	☐	☒	☐
QC	4. Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfasst?	☐	☐	☐

Edmonds 2009 – Fortsetzung

	F Drop Outs	Ja	Nein	?
QA	1. War die Response-Rate bei Interventions-/Kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	☒	☐	☐
QA	2. Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?	☒	☐	☐
QB	3. Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	☐	☒	☐
QB	4. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese signifikant?	☐	☐	☐
QB	5. Falls Differenzen gefunden wurden – sind diese relevant?	☐	☐	☐
	G Statistische Analyse			
QA	1. Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	☒	☐	☐
	2. Bei RCT: Erfolgte eine Intention-to- treat-Analyse?	☒	☐	☐
	a) Wurden alle randomisierten Personen innerhalb der Gruppe analysiert, der sie zugeordnet waren?	☒	☐	☐
	b) Wurden Abweichungen der Fälle, die nicht wie randomisiert in die Analyse eingeschlossen wurden, berichtet?	☐	☐	☐
	c) Wurde der Effekt fehlender Werte analysiert?	☐	☒	☐
QB	3. Wurden für alle primären und sekundären Outcomes für jede Gruppe die Effektschätzer und deren Präzision (z. B. Konfidenzintervalle) angegeben?	☒	☐	☐
	4. Wurde zwischen a priori festgelegten Analysen und exploratorischen Analysen unterschieden und das Problem des multiplen Testens von Hypothesen berücksichtigt?	☐	☒	☐
I	5. Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	☒	☐	☐
	H Diskussion			
	1. Wurden bei der Interpretation der Ergebnisse folgende Punkte ausreichend behandelt?			
	a) Bezug zur Studienhypothese	☒	☐	☐
	b) Quellen von Verzerrungen	☐	☒	☐
	c) statistische Unsicherheiten	☐	☒	☐
	d) Gefahr multiplen Testens	☐	☒	☐
	2. Wurde die externe Validität (Generalisierbarkeit) der Studienergebnisse diskutiert?	☐	☒	☐
	3. Wurden die Studienergebnisse im Kontext der gegenwärtigen Evidenzlage diskutiert?	☒	☐	☐
Abschließende Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐				

8.7 Checklisten Qualität ökonomische Studien

Checkliste methodischen Qualität			
Autoren, Titel und Publikationsorgan: **Ghatnekar O, Persson U, Willis M, Ödegaard K** **Cost Effectiveness of Becaplermin in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers in Four European Countries** **Pharmacoeconomics 2001; 19(7): 767-778**	1 1/2 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1
Evaluationsrahmen			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			1
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			1

Ghatnekar 2001 – Fortsetzung

Analysemethoden und Modellierung	
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?	1/2
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?	1
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?	1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?	1
Gesundheitseffekte	
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?	1
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?	1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)	1/2
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)	nr
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Meßinstrumente gewählt und angegeben?	0
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?	1
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)	1
Kosten	
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	1
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	1
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	1
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	nr
28. Wurde die Währung genannt?	1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	1
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	1/2
Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	0
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	nr
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	1
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	1/2
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1/2
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1/2
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	1/2
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	0
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	0

Ghatnekar 2001 – Fortsetzung

Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1/2
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1/2
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1/2
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	0
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
Schlußfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlußfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1/2
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

Checkliste methodischen Qualität			
Autoren, Titel und Publikationsorgan: **Ghatnekar O, Persson U, Willis M, Wright T, Ödegaard K** **The cost-effectiveness in the UK of treating diabetic lower extremity ulcers with becaplermin gel** **Journal of DruR Assessment 2000; 3: 235-286**	1 1/2 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1
Evaluationsrahmen			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			1
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			1
Analysemethoden und Modellierung			
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?			1/2
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?			1
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?			1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?			1
Gesundheitseffekte			
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?			1
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?			1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)			nr
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)			1/2
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Meßinstrumente gewählt und angegeben?			1
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?			1
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)			0

Ghatnekar 2000 – Fortsetzung

Kosten	
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	1/2
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	1/2
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	1
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	1/2
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	nr
28. Wurde die Währung genannt?	1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	1
Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	1
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	0
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	0
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	1/2
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	0
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	0
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	1
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	0
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	0
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	0
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	0
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1/2
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
Schlußfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlußfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1/2
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1/2

Checkliste methodischen Qualität			
Autoren, Titel und Publikationsorgan: **Kantor J, Margolis DJ** **Treatment Options for Diabetic Neuropathic Foot Ulcers: A Cost-Effectiveness Analysis** **Dermatol Surg 2001; 27: 347-351**	1 1/2 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1/2
Evaluationsrahmen			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			1/2
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			1/2
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			0
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			1/2
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			1
Analysemethoden und Modellierung			
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?			1
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?			nr
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?			1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?			nr
Gesundheitseffekte			
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?			1/2
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?			1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)			nr
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)			1/2
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Meßinstrumente gewählt und angegeben?			0
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?			1/2
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)			0
Kosten			
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?			1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?			1/2
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?			1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?			1
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?			0
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?			nr
28. Wurde die Währung genannt?			1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?			nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?			nr

