

# Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung

## DOKUMENTATION DER ANHÖRUNG ZUM VORLÄUFIGEN RAPID REPORT

Projekt: A24-61    Version: 1.0    Stand: 11.04.2025

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

07.05.2024

## **Interne Projektnummer**

A24-61

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iii</b>
<b>1 Dokumentation der Anhörung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>2</b>
<b>2.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>3</b>
2.3.1 Begrüßung und Einleitung .....	3
2.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Phasenspezifische Endpunkte und notwendige Studiendauer .....	4
2.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität .....	22
2.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Verblindung .....	26
2.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Partieller Wundverschluss und Surrogatvalidierung.....	32
2.3.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes .....	35
<b>Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen .....</b>	<b>37</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGW	Arbeitsgemeinschaft Wundheilung
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V.
DGPL	Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie e. V.
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICW	Initiative Chronische Wunden e. V.
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
TOP	Tagesordnungspunkt

## **1 Dokumentation der Anhörung**

Am 08.01.2025 wurde der vorläufige Rapid Report in der Version 1.0 vom 07.01.2024 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 28.01.2025 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 11 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang A abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 21.02.2025 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 2.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des vorläufigen Rapid Reports überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Anhang des finalen Rapid Reports. Im finalen Rapid Report sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der finale Rapid Report ist auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## 2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

### 2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Augustin, Matthias	Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG); Hautnetz Deutschland e. V.; Arbeitsgemeinschaft Wundheilung (AGW) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft e. V. (DDG)
Burckhardt, Marion	Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V.
Eikermann, Michaela	IQWiG
Goedecke, Falk	Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V.
Kaiser, Thomas	IQWiG (Moderation)
Karl, Thomas	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e. V. – Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin
Kölsch, Heike	IQWiG
Kranz, Philip	IQWiG
Lotz, Fabian	IQWiG
Müller, Bent	IQWiG
Münter, Karl-Christian	Deutscher Wundrat e. V.
Potthast, Regine	IQWiG
Rembe, Julian-Dario	Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW)
Rörtgen, Thilo	Protokollant (Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW)
Sauerland, Stefan	IQWiG
Schäfer, Jana	Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie e. V. (DGPL)
Schwarzkopf, Andreas	privat
Wahler, Steffen	Kerecis Deutschland GmbH
Weidenauer, Stefan	Coloplast GmbH
Wilken, Patricia	BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.

### 2.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Phasenspezifische Endpunkte und notwendige Studiendauer
TOP 2	Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
TOP 3	Verblindung
TOP 4	Partieller Wundverschluss und Surrogatvalidierung
TOP 5	Verschiedenes

## 2.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 21.02.2025, 10:03 bis 11:46 Uhr

Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),  
Siegburger Str. 237, 50679 Köln

Moderation: Thomas Kaiser

### 2.3.1 Begrüßung und Einleitung

**Moderator Thomas Kaiser:** Ich begrüße Sie zur heutigen Erörterung zu unserem Rapid Report zur wissenschaftlichen Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung. Verbunden mit der Begrüßung ist der Dank an Sie alle, dass Sie sich den Rapid Report ganz offensichtlich aufmerksam und intensiv durchgelesen haben, Stellung dazu genommen haben, auch einige für die Weiterentwicklung des Reports wirklich hilfreiche Kommentare abgegeben haben, die wir selbstverständlich in der finalen Version angemessen berücksichtigen werden.

Ziel der heutigen Erörterung ist es, einige Punkte aus den Stellungnahmen, die für uns auch in ihrer Konsequenz für den Rapid Report oder auch in der Darstellung unklar geblieben sind, mit Ihnen auszutauschen und zu diskutieren. Das bedeutet, es geht uns jetzt nicht darum, alle Stellungnahmen im Einzelnen noch mal zu diskutieren, sondern wir haben uns das aufmerksam durchgelesen, wir werden das entsprechend bearbeiten.

Ein paar Anmerkungen noch vorab zu den Rahmenbedingungen. Sie haben mit der Teilnahme an der Erörterung zugestimmt, dass ein Wortprotokoll erstellt wird mit der Nennung Ihrer Namen zu Ihren Beiträgen. Sollten Sie das jetzt nicht mehr wollen, müssten Sie den virtuellen oder den tatsächlichen Raum verlassen. Ich gehe aber davon aus, dass das nicht der Fall ist.

Wichtig für das Wortprotokoll ist auch, dass Sie bei jedem Ihrer Beiträge kurz vorher Ihren Namen nennen. Sie müssen nicht Ihre Organisation nennen, aber ganz kurz vorher Ihren Namen nennen, damit Ihr Beitrag dann tatsächlich auch Ihnen jeweils zugeordnet werden kann. Wir machen sowohl eine Aufnahme als auch haben wir wieder unseren bewährten Herrn Rörtgen bei uns, der dafür zuständig ist, das Wortprotokoll zu erstellen.

So weit zu den Rahmenbedingungen.

Wir haben von 10:00 bis 12:00 Uhr geplant. Ich denke, dass wir mit der Zeit auch ganz gut hinkommen. Sie haben eine vorläufige Tagesordnung bekommen. Wenn Sie unter „Verschiedenes“ noch wichtige Punkte ansprechen wollen, können Sie das dann gerne machen.

Noch ein Punkt von mir. Aus dem virtuellen Raum, und das betrifft die meisten von Ihnen, melden Sie sich bitte im Chat schlicht und einfach mit einem „x“. Das hat den großen Vorteil, dass wir dann die Reihenfolge der Meldungen an der Stelle sehen. Also, Sie tragen einfach in den Chat ein „x“ ein, müssen nichts dazu schreiben - das kennen einige von Ihnen auch aus den G-BA-Anhörungen -, und dann können wir das gut zuordnen.

Dann die Frage: Gibt es irgendwelche offenen Punkte, die Sie jetzt noch besprechen möchten zum Ablauf? - Das scheint nicht der Fall zu sein.

Dann beginnen wir mit

### **2.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Phasenspezifische Endpunkte und notwendige Studiendauer**

**Bent Müller:** Ich werde kurz in diesen Punkt einführen. In einzelnen Stellungnahmen wird die von uns im vorläufigen Rapid Report beschriebene Mindeststudiendauer als praxisfern und nicht zielführend bezeichnet. Vereinzelt wird darauf hingewiesen, dass für Endpunkte, die in kurzzeitigen Phasen erreichbar sind, wie zum Beispiel eine Reduktion von akutem Schmerz oder Auflösung von Infektionen, auch eine Gesamtstudiendauer von unter drei Monaten adäquat wäre.

Weiter wird angeregt, sich unter Beachtung der verschiedenen Heilungsphasen mit geeigneten prozess- und phasenspezifischen Zwischenendpunkten auseinanderzusetzen.

Zu der Erhebung von Zwischenendpunkten und der damit in Verbindung stehenden Studiendauern würden wir uns gerne mit Ihnen austauschen. Zuerst würde ich daher die Frage stellen, welche Definition von Zwischenendpunkten wir denn nicht in dem Rapid Report erwähnt haben und welche aus Ihrer Sicht wichtig sind. Danach würde ich gerne über die Studiendauern sprechen, die teilweise als praxisfern beschrieben wurden.

**Moderator Thomas Kaiser:** Wunderbar, vielen Dank. - Diese Frage, dieses Thema ist in vielen Stellungnahmen angesprochen worden. Insofern geht jetzt die Frage oder diese Diskussionsrunde auch nicht an einen Einzelnen oder eine Einzelne. Also, melden Sie sich gerne hier intern oder virtuell. Wer möchte etwas dazu sagen?

**Andreas Schwarzkopf:** Also, wenn es gestattet ist, mein Name ist Schwarzkopf.

**Moderator Thomas Kaiser:** Langsam. Augenblick. Herr Schwarzkopf, hatten Sie sich im Chat gemeldet?

**Andreas Schwarzkopf:** Nein, das habe ich jetzt auf die Schnelle nicht fertiggekriegt. Ich bitte, das zu verzeihen. Ich bin ein Digitaldino, aber das kann ich jetzt nachholen. Das ist kein Problem.

**Moderator Thomas Kaiser:** Okay. Sie müssen jetzt kein „x“ mehr im Nachgang machen. Mir geht es nur darum, dass wir ... Jetzt haben sich hier nämlich einige gemeldet. Wir haben Sie jetzt auf der Liste. Fangen Sie ruhig gerne an, Herr Schwarzkopf. Wir haben dann Herrn Augustin noch. - Herr Schwarzkopf, bitte.

**Andreas Schwarzkopf:** Ich bin Facharzt für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie und seit 2000 mit der chronischen Wunde und sowieso auch immer mit postoperativen Wundinfektionen befasst. Das noch mal kurz zum Hintergrund.

Ich habe mich natürlich an mein Fachgebiet gehalten. Da geht es also um ganz allgemein, sage ich mal, antiseptische Infektionsprävention. Die Wundphasen, die mich natürlich am meisten interessieren müssen, sind die Reinigungsphase und deren Übergang in die Granulationsphase. Wenn Sie jetzt die Beiblätter lesen, die Waschzettel, wie man früher so schön sagte, zu den Antiseptika, die jetzt Arzneimittel sind, dann lesen Sie dort, dass man das eben nach 14 Tagen evaluieren soll, wie weit man da jetzt eigentlich ist. Es müssen nicht diese 14 Tage sein. Das wird auch sicherlich manchmal länger dauern. Aber bestimmungsgemäß endet die Funktion einer antiseptischen Wundbehandlung in dem Augenblick, wo überwiegend oder deutlich Granulationsgewebe sich abzeichnet, weil dann nämlich zu besorgen ist, dass das noch weiter eingesetzte chemische Mittel die Wundheilung stört. Da dieser Übergang zur Granulationsphase für jede Sorte Wunde eine absolute Voraussetzung ist für die Heilung, wird die aber in der Regel nicht erst nach drei Monaten - hoffentlich - eintreten, sondern eben auch eher, sodass, wenn man jetzt das Medizinprodukterecht oder auch das Arzneimittelrecht bezieht, die Bestimmung in dem Augenblick verlorengegangen ist, wo die Reinigungsphase beendet ist. Und das kann eben auch deutlich vor drei Monaten sein. Deswegen habe ich eben geschrieben - ich behaupte nicht, dass das völlig praxisfern ist; es mag durchaus Situationen geben, wo es eben auch so lange dauert; aber da muss man es immer nach 14 Tagen wieder evaluieren usw. -, dass da eben auch kürzere Dauern möglich sein müssen, wenn man speziell antiseptische Wirkstoffe betrachtet.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Eine Nachfrage kurz von meiner Seite dazu. Bezieht sich das jetzt auf die, was Sie gesagt haben mit den 14 Tagen, Behandlungsdauer oder auf die Beobachtungsdauer für die Wundheilung insgesamt?

**Andreas Schwarzkopf:** Nein. Damals, als ich noch im Vorstand Initiative Chronische Wunden war, haben wir eben mit der Industrie abgestimmt, zu sagen, dass man nach 14 Tagen unbedingt eine Evaluation machen soll. Damals gab es nämlich noch den Begriff der kritischen Kolonisation. Der hat ja nun suggeriert, dass Bakterien alleine, also Mikroorganismen alleine, die Wundheilung so aufhalten könnten, dass eine chronische Wunde entsteht. Im Umkehrschluss würde das aber heißen, dass man mit einem Antiseptikum jede Wunde zukriegt. Wir wissen alle, das ist nicht der Fall. Deswegen ist die kritische Kolonisation auch jetzt verlassen. Was aber geblieben ist, und das halte ich auch für sinnvoll, ist, dass man eben

nach 14 Tagen mal eine Evaluation durchführt und aufgrund dieser Evaluation entscheidet: Setze ich die antiseptische Therapie fort oder nicht? Also sozusagen ein diagnostischer Marker, wenn Sie so wollen.

**Moderator Thomas Kaiser:** Alles klar. Vielen Dank. - Dann Herr Augustin.

**Matthias Augustin:** Sie hatten ja die besonderen Therapiesituationen zunächst zurückgestellt wie Schmerzbehandlung, Infektionsbehandlung. Aber es gibt trotzdem noch zwei Bereiche, wenn man das systematisch sieht, in denen wir nicht eine lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer gleichermaßen haben. Ein Moment oder eine Therapiesituation ist, wenn die Therapie relativ kurz ist und man dann den therapeutischen Effekt bei einer langen Beobachtungsdauer gar nicht mehr der Therapie zuschreiben kann. Das gilt zum Beispiel als konkreten Moment für readiness-to-graft, also eine weitgehende Granulation, wenn danach eine Transplantation gemacht wird. Wenn Sie relativ schnell Granulationsgewebe erzeugen und die readiness-to-graft haben, dann ist das per se dieser intermediäre Endpunkt und ist das Nachfolgende, eine Transplantation und damit eine Langzeitbehandlung, gar nicht mehr dieser primären Wundkonditionierung zuzuschreiben. Dafür gibt es eine Reihe von Beispielen. Ich glaube, meine Kollegen werden auch gleich noch etwas anführen.

Eine weitere Gruppe sind natürlich diejenigen, die keine Aussicht auf komplette Heilung haben. Das sind palliative Wunden zum Beispiel. Wenn dies vorliegt, Tumorzellen etwa, dann ist mangels Aussicht auf komplette Epithelisierung ohnehin eine Serie anderer Endpunkte zu nehmen, die dann zum Beispiel lauten können: Abwesenheit von Infektionen, Schmerzfreiheit usw.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Dann Herr Rembe.

**Julian-Dario Rembe:** In die gleiche Richtung gehend haben wir ja auch angemerkt, dass diese phasenadaptierten Endpunkte ein wesentlicher Punkt sind, der im Gesamtkontext zu sehen ist. Schlussendlich reden wir hier einmal davon, dass wir das Ganze vor dem Hintergrund der Bedingung einer Erstattungsfähigkeit verschiedener Produkte irgendwo weiterhin möglich machen, wenn sie denn den entsprechenden Nutzen zeigen. Das ist ja der Hintergrund dieser ganzen Tätigkeiten, zusätzlich dazu, dass wir eine adäquate Qualität der Studien verbessern wollen.

Wenn wir jetzt sagen, wir haben die Problematik, dass zum Beispiel eine Wunde, die in einer aktuellen Infektphase bedingt ist und in dieser aktuellen Infektphase eine Auflösung dieser Infektionen benötigt, also eine Infektoresolution, ... stehen wir am Ende des Tages da, dass, wenn wir eine Studie powern auf einen absolut sinnhaften Endpunkt, patientenrelevanten Endpunkt wie einen vollständigen Wundverschluss, eine vollständige Lebensqualitätsverbesserung und so etwas, ... haben wir aber die Problematik, dass die

Powerung dieser Studie weit über das hinausgeht, was sozusagen mit all den einflussnehmenden Faktoren, die nach der Infektresolution noch auftreten können, um den vollständigen Wundverschluss zu schaffen, ... tatsächlich als Confounder unfassbar große Patientenzahlen benötigen an der Stelle. Deswegen macht es total Sinn, eine Studie am Ende des Tages für einen Primärendpunkt des vollständigen Wundverschlusses zu powern. Aber gerade, wenn es darum geht, einen Nutznachweis einer bestimmten Intervention zu tätigen, dann benötigt es einen additiven, einen zusätzlichen Endpunkt, der dieses Ziel auch tatsächlich verfolgt. Deswegen der Vorschlag eben auch, Zwischenauswertungspunkte auch im Sinne neuer, adaptiver Designs sich zu überlegen, in denen man sagt, okay, wir machen eine Zwischenauswertung mit gegebenenfalls auch einer Fallzahlrekalkulation passend an der Erreichung dieses Zwischenendpunktes oder Nichterreichen dieses Zwischenendpunktes. Dabei sind ein paar fehlende - Herr Augustin hatte beispielsweise die readiness-to-graft genannt für die adäquate Granulationstendenzherstellung ... Die Infektresolution in der ersten Infektphase ist eine Sache, die Tiefendefektverbesserung. Das sind ja alles Dinge, wo wir auch in früheren Studienproblematiken gerade zum Beispiel für die Vakuumversiegelungstherapie so ein bisschen an dem Ziel der Vakuumversiegelungstherapie vorbei geforscht haben an mancher Stelle.

Wir müssen, sollten jetzt versuchen, diesen Fehler nicht wieder zu machen, weswegen wir darauf hinweisen wollen, dass es sinnvoll sein kann, für gerade den Nutznachweis eines Produktes solche Zwischenendpunkte mit einzubeziehen. Denn am Ende des Tages ... Wenn unser Ziel der vollständige Wundverschluss ist, sollten wir uns dort auch hinbewegen. Aber trotz allem ist, wenn wir es schaffen, zwischenzeitlich eine verbesserte, schnellere Infektresolution durch die Nutzung eines Antiseptikums, beispielsweise im Gegensatz zu reinem NaCl in der Wundspülung, in der Reinigungsphase zu verwenden, ... dann könnte dieser Therapieeffekt im Gesamten am Ende untergehen, kann aber den Nutznachweis des Produktes als Ausleitung des Zwischenendpunkts nach wie vor erbringen. Und da müssen wir so ein bisschen gucken, dass wir irgendwo hinkommen, dass wir beides erreichen, einen patientenrelevanten Endpunkt am Ende erschaffen, aber auch den Nutznachweis der Produkte ermöglichen. Das ist dieser Punkt, warum wir sagen, diese Zwischenauswertungspunkte in einem sinnhaften, adaptiven Studiendesign sollten bedacht werden.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Dann Herr Goedecke.