Kantor 2001 – Fortsetzung

Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	nr
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	nr
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	0
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	0
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	0
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1/2
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	1
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	0
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	0
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	1/2
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1/2
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1/2
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1/2
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	0
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
Schlußfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlußfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1/2
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1/2

Checkliste methodischen Qualität			
Autoren, Titel und Publikationsorgan: **Persson U, Willis M, Ödegaard K, Apelqvist J** **The Cost-effectiveness of Treating Diabetic Lower Extremity Ulcers with Becaplermin (Regranex): A Core Model with an Application Using Swedish Cost Data** **Value in Health 2000; 3(Suppl 1): S39-S46**	1 1/2 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1
Evaluationsrahmen			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			1/2
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			0

Persson 2000 – Fortsetzung

6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?	1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?	1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?	1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?	1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?	0
Analysemethoden und Modellierung	
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?	1
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?	1
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?	1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?	1
Gesundheitseffekte	
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?	1
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?	1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)	nr
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)	nr
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Meßinstrumente gewählt und angegeben?	0
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?	1
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)	1
Kosten	
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	0
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	0
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	1
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	1/2
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	nr
28. Wurde die Währung genannt?	1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	0
Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	1
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	0
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	1
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	0
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	0
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0

Persson 2000 – Fortsetzung

Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	1
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	0
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
Schlußfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlußfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

Checkliste methodischen Qualität			
Autoren, Titel und Publikationsorgan: **Sibbald RG, Torrance G, Hux M, Attard C, Milkovich N** **Cost-effectiveness of Becaplermin for Nonhealing Neuropathic Diabetic Foot Ulcers** **Ostomy Wound Manage 2003; 49(11): 76-84**	1 1/2 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1
Evaluationsrahmen			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			1/2
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			1
Analysemethoden und Modellierung			
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?			1/2
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?			1/2
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?			1/2
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?			0
Gesundheitseffekte			
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?			1/2
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?			1

Sibbald 2003 – Fortsetzung

17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)	1/2
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)	nr
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Meßinstrumente gewählt und angegeben?	0
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?	1/2
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)	1
Kosten	
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	0
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	1/2
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	1/2
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	1/2
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	1
28. Wurde die Währung genannt?	1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	1/2
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	1
Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	0
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	nr
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	nr
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	0
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	1
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1/2
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	0
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1/2
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1/2
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1/2
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1/2
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0

Sibbald 2003 – Fortsetzung

Schlußfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlußfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1/2

Checkliste methodischen Qualität			
Autoren, Titel und Publikationsorgan: **Allenet E, Parée F, Lebrun T, Carr L, Posnett J, Martini J, Yvon C** **Cost-effectiveness modeling of Dermagraft for the treatment of diabetic foot ulcers in the french context** **Diabetes Metab 2000; 26(2): 125-132**	1 1/2 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1
Evaluationsrahmen			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			1/2
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			0
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			1
Analysemethoden und Modellierung			
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?			1/2
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?			1
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?			1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?			1
Gesundheitseffekte			
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?			1
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?			1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)			1
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)			nr
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Meßinstrumente gewählt und angegeben?			1
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?			1/2
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)			1/2
Kosten			
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?			1/2
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?			1/2
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?			1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?			1

Allenet 2000 – Fortsetzung

26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	1
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	nr
28. Wurde die Währung genannt?	1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	nr
Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	0
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	nr
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	1
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	1
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	0
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	nr
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	0
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	1/2
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	1
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	0
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
Schlußfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlußfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1/2

Checkliste methodischen Qualität			
Autoren, Titel und Publikationsorgan: **Segal L, John S** **The use of Dermagraft in neuropathic foot ulcers in people with diabetes: an economic analysis for Australia** **Primary Intention 2002; 10(2): 49-57**	1 1/2 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1

Segal 2002 – Fortsetzung

Evaluationsrahmen	
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?	1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?	1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?	1
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?	1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?	1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?	1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?	1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?	1/2
Analysemethoden und Modellierung	
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?	1
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?	1
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?	1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?	1
Gesundheitseffekte	
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?	1/2
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?	1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)	0
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)	nr
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Meßinstrumente gewählt und angegeben?	0
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?	1
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)	1/2
Kosten	
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	1
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	1
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	0
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	nr
28. Wurde die Währung genannt?	1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	0
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	0
Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	0
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	1
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	0
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	0

Segal 2002 – Fortsetzung

Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	0
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1/2
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	1
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	0
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	nr
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	nr
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	0
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	0
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	0
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1/2
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
Schlußfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlußfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1/2
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

Checkliste methodischen Qualität			
Autoren, Titel und Publikationsorgan: **Redekop WK, McDonnell J, Verboom P, Lovas K, Kalo Z** **The Cost Effectiveness of Apligraf® Treatment of Diabetic Foot Ulcers** **Pharmacoeconomics 2003; 21(16): 1171-1183**	1 1/2 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1
Evaluationsrahmen			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			1
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			1

Redekop 2003 – Fortsetzung

Analysemethoden und Modellierung	
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?	1
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?	1
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?	1
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?	1
Gesundheitseffekte	
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?	1
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?	1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)	1/2
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)	nr
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Meßinstrumente gewählt und angegeben?	0
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?	1
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)	1
Kosten	
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	1
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	1
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	1
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	1/2
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	nr
28. Wurde die Währung genannt?	1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	0
Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	0
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	nr
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	nr
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	nr
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	0
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0

Redekop 2003 – Fortsetzung

Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	1
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	0
Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	0
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
Schlußfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlußfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

Checkliste methodischen Qualität			
Autoren, Titel und Publikationsorgan: **Steinberg J, Beusterien K, Plante K, Nordin J, Chaikoff E, Arcona S, Kim J, Belletti DA** **A Cost Analysis of a Living Skin Equivalent in the Treatment of Diabetic Foot Ulcers** **Wounds 2002; 14: 142-9**	1 1/2 0 nr	= Kriterium erfüllt = Kriterium teilweise erfüllt = Kriterium nicht erfüllt = nicht relevant	1, ½, 0, nr
Fragestellung			
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?			1
2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?			1
Evaluationsrahmen			
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?			1
4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?			1
5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?			1
6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?			1
7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?			1
8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?			1
9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?			1
10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?			1
Analysemethoden und Modellierung			
11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?			1
12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?			Nr
13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?			Nr
14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?			nr

Steinberg 2002 – Fortsetzung

Gesundheitseffekte	
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?	1
16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdaten gewählt und eindeutig genannt?	1
17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)	1
18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)	nr
19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Meßinstrumente gewählt und angegeben?	nr
20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?	1
21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)	1
Kosten	
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?	1/2
23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?	0
24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?	1
25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?	1
26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?	1/2
27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?	nr
28. Wurde die Währung genannt?	1
29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?	nr
30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?	0
Diskontierung	
31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert?	1
32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?	0
33. Wurden die Diskontraten angegeben?	1
34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	0
Ergebnispräsentation	
35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?	nr
36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1/2
37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?	1
38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?	1
39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?	1
40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?	1
41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	0
Behandlung von Unsicherheiten	
42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	1
43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?	0
44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?	1
45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?	1
46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?	1/2
47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	0

Steinberg 2002 – Fortsetzung

Diskussion	
48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?	1/2
49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1/2
50. Wurde Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?	1/2
51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?	1
52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?	1/2
53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?	0
54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	0
Schlußfolgerungen	
55. Wurden in konsistenter Weise Schlußfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?	1
56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	1

8.8 Tabellen IKER in Originalwährung und -jahr

Tabelle 63: IKER in Originalwährung und -jahr Becaplermin vs. SWV

Studie	Gesamtkosten 1 J Becaplermin	Gesamtkosten 1 J SWV	Δ Kosten Becaplermin-SWV	Effektmaß	Δ Effekt	IKER
Ghatnekar 2001[18]	Frankreich: 11.993 Schweden: 11.783 Schweiz: 13.832 UK: 17.133	Frankreich: 11.977 Schweden: 12.168 Schweiz: 14.112 UK: 17.01	Frankreich: +15 Schweden: −384 Schweiz: −279 UK: −468	Ulcusfreie Monate Amputationen	24 % Anstieg ulcusfreie Monate, 9 % niedrigeres Amputations-risiko, 0,81 zusätzliche ulcusfreie Monate	* IKER pro zusätzlichem ulcus-freiem Monat 19 USD in Frank-reich, in allen anderen Ländern ist Becaplermin kostensparend
Ghatnekar 2000[17]	10.403	10.880	−477	Ulcusfreie Monate Amputationen	24 % Anstieg ulcusfreie Monate, 9 % niedrigeres Amputations-risiko, 0,81 zusätzliche ulcusfreie Monate	*
Kantor[a] 2001[26]	K. A.[b]	K. A.[b]	K. A.	% Heilung des Ulcus nach Woche 20	Geheilte Ulcera: Becaplermin 43 % SWV 30,9 %	IKER pro 1 % zusätzlich geheiltem Ulcus 36,59 USD
Persson 2000[43]	11.708	12.078	–370	Ulcusfreie Monate Amputationen	24 % Anstieg ulcusfreie Monate, 9 % niedrigeres Amputations-risiko • Monate geheilt: +0,81 • Monate mit Ulcus: -0,81 • Amputationen: -0,59/100[c]	K. A.
Sibbald 2003[57]	16.680	16.513	+167	Ulcusfreie Tage	Ulcusfreie Tage: 26	* Zusätzliche Kosten pro ulcus-freiem Tage 6 CAD

* Sensitivitätsanalyse siehe Anhang 8.9.

a = Daten der durchgeführten Sensitivitätsanalyse nicht berichtet.

b = Zeithorizont von 20 und 32 Wochen.

c = Patienten.

CAD = Kanadischer Dollar. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. J = Jahr. K. A. = Keine Angabe. SWV = Standardwundversorgung. USD = US-Dollar.