**Falk Goedecke:** Ich möchte meinen Vorrednern ein bisschen widersprechen.

Die Wundheilungsphasen als solche finden ja in chronischen Wunden nicht hintereinander gestaffelt statt. Also, sie finden zum Teil gleichzeitig statt, sie finden auch zu späteren Zeitpunkten möglicherweise je nach Einfluss noch mal statt. Das heißt, nur weil ich es einmal geschafft habe, eine Infektion zu beseitigen, oder es einmal geschafft habe, möglicherweise auch eine Granulation zu fördern, heißt das nicht gleich, dass die Wunde besser heilt. Letztlich

ist der Nutzen, der bewertet werden soll, der Nutzen auf die Wundheilung. Wenn wir hier in dem Fall mögliche Interventionen testen ... Dabei möchte ich mal sagen, dass die Antiseptika, wenn sie nicht in Verbindung mit irgendwelchen Verbandsmitteln stehen, hier gar nicht zur Debatte stehen. Wenn wir einen kurzen Betrachtungszeitraum haben - eigentlich geht der Report letztlich auch darauf ein -, erkennen wir zwar auch nicht, ob es ... Also, es können irgendwelche Confounder auftreten anschließend, die natürlich die Wundheilung unterstützen, die nicht Rückschluss auf das entsprechende Verbandmittel geben. Andererseits erkennen wir aber auch nicht die negativen Einflüsse, die möglicherweise durch die Intervention entstehen. Nur als Beispiel: Eine Wundinfektion kann ich sicher mit 90%igem Alkohol relativ gut hinbekommen. Allerdings habe ich anschließend auch keine Wundheilung mehr. Das heißt, hier im Grunde nur eine Phase zu betrachten, die mehrfach auftreten kann und wo ich anschließend durch einen zu kurzen Beobachtungszeitraum nicht die negativen Einflüsse erkennen kann, daraus Nutzen abzuleiten, macht für mich als Behandler überhaupt gar keinen Sinn. Also, es gibt mir überhaupt keine Handlungsempfehlung und zeigt mir den Nutzen des jeweiligen Produktes auf.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Wir haben dann Herrn Karl und danach noch mal Herrn Rembe.

**Thomas Karl:** Es ist in den vorherigen Beiträgen schon angeklungen, dass es uns letztendlich darum gehen muss, zu überlegen, wie wir Endpunkte für verschiedene Produkte definieren, insbesondere die mit den sonstigen Eigenschaften. Nicht alle diese Produkte verfolgen ja das Ziel und kommen phasengerecht zum Einsatz mit dem Ziel vollständiger Wundverschluss, also Epithelisierung, sondern es gibt ja letztendlich vier unterschiedliche, grob, wenn man es so einteilen will, Behandlungsziele in der Behandlung von chronischen Wunden. Das ist die Infektionssanierung, zum anderen die Granulationsstimulation, dritter Punkt Epithelisierung und dann sozusagen palliative Punkte, Schmerzreduktion, Lebensqualität. Ich glaube, es wäre wichtig, zu definieren - und da widerspreche ich Herrn Goedecke -, dass wir schon überlegen, ob Antiseptika, die zum Beispiel ja für die Behandlung von Wundinfektionen oder kritisch kolonisierten Wunden, wenn man diesen Begriff verwenden möchte, eingesetzt werden, die ja gar nicht das Ziel haben, über alle Phasen der Wundbehandlung hinaus eingesetzt zu werden ... Dementsprechend, wenn man für diese Substanzen den Endpunkt „vollständige Wundheilung“ definieren möchte, dann wird man das in Studien nicht erreichen können. Das ist natürlich wenig sinnvoll, weil die Antiseptika ja in vielen anderen Bereichen, in der Wundantiseptik zum Beispiel bei akuten Wunden, ja ganz klar ihren Stellenwert haben und nicht zu ersetzen sind.

Genauso gibt es Produkte, Beispiel Fischhaut, die ja jetzt auch nicht das Epithelisierungsziel haben, sondern eine Matrix zu generieren um eine entsprechende Granulationswundbettstimulation.

Das heißt, eine auf die jeweilige Produktgruppe adaptierte Endpunktdefinition ist, glaube ich, ein ganz wesentlicher Punkt.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Wir machen sofort weiter mit der Rednerliste. Ich habe nur, Herr Karl, eine Rückfrage. Ich kann erst mal diese Darlegung von Ihnen verstehen. Aber das gemeinsame Ziel aller dieser Produkte auch in dem Einsatz der unterschiedlichen Phasen und auch in dem begrenzten Einsatz der unterschiedlichen Phasen ist doch entweder, und das hängt dann natürlich von der Situation ab, zur vollständigen Wundheilung beizutragen oder aber zum Beispiel die Veränderung für palliative Wunden hinzubekommen, die man insgesamt erzielen möchte. Das ist doch grundsätzlich das übergeordnete Ziel aller Produkte, oder? Weil sonst würde man sie ja nicht einsetzen.

**Thomas Karl:** Natürlich ist das übergeordnete Ziel der definitive Wundverschluss. Allerdings können Sie, so wie mit der Vakuumtherapie ja auch nicht - das ist ja ein Instrument zur Wundbettstimulation -, nicht den vollständigen Wundverschluss erzielen. Deswegen, glaube ich, muss man schon sagen, klar, es gibt ein übergeordnetes Ziel, aber Antiseptika einzusetzen als antimikrobielle Substanzen, wenn ich einen Wundverschluss erzielen will, ist nur für die Situation, wenn ich eine infizierte oder chronisch kolonisierte Wunde habe, wo die bakterielle Last der Wunde wundheilungshemmend wirkt, und dann nicht im weiteren Verlauf, wenn ich eine sozusagen unkritisch von der mikrobiellen Besiedlung Wunde habe, dann würde ich Antiseptika nicht mehr einsetzen.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Damit Sie alle wissen, dass wir Sie jetzt auf der Liste haben, sind jetzt dran Herr Rembe, Herr Augustin, Herr Goedecke, Frau Burckhardt, Herr Schwarzkopf, dann zwei intern, Herr Kranz und Herr Sauerland vom IQWiG. Also, Herr Rembe.

**Julian-Dario Rembe:** Herzlichen Dank. - Und zwar wollte ich nur kurz zu dem, was Herr Goedecke gesagt hat, meine Aussage korrigierend sagen, es ist natürlich absolut richtig, dass das ultimative Ziel am Ende des Tages, wie wir es ja auch mehrfach festgehalten haben, der definitive Wundverschluss bzw. in Palliativsituationen eben die lebensqualitätseinschränkende Situation zu korrigieren ist. Was ich auch nicht vorschlage, ist, einen Punkt wie die Infektresolution zum absoluten primären und einzigen Endpunkt zu erheben. Das ist nicht das Ziel. Das kann auch nicht das Ziel sein, weil da haben wir das Problem, was wir im Rapid Report auch mit hatten mit der Validierung von den Surrogatparametern, dass wir erst mal all diese Aspekte als Surrogatparameter für den Endpunkt validieren müssten. Das ist absolut korrekt.

Was ich aber vorschlage oder was wir sagen, ist, dass der Punkt der ist, dass, wenn wir am Ende des Tages nur auf den Wundverschluss gucken, wir diesen - und den haben Sie ja selber auch angesprochen - Phasenverlauf, der durchaus auch repetitiv mal wieder stattfinden kann, wo es wieder zu einer Reinfektion kommen kann, einer Verschlechterung der Situation,

teilweise im Gesamtbetrachten der reinen binären Outcome-Operationalisierung von verschlossen oder nicht verschlossen, ... dieser Einzelaspekt, der aber hochrelevant ist, untergehen kann. Deswegen ist eben der Punkt, zu sagen, wir sollten aber auch nicht nur solche relevanten Punkte, wo der Hauptnutzen oder der Hauptzielsetzungsprodukt, ... die als einen sekundären Endpunkt unter ferner liefen explorativ einsetzen, sondern die Überlegung setzen, zu sagen, wir machen einen Zwischenauswertendpunkt, wir machen die Möglichkeit, weil auch das Problem mit kombinierten Endpunkten am Ende wiederum da steht, dass wir entweder beide Endpunkte erfüllt haben müssen, oder wir haben einen Endpunkt, der erfüllt ist, der aber eine Patientenrelevanz wieder benötigt ... Also, die Konstruktion dieser Situation ist das, worauf ich hinweisen möchte, dass die Notwendigkeit einer gezielten Endpunkt-Operationalisierung dessen, was das Produkt, was die Intervention erreichen soll, als Teil des größeren gedachten Wundverschlusses - ja oder nein - mitgesehen werden sollte. Denn wenn dann am Ende zum Beispiel der Wundverschluss - ja/nein - nicht erreicht werden kann, kann zumindest eine Aussage darüber getätigt werden, ob denn die Intervention das getan hat, was sie tun sollte, potenziell, wenn das Ganze natürlich entsprechend richtig geplant ist. Durch neue adaptive Designs hat man eben auch die Möglichkeit, solche Sachen wie Fallzahlplanungen zu rekalkulieren im Verlauf der Studie, wenn es richtig geplant ist. Das ist komplexer, das benötigt einen adäquaten statistischen Plan, aber es hat die Möglichkeit, uns diese Aussagen, diese Trennbarkeit tatsächlich dessen „Tut die Intervention, was sie tun soll?“ und „Hat es am Ende einen Nutzen?“ zumindest partiell beide mit zu beantworten.

Das ist der Punkt, auf den wir hinweisen wollen an der Stelle.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Das heißt, wenn ich da kurz einmal nachfragen darf, das hat so zwei Komponenten, die eine Komponente die Bedeutung des Endpunktes selber, aber auch und vielleicht sogar noch wichtiger die Bedeutung dieses Endpunktes, um eine effiziente Studiensteuerung zu ermöglichen. Ist das richtig?

**Julian-Dario Rembe:** Genau, sowohl das eine als auch das andere. In dem Zusammenhang ist dann eben auch zu überlegen, wie eine adäquate Studienplanung aussehen kann oder aussehen sollte an der Stelle, weil wir wie gesagt das Problem haben an vielen Stellen, dass häufig Studien an dem eigentlichen Ziel vorbeigeplant werden, wenn wir nicht vorsichtig sind.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Dann Herr Augustin.

**Matthias Augustin:** Ich will nicht wiederholen, was Herr Rembe und Herr Karl gesagt haben, denen ich beiden voll zustimme, aber noch mal die Gegenfrage stellen an Herrn Goedecke, dem ich überwiegend nicht zustimme: Wie wollen Sie diese Verzerrung lösen? Sie machen initial bei einer Wunde in einer sehr schlechten Verfassung für eine Woche eine Schmerztherapie. Sie machen für zehn Tage ein Débridement oder eine antimikrobielle Therapie, und dann wird die Wunde über drei Monate, vier Monate weiterversorgt und am

Ende der Endpunkt „Wundheilung“ zu Recht ja auch noch ermittelt. Aber er kann nicht mehr zugeschrieben werden dieser initialen kurzzeitigen Intervention antimikrobiell gegen Schmerzen. Da würde ich die Gegenfrage an Sie richten, Herr Goedecke: Wie wollen Sie denn diese Verzerrung auflösen? In meinen Augen geht das nicht methodisch.

**Moderator Thomas Kaiser:** Sehr gerne. Wobei, kurzer Kommentar von mir, ich glaube, „Verzerrung“ ist hier nicht der richtige Begriff, sondern „Einflussnahme“, aber das ist etwas anderes. - Herr Goedecke.

**Matthias Augustin:** Ich dachte, er hat „Verzerrung“ gesagt. Dann habe ich mich verhört.

**Falk Goedecke:** Jetzt als direkte Antwort, Herr Professor Augustin. Ich finde, dass der Report dafür schon alle Fragen beantwortet. Das heißt, es steht in einem Abschnitt relativ weit hinten in der Zusammenfassung, die Infektion letztlich ist behandelt auch als ein Endpunkt oder während der Infektion als Endpunkt, wenn entsprechend patientenrelevante Faktoren genommen werden. Da ist sogar der - ich weiß nicht, ob Sie daran mitgearbeitet haben - der TILI-Score erwähnt, der im Übrigen nicht validiert ist. Aber wenn man den zugrunde legt, dann hat man patientenrelevante Sachen bei einer Infektion wie zum Beispiel Schmerz. Und Schmerz ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der in Kombination mit einer Lebensqualitätsverbesserung letztlich dargestellt werden kann. Also, die Möglichkeit ist gegeben.

Wenn Sie jetzt nur den Zeitraum 14 Tage betrachten, ist das aus meiner Sicht viel zu kurz, weil Sie wissen gar nicht, ob im Grunde Ihre Maßnahmen irgendeine Nachhaltigkeit haben. Das heißt, Sie müssen ein entsprechendes Follow-up haben. Ob Sie diese drei Monate, ob Sie dann wirklich noch alle 14 Tage einen Patientenkontakt haben oder ob Sie den länger ziehen und sagen, dass Sie einen Monat Ihre Intervention engmaschig kontrollieren und Daten erheben und dann anschließend in den zwei Monaten jeweils zweimal den Patienten sehen, um den Verlauf und mögliche Nebenwirkungen oder auch die Nachhaltigkeit der Maßnahmen zu kontrollieren, das ist doch absolut umsetzbar.

Und die zwölf Wochen. Ich bin an vielen Studien schon beteiligt gewesen. Zwölf Wochen für eine Interventionsstudie auch in Richtung Verbandsmittel ist absolut üblich. Das ist jetzt keine extrem überzogene Zeit, die drei Monate.

**Matthias Augustin:** Darf ich antworten?

**Moderator Thomas Kaiser:** Herr Augustin, klar, Sie können jetzt direkt antworten.

**Matthias Augustin:** Also, zunächst mal ist es schon gut, von Ihnen zu hören, dass es intermediäre Endpunkte geben kann, wenn eine Patientenrelevanz vorliegt. Das würde ich genauso sehen. Wenn es um Schmerzreduktion geht, um Infektionsbekämpfung, dann wollen

wir wissen, ob es dem Patienten in erkennbarer Assoziation mit der Therapie besser geht gemessen zum Beispiel an einem Lebensqualitätsinstrument.

Das, was Sie sagen, aber löst nicht das Problem, dass wir mit zunehmendem Abstand von einer kurzen Intervention den langfristigen Outcome nicht mehr den Effekten der Intervention zuschreiben können. Das wird noch deutlicher, wenn beispielsweise kurzzeitig ein Débridement gemacht wird, eine Untergrundtherapie und dann transplantiert wird und in dem Moment dann über viele Wochen ein völliger Kurswechsel da ist und die Kausalität zur originären und beobachteten Intervention nicht mehr besteht.

Wie gesagt, in meinen Augen müssen wir beides tun. Wenn wir jetzt mal nach vorne denken: Wie sollte so ein Studiendesign aussehen? Wir müssen solche Kurzzeitinterventionen zulassen und für die patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Studie mitbestimmen. Und wir müssen an anderer Stelle dann auch zeigen, dass solche Prinzipien tatsächlich im Langzeitverlauf dazu beitragen. Aber das ist nicht unbedingt in einer Studie zu leisten. Dabei bleibe ich.

**Moderator Thomas Kaiser:** Gut, dann geben wir Herrn Goedecke noch mal die Chance, dazu etwas zu sagen.

**Falk Goedecke:** Ich möchte da noch mal auf ein Beispiel, was gerade gekommen ist, mit einer Konditionierung vor einer Hauttransplantation zum Beispiel hinweisen. Das ist ja gerade mal als Beispiel gekommen. Jetzt nehmen wir an, Sie nehmen ein wirkstoffhaltiges Verbandsmittel zur Konditionierung und es entstehen biochemische Prozesse in der Zeit. Sie kriegen zwar ein schönes Granulationsgewebe, das gut durchblutet ist, aber drinnen brodelt es, um es mal ein bisschen unwissenschaftlich auszudrücken. Jetzt transplantieren Sie Ihre Haut und stellen fest, dass im Grunde Ihre Haut überhaupt nicht angeht. Also, viele von diesen Transplantaten, die Sie machen, im Gegensatz zu ... Also, wenn Sie es überhaupt beobachten würden ... Also, in Ihrem Fall würden Sie es ja gar nicht mitkriegen, dass im Grunde in diesem speziellen Fall das Transplantat überhaupt nicht anwächst oder nur in seltenen Fällen anwächst. Also, ich persönlich wollte das wissen, bevor ich ein bestimmtes Produkt einsetze zur Konditionierung, bevor ich mir den Aufwand einer Hauttransplantation mache. Von daher würde ich diesen Zeitraum schon mit betrachten.