Tabelle 64: IKER in Originalwährung und -jahr Dermagraft vs. SWV

Studie	Gesamtkosten 1 J Dermagraft	Gesamtkosten 1 J SWV	Δ Kosten Dermagraft-SWV	Effektmaß	Δ Effekt	IKER
Allenet 2000[3]	54.384	47.418	+ 6.967	Zusätzliches geheiltes Ulcus	Zusätzliche geheilte Ulcera pro 100 Patienten 17,83 (21 %)	* IKER pro zusätzlichem geheilten Ulcus +38,784 FF
Segal[a] 2002[56]	12.323	9.123	+3.200	Ulcusfreie Wochen	Ulcusfreie Wochen Dermagraft 27,1 und SWV 18,8	Zusätzliche Kosten pro ulcusfreier Woche 383 AUD

* Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse können aufgrund einer fehlerhaften Tabelle in der Publikation, mangelnder erklärender Texte und ausgebliebener Reaktion der Autoren auf eine Anfrage nicht dargestellt werden.

a = Aufgrund der Einschlusskriteriums einer randomisierten Zuordnung in den Primärstudien für ökonomische Studien werden hier nur die Ergebnisse aus der Markov-Modellierung berücksichtigt.

AUD = Australischer Dollar. FF = Französischer Franc. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. J = Jahr. SWV = Standardwundversorgung.

Tabelle 65: IKER in Originalwährung und -jahr Apligraf vs. SWV

Studie	Gesamtkosten 1 J Apligraf	Gesamtkosten 1 J SWV	Δ Kosten Apligraf-SWV	Effektmaß	Δ Effekt	IKER
Redekop 2003[46]	4.656	5.310	K. A.	• Gewonnener ulcusfreier Mo • Vermiedene Amputation	Ulcusfreie Zeit: +1,53 Mo Anteil Amputationen: -10,71	*
Steinberg 2002[66]	K. A.[a]	K. A.[a]	K. A.	• Vermiedene Amputation, Resektion • Ulcusfreie Mo	Ulcusfreie Mo Apligraf: 2,3 vs. SWV: 1,5[b] Resektion Apligraf: 5,4 % vs SWV: 12,5 %[c] s. Anhang 8.9	s. Anhang 8.9

* Sensitivitätsanalyse siehe Anhang 8.9.

a = Zeithorizont von 6 Mo.

IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. J = Jahr. K. A. = Keine Angabe. Mo = Monat. SWV = Standardwundversorgung.

8.9 Tabellen Sensitivitätsanalysen

Ghatnekar 2001[19]

Tabelle 66: Sensitivitätsanalyse: Inkrementelle Kosten (USD 1999) einer Behandlung mit Becaplermin

Szenario	Frankreich	Schweden	Schweiz	UK
Basisergebnis	12 (19)	−384	−279	−468
24 % Wirksamkeit	645 (1573)	242 (590)	445 (1085)	443 (1080)
78 % Wirksamkeit	−569	−965	−951	−1313
Break-even-Wirksamkeit	50,60 %	33,80 %	39,80 %	36,40 %
Weniger hartnäckige Ulcera	−68	−475	−357	−604
Stärker hartnäckige Ulcera	107 (142)	−287	−188	−322

Angaben: inkrementelle Kosten pro gewonnenen ulcusfreien Monat in Klammern.
USD = US-Dollar.

Tabelle 67: Sensitivitätsanalyse: Inkrementelle Kosten währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt einer Behandlung mit Becaplermin

Szenario	Frankreich	Schweden	Schweiz	UK
Basisergebnis	13,64	-436,62	-317,23	-532,13
24 % Wirksamkeit	733,38	275,16	505,98	503,70
78 % Wirksamkeit	-646,97	-1097,23	-1081,31	-1492,92
Break-even-Wirksamkeit	0,51	0,34	0,40	0,36
Weniger hartnäckige Ulcera	-77,32	-540,09	-405,92	-686,76
Stärker hartnäckige Ulcera	121,66	-326,33	-213,76	-366,12

KKP = Kaufkraftparität.

Ghatnekar 2000[18]

Tabelle 68: Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse bei alternativen Annahmen

	SWV	Becaplermin	Differenz
Verbesserte Wirksamkeit			
24 % (i. e. 42 % 5 Mo Heilungsrate)	10.880	10.956	+75
50 % (i e. 47 % 5 Mo Heilungsrate)	10.880	10.403	-477
76 % (i. e. 52 % 5 Mo Heilungsrate)	10.880	9.891	-990
Heilungsrate SWV			
7,87 %	10.880	10.403	-477
9,00 %	10.443	9.875	-568
Zeithorizont			
12 Mo	10.880	10.403	-477
18 Mo	14.191	13.456	-736
24 Mo	16.854	16.006	-848
Haltbarkeit einer Becaplermin-Tube			
6 Wo pro Tube	10.880	10.476	-404
6,76 Wo pro Tube	10.880	10.403	-477
7 Wo pro Tube	10.880	10.383	-498

Mo = Monat. SWV = Standardwundversorgung. Wo = Woche.