**Moderator Thomas Kaiser:** Gut. Vielen Dank. - Dann gehen wir jetzt mal in der Rednerliste weiter. Frau Burckhardt.

**Marion Burckhardt:** Also, ich würde die Wundheilung immer als komplexe Intervention betrachten, und entsprechend sollten MRC-Empfehlungen auch beachtet werden. Das heißt, man braucht evidenzbasierte oder zumindest in der Wundbehandlung leitlinienbasierte Zusammenstellungen der Teilinterventionen. In dem Zusammenhang ist es gut möglich, dass

man dann auch entsprechende Endpunkte für diese Teilinterventionen definiert. Insofern kann ich dem bisherigen Diskurs da schon zustimmen.

Allerdings ist es dann auch wichtig, wenn man von phasenspezifisch redet, dass man dann auch so übliche Diagnostikkriterien beachtet. Phasenspezifisch setzt ja dann auch voraus, dass ich die Wundheilungsphase objektiv, valide und reliable definieren kann.

Wenn das alles gegeben ist, dann sehe ich da im Prinzip kein Problem.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Sie erlauben mir vielleicht ganz kurz die Anmerkung, weil Sie gesagt haben, evidenzbasiert in der Wundheilung, aber mindestens leitlinienbasiert. Wir haben schon alle das übergeordnete Ziel, dass auch Leitlinien evidenzbasiert sind. Daraufhin werden wir ja zunehmend arbeiten, richtig?

**Marion Burckhardt:** Darf ich antworten?

**Moderator Thomas Kaiser:** Ja, klar.

**Marion Burckhardt:** Weil wir einfach so wenig Evidenz haben, bleibt uns oft nichts anderes übrig, als konsensbasierte Empfehlungen zu machen in Leitlinien. Das ist ja unser Grundproblem. Auf irgendetwas muss ich ja meine Behandlung stützen. Wir können ja nicht - nehmen wir jetzt mal die Wundreinigung als Grundlage - wirklich 100%ig sagen, dass eine wirkstofffreie Wundreinigung besser ist als eine wirkstoffhaltige Wundreinigung, das heißt, auf der Basis der Studien. Die geben das bislang nicht her. Das heißt, obwohl wir die Evidenz betrachtet haben, müssen wir eine Konsensempfehlung für die Wundreinigung aussprechen. Das würde ich damit meinen.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Ich meinte das auch perspektivisch, also dass wir hier jetzt mitarbeiten, dass sich die Evidenz an den verschiedenen Stellen, wo sie vielleicht noch nicht ausreichend für Ihre konkrete Situation als Behandler, Behandlerin ist, verbessert. Darum ging es mir. Dass man in der Situation, wo nicht alles beantwortet werden kann, damit umgehen muss, das geht uns ja auch so. Alles klar. Vielen Dank. - Dann Herr Schwarzkopf.

**Andreas Schwarzkopf:** Ich gebe Ihnen mal eine kurze Geschichte aus meiner Gutachterlaufbahn. Ich bin ja als Gerichtsgutachter tätig. Ein Patient hat einen Diabetischen Fuß. Der wird sach- und fachgerecht therapiert im Krankenhaus, aber geht nicht ganz zu. Der Patient entlässt sich vorzeitig, geht auf die Baustelle seines Eigenheims. Er zieht sich eine Acinetobacter-baumannii-Infektion zu und verklagt jetzt das Krankenhaus wegen mangelnder Hygiene. Was will ich damit sagen? Ganz einfach. Zunächst mal ist es so, wenn man über Antiseptika redet, dann meine ich jetzt natürlich schon auch antiseptische Verbände - das noch mal als Hinweis -, wie wir alle anderen sicherlich auch.

Zweitens werden doch bei jeder Therapie die Nebenwirkungen beachtet. Wenn ich jetzt einen antiseptischen Verband einsetze, und da denke ich jetzt vor allem auch mal an die ambulante Pflege ... Man darf ja nicht vergessen, dass das Gros der Patienten, und das haben Sie ja im Rapid Report sehr richtig wiedergegeben in Ihrer Tabelle, sich im ambulanten Bereich befindet, wo diese antiseptischen Verbände primär eingesetzt werden. Die werden ja weniger im Krankenhaus genommen, weil da auch noch öfter gewechselt werden muss usw. Aber auch da wird man die Nebenwirkungen beachten.

Und es ist jetzt auch nicht so, dass ich durch den Einsatz eines antiseptischen Verbandes eine Nebenwirkung generieren kann, die definitiv über alle Ewigkeit die Wundheilung verhindert. Also, den Fall müsste man mir erst mal demonstrieren, wie das gehen soll.

Das Problem mit den Leitlinien ist, schön, dass wir sie haben, da ist viel Mühe gegeben worden, zu recherchieren, aber wir haben Evidenz low oder moderate, wenn es mal gut gelaufen ist. Es ist auch ein Problem, wenn ich jetzt als Gerichtsgutachter das beurteilen soll: Wurde da ordentlich gearbeitet oder nicht? Deswegen habe ich ja auch als konstruktiven Vorschlag diese strenge, plausible, nachvollziehbare theoretische Ableitung mit demonstriert, die halt in der Hygiene regelhaft verwendet wird, weil wir da auch keine Evidenz haben oder wenn dann sehr low. Also, ich kenne das Problem ja bestens, das ist meine Welt, wenn Sie so wollen, da zu agieren.

Also, Nebenwirkungen werden ja beachtet. Dann muss natürlich die Therapie abgebrochen werden oder geändert werden. Genau das steht im Rapid Report übrigens drin, dass das immer möglich sein muss. Dann wird natürlich die Beurteilung des Studienverlaufs schwieriger aus meiner Sicht. Also, es ist ja logisch, weil wenn ich dann den Ansatz ändere, kann ich den ja dann so nicht mehr beurteilen. Oder ich tue es halt als Fehler, also, es hat nicht funktioniert, ausbuchen, das kann ich ja auch tun.

Außerdem, wenn ich jetzt bei den - ich bleibe jetzt bewusst bei meinen Antiinfektiva-Verbänden - ... Die Wunde ist ja mit Erreichen der Granulationsphase nicht zu. Also gibt es automatisch eine Nachbeobachtung, davon gehe ich doch mal aus. Das ist doch gute klinische Praxis. Das heißt also, die Beobachtungszeit wird allemal länger sein. Aber wenn jetzt später etwas passiert, und das meine ich ja mit meinem Fallbeispiel, kann ich das dann dem antiinfektiven Wundverband in die Schuhe schieben? Kann ich dann sagen, der hat versagt, weil die Wunde nicht zugegangen ist?

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Kurz auf die rhetorische Frage eine kleine Antwort. In einem unkontrollierten Studiendesign können Sie das schwerlich, in einem kontrollierten Studiendesign sieht das schon ganz anders aus.

Herr Kranz vom IQWiG.

**Philip Kranz:** Meine Frage schließt sich direkt an die Bemerkung von Herrn Kaiser an. Ich habe nicht ganz verstanden, warum man in einem randomisierten Design bei Unterschieden, die man zu einem späten Beobachtungszeitpunkt sieht, bei einem Einsatz von einer phasenspezifischen Wundaufgabe das nachher nicht der ursprünglichen Therapie zuordnen kann. Weil genau dafür ist die Randomisierung doch da, um letztendlich dieses Confounding auszuschließen und den Wert bzw. den Nutzen dieser Wundaufgabe auch zu einem späteren Zeitpunkt beurteilen zu können. Deswegen verstehe ich dort den Begriff „Confounding“, der gefallen ist, und auch „Verzerrung“ in diesem Zusammenhang nicht. Daher vielleicht noch mal die Nachfrage, ob Sie das erläutern können.

**Moderator Thomas Kaiser:** Da können sich ja einige schon mal Gedanken machen und gerne auch melden. Wir machen jetzt aber erst mal mit der Rednerliste weiter. Vielleicht kommt auch noch etwas dazu. - Stefan Sauerland vom IQWiG.

**Stefan Sauerland:** Ich würde gerne auch noch mal etwas sagen zu der phasengerechten Therapiesteuerung, phasengerechten Wundbehandlung. Dieses Konzept einer phasengerechten Wundbehandlung prägt natürlich die klinische Behandlung sehr stark, dass man nicht zu früh in der nächsten Phase beginnt, dass man nicht zu lange in der ersten Phase der Wundbehandlung verharrt. Das ist alles sehr wichtig, aber das ist im Rahmen einer Studie etwas, was dazu dient, das Therapiekonzept sauber aufzuschreiben. Das würde man im Studienprotokoll festlegen. Das würde man sicherlich auch idealerweise im Rahmen einer Studie monitoren, um zu prüfen, dass hier bestimmte Schritte auch lege artis durchgeführt werden und der Therapieeffekt dann auch sauber herausgearbeitet werden kann.

Das Schwierige, finde ich, sind Aussagen, die in Richtung produktspezifische Endpunkte gehen. Die Aufgabe, die das IQWiG hat, bezieht sich eben nicht auf eine reine Produktbewertung, wo der Nutzen oder der Vorteil oder gar die Wirksamkeit eines Produktes zu bewerten ist. Ich sehe immer wieder bei diesen Verbandsmitteln, dass dann auf die CE-Kennzeichnung rekurriert wird, und dann geht man hin und sagt: Ich muss doch eine Wirksamkeit zeigen. - Das ist für den Marktzugang vielleicht sinnvoll, aber das hat jetzt erst mal nichts mit dem zu tun, für das das IQWiG die Grundlage zu legen versucht.

Wir haben das alles - das hat Herr Augustin schon einmal angedeutet - ja nicht erst seit gestern. Ich habe das Wort „Vakuumwundversiegelung“ gehört, und ich habe mir in der Vorbereitung für heute auch mal ein Protokoll einer Erörterung durchgelesen - wir machen ja immer wunderbare Wortprotokolle -. Das ist ein Wortprotokoll vom 10. Januar 2006. Da sagte der damalige Leiter des Instituts Professor Sawicki - Zitat -:

Es könnte durchaus sein, dass der Granulationsgrad einer Wunde ein valider Surrogatparameter ist für den Wundverschluss. Das ist ja vorstellbar, aber es ist eben kein direkter patientenrelevanter Endpunkt.

Zitat Ende.

Da sieht man, dass sich die Diskussion hier im Kreis dreht und man in vielen Bereichen eigentlich schon hätte weiter sein müssen mit der Art und Weise, wie man solche Studien plant. Sicherlich gibt es phasengerechte Zwischenendpunkte, die auch patientenrelevant sind, aber das Entscheidende ist immer noch die vollständige Wundheilung.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Ich habe jetzt auf der Rednerliste Herrn Karl, Herrn Goedecke, Herrn Rembe.

**Thomas Karl:** Herr Sauerland, das ist natürlich absolut richtig, was Sie sagen. Der entscheidende Endpunkt für den Patienten ist der definitive Wundverschluss.

Sie haben gesagt, man müsste versuchen, in Studienprotokollen die phasengerecht notwendigen Schritte einer Behandlung korrekt abzubilden. Das stellt sich aber in meinen Augen als nicht realisierbar dar. Lassen Sie mich versuchen, es beispielhaft zu erklären.

Wir haben eine Wunde, die einen ausgeprägten nekrotischen Anteil hat. Das heißt, wir brauchen als ersten Schritt, um überhaupt eine Wundheilung erreichen zu können, eine Entfernung des abgestorbenen Gewebes. Dazu kommen sowohl mechanisch- chirurgische Maßnahmen oder auch biochirurgische Maßnahmen, autolytisches Débridement, alles, was es dazu zur Verfügung gibt, in Betracht. Nun ist das abhängig davon, welches Verfahren vielleicht das effektivste ist. Je nachdem, wie groß die Wunde ist, wie stark die Anteile sind, bin ich in einem ambulanten oder stationären Setting. Vielleicht würde man bei großen Nekrosen eine chirurgische Behandlung bevorzugen und im weiteren Verlauf vielleicht auf ein biochirurgisches Débridement umsteigen. Bei manchen Patienten reicht aber eine einmalige chirurgische Nekrosektomie. Bei manchen Patienten müssen sie wiederholt das durchführen. Das heißt, das zu definieren in einem Studienprotokoll ist schon schwierig, und es ist natürlich auch nicht das Ziel eines chirurgischen oder biochirurgischen Débridements, die Wunde zur Abheilung zu bringen, sondern es ist ein Verfahren zur Nekrosektomie.

Anderer wesentlicher Eckpunkt der Behandlung ist das Exsudatmanagement bei chronischen Wunden. Wenn Sie eine massive Exsudation haben, benötigen Sie einen Verbandstoff, der in der Lage ist, viel Exsudat zu binden. Wenn Sie für diesen Verbandstoff - wir nehmen das jetzt nun mal als Beispiel - einen Superabsorber benutzen, dann erfüllt der natürlich in dieser Phase einer starken Exsudation das Ziel, aber wenn die Wunde im weiteren Verlauf tatsächlich Abheilungstendenz zeigt, müssen Sie zu irgendeinem Zeitpunkt einen Verfahrenswechsel vornehmen, weil Sie ansonsten zu trockene Wundverhältnisse haben. Das heißt, wenn Sie den Superabsorber jetzt bewerten wollen, ob er zu einer schnelleren Wundheilung führt, kann er das nicht, weil er in dieser Phase unterschiedlicher Exsudation nicht phasengerecht eingesetzt wird.

Die Definition, welche Schritte zu welchem Zeitpunkt denn in einem Studienprotokoll korrekt abzubilden sind, ist extrem komplex, und da sehe ich Limitationen von Studien. Es geht nicht um - vielleicht habe ich das vorhin auch so gewählt - produktspezifisch, aber es geht um Produktgruppen - vielleicht ist es besser gewählt -, zum Beispiel die Wertung von Antiseptika oder die Bewertung von Nekrosektomieverfahren.

Sie verstehen, auf was ich hinaus will. Ich glaube, das ist angekommen.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Ich habe dazu ganz kurz eine Nachfrage oder vielleicht auch noch mal aus meiner Sicht Einordnung dessen, was Herr Sauerland gesagt hat. Ich denke, es geht ihm nicht, und ich kann da auch Ihre Rückmeldung an der Stelle verstehen, darum, in einem Protokoll jede potenziell auftretende individuelle Situation abzubilden. Es geht letztendlich darum, eine weitgehende Standardisierung der Behandlung zu erreichen, die eben nicht in die Beliebigkeit fällt. Und das kann man ja sowohl durch bestimmte Themen im Studienprotokoll abbilden, das kann man durch Auswahl von Zentren abbilden, das kann man dadurch abbilden, dass man das Studienpersonal entsprechend schult. Also, ich gebe Ihnen völlig recht, dass man jetzt nicht jede individuelle Situation abbilden kann, aber natürlich kann man in einer Studie gewährleisten, dass eine hochwertige, weitgehend standardisierte, für die Dinge, wo es geht, Therapie abgebildet wird. Das ist die Zielsetzung.

**Thomas Karl:** Darf ich darauf kurz antworten?

**Moderator Thomas Kaiser:** Natürlich.

**Thomas Karl:** Gehen wir jetzt davon aus, wir machen eine Studie und wollen den Nutzen von Superabsorbern bewerten, und wir haben eine Phase mit starker Exsudation, wir haben in dieser Phase den Superabsorber, wir haben den Endpunkt „vollständiger Wundverschluss“. Im Regelfall kommt es zu einer massiveren Exsudation, wenn eine erneute bakterielle Belastung der Wunde auftritt. Der Superabsorber hat eine Zeit lang gut funktioniert. Wir haben einen Verfahrenswechsel durchgeführt, sind auf eine Produktgruppe gewechselt, die keine so starke Exsudatbindungskapazität hat. Und jetzt kommt es im Verlauf zu einer erneuten Wundinfektion, und wir haben wieder eine stärkere Exsudation, müssen wieder auf den Superabsorber vielleicht zurück. War der Superabsorber dann in seiner Nutzenbewertung zu dieser Phase schlecht? Hat er keinen Nutzen gehabt? Oder was war hier am Ende auslösend dafür, dass wir vielleicht in der Therapie nicht das Ziel erreicht haben? Das zu bewerten, ist ja dann wirklich ganz schwierig. Ich glaube, dann zu sagen, ja, okay, wir müssen jetzt einen Verfahrenswechsel machen, müssen Infektionsbekämpfung machen, dann kommt vielleicht wieder ein Superabsorber zum Einsatz, zu einem späteren Zeitpunkt brauchen wir den nicht, das sind ja so Themen, die in der klinischen Praxis wirklich relevant sind. Das stellt aber nicht grundsätzlich den Nutzen eines Superabsorbers zur Exsudataufnahme infrage. Und das ist jetzt natürlich ... Wir unterhalten uns ja eigentlich über Produkte Klasse 3, Sonstige, aber das

kann man natürlich auch auf Produkte herunterbrechen, die zusätzlich pharmakologische, immunologische und metabolische Wirkungen haben.

**Moderator Thomas Kaiser:** Ja, noch eine Anmerkung dazu. Dann machen wir eine Rednerliste weiter. Ich kann das auf der individuellen Ebene nachvollziehen, aber hier geht es ja um eine vergleichende Studie in einer Situation mit Einsatz eines Superabsorbers, ohne Einsatz eines Superabsorbers in einer durch Randomisierung vergleichbaren Gruppe, wo in beiden Gruppen ähnliche Situationen auftreten können. Also, das ist ja kein Argument gegen den Superabsorber an der Stelle, sondern das ist dann eben das Ergebnis hinterher, ob der Einsatz mit insgesamt ein besseres Therapieergebnis hat als ohne. Und dass es zwischendurch zu Komplikationen kommen kann, wird in beiden Gruppen der Fall sein. - Herr Goedecke.