Tabelle 69: Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse bei alternativen Annahmen währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt

	SWV	Becaplermin	Differenz
Verbesserte Wirksamkeit			
24 % (i. e. 42 % 5 Mo Heilungsrate)	18.954,97	19.087,38	130,66
50 % (i. e. 47 % 5 Mo Heilungsrate)	18.954,97	18.123,95	-831,02
76 % (i. e. 52 % 5 Mo Heilungsrate)	10.880,00	17.231,95	-1724,76
Heilungsrate SWV			
7,87 %	18.954,97	18.123,95	-831,02
9,00 %	18.193,64	17.204,08	-989,56
Zeithorizont			
12 Mo	18.954,97	18.123,95	-831,02
18 Mo	24.723,35	23.442,84	-1282,25
24 Mo	29.362,79	27.885,41	-1477,37
Haltbarkeit einer Becaplermin-Tube			
6 Wo pro Tube	18.954,97	18.251,13	-703,84
6,76 Wo pro Tube	18.954,97	18.123,95	-831,02
7 Wo pro Tube	18.954,97	18.089,11	-867,61

KKP = Kaufkraftparität. Mo = Monat. SWV = Standardwundversorgung. Wo = Woche.

Persson 2000[43]

Tabelle 70: Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse bei alternativen Annahmen

	SWV	Becaplermin	Differenz
Verbesserte Wirksamkeit			
24 % (i. e. 42 % 5 Mo Heilungsrate)	12.078	12.324	246
50 % (i. e. 47 % 5 Mo Heilungsrate)	12.078	11.708	-370
76 % (i. e. 52 % 5 Mo Heilungsrate)	12.078	11.136	-942
Heilungsrate SWV			
7,87 %	12.078	11.708	-370
9,00 %	11.597	11.120	-477
Zeithorizont			
12 Mo	12.078	11.708	-370
18 Mo	16.034	15.348	-686
24 Mo	19.370	18.521	-849
Becaplermin-Behandlungsprotokoll			
Einsparung topische Behandlungskosten	12.078	11.708	-370
Äquivalente Kosten	12.078	12.176	98
Haltbarkeit einer Becaplermin-Tube			
4 Wo pro Tube	12.078	12.023	-55
5 Wo pro Tube	12.078	11.708	-371
6 Wo pro Tube	12.078	11.498	-580

Mo = Monat. SWV = Standardwundversorgung. Wo = Woche.

Tabelle 71: Sensitivitätsanalyse der Ergebnisse währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt bei alternativen Annahmen

	SWV	Becaplermin	Differenz
Verbesserte Wirksamkeit			
24 % (i. e. 42 % 5 Mo Heilungsrate)	13.733	14.013	280
50 % (i. e. 47 % 5 Mo Heilungsrate)	13.733	13.312	-421
76 % (i. e. 52 % 5 Mo Heilungsrate)	13.733	12.662	-1.071
Heilungsrate SWV			
7,87 %	13.733	13.312	-421
9,00 %	13.186	12.644	-542
Zeithorizont			
12 Mo	13.733	13.312	-421
18 Mo	18.231	17.451	-780
24 Mo	22.024	21.059	-965
Becaplermin-Behandlungsprotokoll			
Einsparung topische Behandlungskosten	13.733	13.312	-421
Äquivalente Kosten	13.733	13.844	111
Haltbarkeit einer Becaplermin-Tube			
4 Wo pro Tube	13.733	13.670	-63
5 Wo pro Tube	13.733	13.312	-422
6 Wo pro Tube	13.733	13.074	-659

Mo = Monat. SWV = Standardwundversorgung. Wo = Woche.

Redekop 2003[46]

Tabelle 72: Sensitivitätsanalyse von Effekten variierender Kostenkomponenten auf Kosten (1999 Werte) und Effekte Apligraf vs. SWV

Zustand	Kosten			IKER (Euro)	
	SWV	Apligraf	Differenz	Kosten pro gewonnenen ulcusfreien Monat	Kosten pro vermiedener Amputation
Durchschnittliche Anzahl genutzter Apligrafimplantate per Patient (Referenz = 2 Implantate 817 Euro/Implantat)					
1 Implantat	5.310	3.839	-1.471	-1.471	Entfällt
1,5 Implantate	5.310	4.247	-1.062	-1.062	Entfällt
3 Implantate	5.310	5.473	+163	+163	1.520
4 Implantate	5.310	6.289	+980	+980	9.145
Behandlungskosten					
4-Wochen-Kosten für nicht infiziertes Ulcus					
Geringer (250 Euro) [alle Zyklen]	4.455	3.867	-588	Entfällt	Entfällt
Höher (1.000 Euro) [alle Zyklen]	7.622	6.750	-872	Entfällt	Entfällt
Kosten für eine Amputation					
Geringer (2.000 Euro) [jeglicher Typ]	3.511	3.971	+460	301	4.296
Höher (15.000 Euro) [jeglicher Typ]	5.785	4.835	-949	Entfällt	Entfällt
Referenzergebnisse	5.310	4.656	-654	Entfällt	Entfällt

IKER = linkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. SWV = Standardwundversorgung.