**Falk Goedecke:** Erst mal, Herr Schwarzkopf, bei Ihrem Beispiel mit dem Bauarbeiter, der gegen ärztlichen Rat das Krankenhaus verlässt, das wäre in der Studie eher ein Drop-out, den man im Endeffekt mit bewerten würde. Das heißt, er würde Ihnen nicht verloren gehen, auch wenn Sie eine entsprechende Studie machen.

Ich möchte mal ein Beispiel bringen. Ich habe mit sehr viel Interesse - Herr Rembe, Ihre Forschung - mal einen Vortrag gehört zum Thema „Biomarker und Metalloproteinasen und dergleichen“. Da gab es ein Beispiel, dass zum Beispiel in arteriellen Wunden weniger Metalloproteinasen zu finden sind als zum Beispiel in venös bedingten Wunden. Wenn ich mir das jetzt im Vergleich angucke die Studien, die Urgo gemacht hat zum UrgoStart, mit den, wo ja auch MMPs gebunden werden sollen, und dabei herauskommt, dass es gut funktioniert bei venösen Wunden, sehe ich da einen ganz klaren Zusammenhang, den man im Grunde über diese Forschung, die Sie machen, über die Grundlagenforschung und im Grunde eine vernünftige Studie mit einem anständigen Studiendesign, ... wo man ganz klare Rückschlüsse ziehen kann und wo ich jetzt als Anwender ganz klar sagen kann, bei einer venösen Wunde setze ich das UrgoStart möglicherweise ein, wenn es zu einer Stagnation in der Wundheilung kommt, weil es aufgrund der vorhandenen Proteasen zu einer Hemmung kommen kann. Bei den arteriellen Wunden, wo ich die weniger habe, bringt dieses Produkt keinen Nutzen oder kann es zumindest den Nutzen nicht voll entfalten. Das ist für mich als Anwender eine ganz klare Botschaft, die ich aber nur über ein vernünftiges Studiendesign und eine Studie herausfinden kann. Für alle anderen Wunden, wo ich es einsetze, wäre es im Sinne des G-BA und auch, was finanziert werden soll letztlich für die gesetzlich Versicherten, ja völliger Quatsch im Grunde für eine Wunde, wo dieses Produkt nicht funktioniert, es zu finanzieren zulasten aller Versicherten. Das macht ja keinen Sinn. Solche Erkenntnisse kriege ich aber eben halt nur über entsprechendes Studiendesign mit vernünftigen Studien. Und wenn ich mir das hier angucke - noch mal, ich habe es vorhin schon mal gesagt -, schließt das alles das, was Sie bis jetzt gesagt haben, alle Vorredner sagen ... Alle Beispiele können mit entweder kombinierten Endpunkten oder mit dem Endpunkt „Wundheilung“ abgedeckt werden.

Ansonsten folgt es einfach der ganz normalen wissenschaftlichen Methodik zum Studiendesign, das individuell auf die Fragestellung letztlich konzipiert werden muss.

Herr Schwarzkopf, auch das, was Sie gesagt haben. Sie haben eine Theorie, Sie haben Erfahrung, Sie haben beobachtet, Sie haben reflektiert, was Sie in Ihrer Praxis tun. Dadurch stellen Sie eine Theorie auf. Aus dieser Theorie machen Sie eine Fragestellung. Und aus dieser Fragestellung, damit es nicht mehr bei Ihrer persönlichen Meinung und Ihre Erfahrung bleibt, machen Sie ein Studiendesign und prüfen, ob das, was Sie die ganze Zeit beobachtet haben, auch auf ein größeres Patientenkollektiv übertragbar ist, bzw. ob Sie alles bedacht haben und ob es stimmt. Also, eine ganz normale Vorgehensweise, die eigentlich den Report an keiner Stelle infrage stellt und eigentlich auch alles komplett abdeckt aus meiner Sicht.

Das heißt, dieser TOP 1 ist eigentlich aus meiner persönlichen Sicht, wenn ich das mal so frech sagen darf, unnützlich, weil die Frage beantwortet ist und alle diese Phasen und sonst irgendetwas mit einem vernünftigen Studiendesign entsprechend dieses Reports abdecken können.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Erlauben Sie mir den Kommentar. Ich fand die Diskussion jetzt nicht ganz unnützlich, die wir geführt haben, weil das manchmal ja auch noch mal zu einer Klärung führt.

An alle, die jetzt virtuell sind: Das war jetzt noch nicht das Schlusswort zu TOP 1, sondern wir haben noch drei Personen auf der Rednerliste, und wenn es noch etwas dazu gibt, dann gerne auch noch dazu, wobei ich schon denke, dass wir uns so langsam in Richtung allgemeines Austauschende hinbewegt haben. Aber ich habe jetzt noch Herrn Rembe, Frau Burckhardt und Herrn Schwarzkopf auf der Liste, und Herr Augustin hat sich auch gerade noch gemeldet.

**Julian-Dario Rembe:** Ich bin da völlig der Meinung, dass ... Vielleicht muss man es so formulieren: Ich sehe durchaus, dass in dem Rapid Report ... Das hätte vielleicht die Eröffnung dieser ganzen Diskussion und der vermeintlichen Kritikpunkte sein sollen. Dieser Rapid Report bietet uns eine extrem gute Aufarbeitung und Grundlage für das, was wir zukünftig sozusagen verlangen können, auf welcher Basis wir arbeiten können. Das möchte ich an der Stelle gar nicht infrage stellen, und sollte das sich in irgendeiner Form so angehört haben, möchte ich das gerne korrigieren.

Wichtig ist an der Stelle aber, und das sind meines Erachtens ein, zwei Dinge, dass viele der Punkte, wie Herr Goedecke sagt, die relevant vertreten sind und die benannt sind, entweder meines Erachtens etwas zu tief im Allgemeintext begraben sind oder in seiner Relevanz für den spezifischen Aspekt nicht zu sehr gut in den Vordergrund gearbeitet sind. Wir hatten jetzt gerade die Situation. Zum einen war die Frage mit der Randomisierung. Könnten wir theoretisch genau diesen Effekt spezifisch für ein Produkt herausarbeiten oder nicht

herausarbeiten? Ja, das ist der Fall, aber eben nur unter der adäquaten Voraussetzung, dass wir ein restlich kontrolliertes Studiendesign haben, wo die Intervention der einzig variierende Faktor an der Stelle ist. Das Problem ist, und das steht auch im Report drin, keine Frage, dass das der Fall ist, allerdings im Vergleich zu allem anderen umfasst der Aspekt „Intervention, Vergleichstherapien und Begleitbehandlungen“, Punkt 5.1.4.4, 13 Zeilen. Das ist aber ein unfassbar wichtiger Punkt, und das hatten wir auch bei uns in der Stellungnahme reingeschrieben, dass die Definition der Kontrollgruppe, die Definition der Standardtherapie, zu definieren, was zu machen ist, um diesen Effekt herauszuarbeiten, vielleicht noch ein bisschen besser dargestellt werden muss und vielleicht auch diese Situation genutzt werden sollte, zu sagen, was denn wesentlich wichtige fundamentale Aspekte einer adäquaten Kontrolltherapie sind, die einem guten Studiendesign zugrunde gelegt werden sollten, damit diese Effekte einer spezifischen - ich möchte jetzt nicht „produktspezifisch“ sagen, denn das war auch eine falsche Formulierung - Zielintervention, sei es antiseptisch Therapie oder Ähnliches, ... entsprechend sozusagen zugrunde gelegt werden, damit wir das herausarbeiten können. Das ist einer der Punkte, der vielleicht ein bisschen hervorgehoben werden sollte.

Bei den Aspekten der phasenspezifischen ... geht es ein bisschen - und das ist ja einer der größten Teile des Rapid Reports - darum, Endpunkte zu definieren. Was wir nicht haben, sind sinnvolle Endpunkte für diese phasenspezifischen Anteile zu haben an mancher Stelle. Das fehlt uns. Wie definieren wir denn die Infektoresolution? Wie definieren wir denn, dass tatsächlich eine Infektion adäquat gelöst wurde? Mit dem TILI-Score haben wir ein Instrument, das eigentlich für die Diagnostik gedacht ist, nicht für die Therapieevaluation. Da haben wir einen Anteil, mit dem wir beginnen können. Ähnliches gilt, und das sagte Sie auch gerade Herr Goedecke, zum Beispiel in der Phase der überschießenden proteolytischen Milieusituation oder inflammatorischen Situation, potenzielle Biomarker. Die haben wir so validiert an der Stelle noch nicht. Ja, es gibt entsprechend beginnende Beispiele, wie Sie sagten - ich bin in dem Bereich in der Forschung auch -, aber noch haben wir nichts Belastbares, wo wir sagen können: Wenn die und die Proteasenmenge reduziert wurde, dann ist das und das Ziel erreicht.