Tabelle 73: Sensitivitätsanalyse von Effekten variierender Kostenkomponenten auf Kosten (1999 Werte) und Effekte Apligraf vs. SWV währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt

Zustand	Kosten			IKER (Euro)	
	SWV	Apligraf	Differenz	Kosten pro gewonnenen ulcusfreien Monat	Kosten pro vermiedener Amputation
Durchschnittliche Anzahl genutzter Apligrafimplantate per Patient (Referenz = 2 Implantate 753 Euro/Implantat)					
1 Implantat	6.193	4.477	-1.716	-1.716	Entfällt
1,5 Implantate	6.193	4.953	-1.239	-1.239	Entfällt
3 Implantate	6.193	6.383	190	190	1.773
4 Implantate	6.193	7.335	1.143	1.143	10.666
Behandlungskosten					
4-Wochen-Kosten für nicht infiziertes Ulcus					
Geringer (250 Euro) [alle Zyklen]	5.196	4.510	-686	Entfällt	Entfällt
Höher (1.000 Euro) [alle Zyklen]	8.890	7.873	-1.017	Entfällt	Entfällt
Kosten für eine Amputation		0	0		
Geringer (2.000 Euro) [jeglicher Typ]	4.095	4.631	536	351	5.010
Höher (15.000 Euro) [jeglicher Typ]	6.747	5.639	-1.107	Entfällt	Entfällt
Referenzergebnisse	6.193	5.430	-763	Entfällt	Entfällt

IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. KKP = Kaufkraftparität. SWV = Standardwundversorgung.

Tabelle 74: Sensitivitätsanalysen: Effekte variierender Übergangswahrscheinlichkeiten auf die Differenz in Kosten (1999 Werte) und Effekte Apligraf vs. SWV[a]

Übergangswahrscheinlichkeit	Kosten			Effekte (Ulcusfreie Mo)			Effekte (Risiko Amputation %)			IKER (Euro)	
	SWV	Apligraf	Differenz A	SWV	Apligraf	Differenz B	SWV	Apligraf	Differenz C	Kosten per gewonnenem ulcusfreien Monat (A/B)	Kosten per vermiedener Amputation (A/C)
Heilungswahrscheinlichkeit von nicht infizierten Ulcera											
Wenn Heilungswahrscheinlichkeiten halbiert	7.256	6.291	-965	4,12	5,35	1,23	23,0	9,5	-13,5	Entfällt	Entfällt
Wenn Heilungswahrscheinlichkeiten verdoppelt	3.530	3.343	-187	8,21	9,73	1,52	11,5	3,7	-7,8	Entfällt	Entfällt
Infektionsrate[b]											
Wenn alle Infektionsraten = SWV-Rate (10,4 %)	5.310	6.113	803	6,25	7,19	0,94	17,1	14,4	-2,7	856	30.227
Wenn alle Infektionsraten = Apligraf-Rate (3,7 %)	3.611	4.656	1.044	6,91	7,78	0,87	7,6	6,3	-1,2	1.196	85.237
Wenn Apligraf-Rate auf SWV-Rate nach 6 Mo steigt	5.310	4.981	-329	6,25	7,73	1,48	17,1	8,1	-8,9	Entfällt	Entfällt
Referenzergebnisse	5.310	4.656	-654	6,25	7,78	1,53	17,1	6,3	-10,7	Entfällt	Entfällt

a = Diskrepanzen aufgrund Rundungsergebnissen.
b = Die Werte für die Infektionsraten reflektieren die der ADFUS: GWC-Behandlung (10,4 % per 4 Wochen), Apligrafbehandlung (3,7 % per 4 Wochen).
ADFUS = Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. GWC = Good wound care. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektifitäts-Relation. Mo = Monat. SWV = Standardwundversorgung.

Tabelle 75: Sensitivitätsanalysen: Effekte variierender Übergangswahrscheinlichkeiten auf die Differenz in Kosten (1999 Werte) und Effekte Apligraf vs. SWV währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt

Übergangswahrscheinlichkeit	Kosten			Effekte (Ulcusfreie Mo)			Effekte (Risiko Amputation %)			IKER (Euro)	
	SWV	Apligraf	Differenz A	SWV	Apligraf	Differenz B	SWV	Apligraf	Differenz C	Kosten per gewonnenem ulcusfreien Monat (A/B)	Kosten per vermiedener Amputation (A/C)
Heilungswahrscheinlichkeit von nicht infizierten Ulcera											
Wenn Heilungswahrscheinlichkeiten halbiert	8.463	7.337	-1.125	4,12	5,35	1,23	23,0	9,5	-13,5	Entfällt	Entfällt
Wenn Heilungswahrscheinlichkeiten verdoppelt	4.117	3.899	-218	8,21	9,73	1,52	11,5	3,7	-7,8	Entfällt	Entfällt
Infektionsrate[b]											
Wenn alle Infektionsraten = SWV-Rate (10,4 %)	6.193	7.130	740	6,25	7,19	0,94	17,1	14,4	-2,7	998	35.254
Wenn alle Infektionsraten = Apligraf-Rate (3,7 %)	4.212	5.430	962	6,91	7,78	0,87	7,6	6,3	-1,2	1.395	99.412
Wenn Apligraf-Rate auf SWV-Rate nach 6 Mo steigt	6.193	5.809	-303	6,25	7,73	1,48	17,1	8,1	-8,9	Entfällt	Entfällt
Referenzergebnisse	6.193	5.430	-763	6,25	7,78	1,53	17,1	6,3	-10,7	Entfällt	Entfällt

a = Diskrepanzen aufgrund Rundungsergebnissen.
b = Die Werte für die Infektionsraten reflektieren die der ADFUS: SWV (10,4 % pro 4 Wochen), Apligrafbehandlung (3,7 % pro 4 Wochen).
ADFUS = Apligraf Diabetic Foot Ulcer Study. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektifitäts-Relation Mo = Monat. SWV = Standardwundversorgung.

Sibbald 2003[57]

Tabelle 76: Kosten-Effektivität von Becaplermin: Basisergebnis und ausgewählte Sensitivitätsanalysen

	Vermiedene Ulcustage	Inkrementelle Kosten (Einsparungen)
Basisergebnis	26	6
Sensitivitätsanalysen Wirksamkeit		
Becaplermin Wirksamkeit (Basisergebnis Wirksamkeit = 49 %)		
20 Wochen Wirksamkeit 40 %	5	276
20 Wochen Wirksamkeit 45 %	16	50
20 Wochen Wirksamkeit 55 %	37	Dominant*
20 Wochen Wirksamkeit 60 %	47	Dominant*
Gewöhnliche Heilungsrate nach aktiver Behandlung[a]		
Heilungsrate reduziert auf 45 %	27	2
Heilungsrate reduziert auf 60 %	25	10
Sensitivitätsanalysen Kosten		
Kosten Gesundheitsressourcen gestiegen um 50 %	26	10
Kosten Gesundheitsressourcen gesunken um 50 %	26	4
Kosten häusliche Visiten gestiegen um 25 %	26	< 1
Kosten häusliche Visiten gesunken um 25 %	26	13
Inklusive Produktivitätsverlust	26	Dominant*

* Becaplermin ist kostengünstiger und effektiver als Vergleichsbehandlung mit alleiniger SWV.

a = Basisergebnis: 55 % der Patienten nicht geheilt nach 20 Wochen, geheilt nach 1 Jahr.

SWV = Standardwundversorgung.

Tabelle 77: Kosten-Effektivität von Becaplermin: Basisergebnis und ausgewählte Sensitivitätsanalysen währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt

	Vermiedene Ulcustage	Inkrementelle Kosten (Einsparungen)
Basisergebnis	26	6
Sensitivitätsanalysen Wirksamkeit		0
Becaplermin Wirksamkeit (Basisergebnis Wirksamkeit = 49 %)		0
20 Wochen Wirksamkeit 40 %	5	269
20 Wochen Wirksamkeit 45 %	16	49
20 Wochen Wirksamkeit 55 %	37	Dominant*
20 Wochen Wirksamkeit 60 %	47	Dominant*
Gewöhnliche Heilungsrate nach aktiver Behandlung[a]		0
Heilungsrate reduziert auf 45 %	27	2
Heilungsrate reduziert auf 60 %	25	10
Sensitivitätsanalysen Kosten		0
Kosten Gesundheitsressourcen gestiegen um 50 %	26	10
Kosten Gesundheitsressourcen gesunken um 50 %	26	4
Kosten häusliche Visiten gestiegen um 25 %	26	<1
Kosten häusliche Visiten gesunken um 25 %	26	13
Inklusive Produktivitätsverlust	26	Dominant*

* Becaplermin ist kostengünstiger und effektiver als Vergleichsbehandlung mit alleiniger SWV.

a = Basisergebnis: 55 % der Patienten nicht geheilt nach 20 Wochen, geheilt nach 1 Jahr.

KKP = Kaufkraftparität. SWV = Standardwundversorgung.

Steinberg 2002[66]

Tabelle 78: Inkrementelle Kosten per vermiedener Amputation/Resektion, Apligraf vs. SWV, klinische Studie vs. klinische Praxis

Studienpopulation	Inkrementeller Nutzen[c]	Klinische Studie[a]		Klinische Praxis[b]	
		Inkrementelle Kosten[d]	IKER	Inkrementelle Kosten[d]	IKER
Alle Patienten	0,062	5.346	86.226	1.885	30.403
Kein Hinweis auf Charcot-Deformität	0,112	4.690	41.875	1.431	12.777
Ulcusdauer bei Studienbeginn					
≤ 2 Monate	0,1	4.347	41.875	1.065	10.650
> 2 Monate	0,045	5.727	127.267	2.234	49.644

a = Durchschnittlich 3,9 Implantate pro Patient.

b = 1,5 Implantate pro Patient.

c = Differenz der durchschnittlichen Anzahl von Amputationen/Resektionen pro Patienten zwischen Gruppen.

d = Differenz der durchschnittlichen Gesamtkosten pro Patient zwischen Gruppen.

IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. SWV = Standardwundversorgung

Tabelle 79: Inkrementelle Kosten per vermiedener Amputation/Resektion, Apligraf vs. SWV, klinische Studie vs. klinische Praxis währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt

Studienpopulation	Inkrementeller Nutzen[c]	Klinische Studie[a]		Klinische Praxis[b]	
		Inkrementelle Kosten[d]	IKER	Inkrementelle Kosten[d]	IKER
Alle Patienten	0,062	5.952	96.002	2.099	33.850
Kein Hinweis auf Charcot-Deformität	0,112	5.222	46.623	1.593	14.226
Ulcusdauer bei Studienbeginn					
≤ 2 Monate	0,1	4.840	46.623	1.186	11.857
> 2 Monate	0,045	6.376	141.696	2.487	55.273

a = Durchschnittlich 3,9 Implantate pro Patient.

b = 1,5 Implantate pro Patient.

c = Differenz der durchschnittlichen Anzahl von Amputationen/Resektionen pro Patienten zwischen Gruppen.

d = Differenz der durchschnittlichen Gesamtkosten pro Patient zwischen Gruppen.

KKP = Kaufkraftparität. IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. SWV = Standardwundversorgung.

Tabelle 80: Inkrementelle Kosten pro gewonnenem ulcusfreien Monat, Apligraf vs. SWV, klinische Studie vs. klinische Praxis

Studienpopulation	Inkrementeller Nutzen[c]	Klinische Studie[a]		Klinische Praxis[b]	
		Inkrementelle Kosten[d]	IKER	Inkrementelle Kosten[d]	IKER
Alle Patienten					
Durchschnitt gewonnener ulcusfreier Monat	0,8	5.346	6.683	1.885	2.356
Median gewonnener ulcusfreier Monat	1,8	5.346	2.970	1.885	1.047
Ulcusdauer bei Studienbeginn ≤ 2 Monate					
Durchschnitt gewonnener ulcusfreier Monat	1,3	4.437	3.413	1.065	819
Median gewonnener ulcusfreier Monat	3,3	4.437	1.345	1.065	323
Ulcusdauer bei Studienbeginn > 2 Monate					
Durchschnitt gewonnener ulcusfreier Monat	0,7	5.727	8.181	2.234	3.191
Median gewonnener ulcusfreier Monat	0,9	5.727	6.363	2.234	2.482

a = Durchschnittlich 3,9 LSE-Applikationen per Patient.

b = 1,5 LSE-Applikationen per Patient.

c = Differenz der durchschnittlichen Anzahl von Amputationen/Resektionen per Patienten zwischen Gruppen.

d = Differenz der durchschnittlichen Gesamtkosten per Patient zwischen Gruppen.

IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. LSE = Living Skin Equivalent. SWV = Standardwundversorgung

Tabelle 81: Inkrementelle Kosten pro gewonnenem ulcusfreien Monat, Apligraf vs. SWV, klinische Studie vs. klinische Praxis währungskonvertiert in deutsche Euro 2008 (KKP) und inflationsbereinigt

Studienpopulation	Inkrementeller Nutzen[c]	Klinische Studie[a]		Klinische Praxis[b]	
		Inkrementelle Kosten[d]	IKER	Inkrementelle Kosten[d]	IKER
Alle Patienten					
Durchschnitt gewonnener ulcusfreier Monat	0,8	5.952	7.441	2.099	2.623
Median gewonnener ulcusfreier Monat	1,8	5.952	3.307	2.099	1.166
Ulcusdauer bei Studienbeginn ≤ 2 Monate					
Durchschnitt gewonnener ulcusfreier Monat	1,3	4.940	3.800	1.186	912
Median gewonnener ulcusfreier Monat	3,3	4.940	1.497	1.186	360
Ulcusdauer bei Studienbeginn > 2 Monate					
Durchschnitt gewonnener ulcusfreier Monat	0,7	6.376	9.109	2.487	3.553
Median gewonnener ulcusfreier Monat	0,9	6.376	7.084	2.487	2.763

a = Durchschnittlich 3,9 LSE-Applikationen per Patient.

b = 1,5 LSE-Applikationen per Patient.

c = Differenz der durchschnittlichen Anzahl von Amputationen/Resektionen per Patienten zwischen Gruppen.

d = Differenz der durchschnittlichen Gesamtkosten per Patient zwischen Gruppen.

IKER = Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation. KKP = Kaufkraftparität. LSE = Living Skin Equivalent. SWV = Standard-wundversorgung.

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.

DIMDI
Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information