Und das ist so ein bisschen die Frage, ob wir den Aspekt nicht noch etwas ausbauen können an der Stelle, um phasen- oder zielfokussierte Endpunkte besser zu definieren an der Stelle.

Das sind so diese beiden Punkte, tatsächlich diese Kontrolle, dieses Gesamtstudiendesign zu haben, und solche möglichen Endpunkte für eine potenzielle Mitoperationalisierung mit einzubringen. Das ist der Punkt, der uns irgendwo noch fehlt, wo man vielleicht noch ausbauen könnte.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Also, das sind sicherlich Punkte, die wir auch mitnehmen werden, wobei Kontrolle sich eben nicht nur auf Kontrollgruppe bezieht, sondern eben auch auf eine kontrollierte Fortführung der Behandlung in den weiteren Phasen der

Wundbehandlung, und zwar in beiden Armen, damit genau da kein beliebiger Unterschied entsteht, sodass dann wirklich nicht mehr darauf zurückgeführt werden kann.

Und was wir sicherlich auch mitnehmen werden, ist das Thema, wie man Informationen aus - ich nenne jetzt mal diesen Begriff - phasenspezifischen Endpunkten für potenziell adaptive Studiendesigns für eine adaptive Fallzahlplanung nutzen kann. Das werden wir sicherlich auch noch mal adressieren.

Ich habe dann Frau Burckhardt und Herrn Schwarzkopf. Herr Augustin hatte nur gesagt, dass er wieder da ist. Insofern würden wir dann nach den beiden die Rednerliste schließen, wenn das für Sie in Ordnung ist. - Also, Frau Burckhardt.

**Marion Burckhardt:** Einen Kommentar kann ich gleich zurücknehmen. Herr Kaiser, Sie haben mir da schon vorgegriffen. Ich sehe überhaupt gar kein Problem, eine Wundaufgabe gegen eine andere zu vergleichen, wenn der Rest ceteris paribus ist, also wenn alles andere gleich ist. Das, glaube ich, stellt niemand infrage.

Wo ich mitgehen kann bei Herrn Rembe - da habe ich aufgehört -, das war tatsächlich: Angesichts der fehlenden Evidenz zu Begleittherapien wäre es vielleicht schon sinnvoll, man macht sich auch in dem Report noch vertiefere Gedanken darüber, was denn eine sinnvolle Begleittherapie in dem Fall jetzt ist, also wenn ich eine Wundaufgabe vergleiche: Welche Anforderungen habe ich denn dann an die Wundreinigung, an die Ursachenbehandlung, an die Nachsorge der Patientinnen? Wenn wir dazu ein bisschen mehr Hilfestellung hätten aus dem Report, das wäre sicher sinnvoll, weil einfach der Diskurs in diesem Feld so groß ist.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Dann habe ich zum Abschluss Herrn Schwarzkopf.

**Andreas Schwarzkopf:** Ich möchte einfach mal Fragen stellen, so wie ich sie immer von Richtern gestellt bekommen habe. Ich bin jetzt keiner, also ich will das nur beispielhaft bringen, genauso wie ich vorhin meinen Bauarbeiter nur beispielhaft gebracht habe, um aufzuzeigen, dass es viele Einflüsse gibt, wenn man mal die Wunde einigermaßen in Richtung Heilung gestoßen hat.

Also, es werden in dem Rapid Report drei Fälle beschrieben, Fall 1, 2, 3. Die erste Frage ist, wenn das alles doch offensichtlich so einfach ist, wie Herr Goedecke suggeriert: Wieso ist dann kein einziger dieser Fälle mit einem Beispiel aus der Wunde, sondern es geht da um Virologie und was nicht alles?

Die zweite Frage ist: Wie ist dann Fall 3 zu verstehen, wenn sozusagen der Surrogatendpunkt auch dem eigentlichen Endpunkt entspricht, vor allem vor dem Hintergrund des Medizinproduktrechts, was von einem bestimmungsgemäßen Einsatz von Medizinprodukten

spricht, was - ich erinnere noch mal, ich bin Mikrobiologe - eben dann auch für antiseptisch wirksame Wundauflagen gelten würde?

Das würde mich jetzt echt mal interessieren.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Sie werden hoffentlich Verständnis dafür haben, dass wir diese Fragen mitnehmen für die Bearbeitung und Überarbeitung des Rapid Reports, weil das werden wir uns dann einfach mal anschauen müssen, wie das in dem Zusammenhang mit der Schilderung im Rapid Report ist.

Wenn es dann jetzt zu TOP 1 keine weiteren Punkte mehr gibt, dann gehen wir über zu

### **2.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

Jetzt ist Herr Augustin weg. Es ist, wie es ist. Herr Augustin, wenn Sie uns gerade noch hören - wir wissen das ja nicht -, wir starten jetzt mit TOP 2.

**Bent Müller:** In den Stellungnahmen wurde bemängelt, dass der häufig verwendete Wound-QoL-Fragebogen nicht im Bericht erwähnt wurde. Dem werden wir wohl auch Rechnung tragen und den Wound-QoL wohl auch im Bericht dann berücksichtigen bei der Überarbeitung.

Ebenso wurde in einzelnen Stellungnahmen die Vollständigkeit der Instrumente zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität infrage gestellt. Deswegen möchte ich hier ganz kurz mal die Gelegenheit nutzen, unser Vorgehen zu diesen Instrumenten zu erläutern.

Wir haben im Rahmen der Bearbeitung des Rapid Reports 11 indikationsspezifische Fragebögen zur gesundheitsspezifischen Lebensqualität für das Therapiegebiet chronische Wunden identifiziert und geprüft. Als Beispiel für einen nach der Methodik validierten Fragebogen haben wir dann im Anschluss uns entschieden, den Wound-Q-Fragebogen im Bericht darzustellen. Das bedeutet aber nicht, dass andere Fragebögen nicht valide sind.

Die Frage in den Stellungnahmen war auch, was wir denn genau geprüft haben. Die Prüfung beinhaltet die Aspekte der Reliabilität, Änderungssensitivität und Validität. Bei der Validität ist die Inhaltsvalidität besonders wichtig, das heißt, ob ein Instrument den interessierenden Endpunkt inhaltlich adäquat abbildet, also ob die Aspekte, die aus Patientenperspektive besonders relevant sind, in diesem Instrument enthalten sind. Hierbei ist es wichtig, bei der Prüfung des Instruments zu gucken, ob Patienten bei der Entwicklung dieses Instruments eingebunden wurden, also beispielsweise durch qualitative Interviews, Fokusgruppen oder halt nur dadurch, dass Patientinnen und Patienten die Itemlisten später mal bewertet haben.

In dem Kontext möchte ich auch ganz kurz auf den Wound-QoL-Fragebogen eingehen. Der Wound-QoL wurde als Kurzfragebogen aus den Items des Freiburger Life Quality Assessment

for Wounds, FLQA, des Cardiff Wound Impact Schedules und des Würzburger Wound Score, dem WWS, entwickelt. Nach unserer Information wurden nur bei der Entwicklung des Cardiff Wound Impact Schedules, also des CWIS, Patientinnen und Patienten mit eingebunden. Das ist auch der Grund, warum bis jetzt der Wound-QoL-Fragebogen nicht im Rapid Report erwähnt wird.

Hier würde ich gerne die Frage stellen, wie denn der Wound-QoL-Fragebogen entwickelt wurde. Das wäre eine Frage, die wahrscheinlich Professor Augustin sehr gut beantworten könnte. Der ist jetzt gerade nicht da. Vielleicht stellen wir einfach die Frage, was es denn generell für valide Fragebögen in diesem Indikationsgebiet gibt, was denn fehlt. Vielleicht will dazu jemand etwas sagen.

**Moderator Thomas Kaiser:** Dazu will jemand etwas sagen, nämlich Herr Wahler. Bitte.

**Steffen Wahler:** Es wäre natürlich viel, viel besser, wenn Herr Augustin jetzt etwas sagen würde, aber da er nicht da ist, und ich bin definitiv nicht sein Hilfsadvokat, aber ein paar Worte zu den Fragebögen. Ich hoffe, dass Herr Augustin dazu noch etwas sagt.

Die Frage nach der Einbindung von Patienten stellt sich ja quasi seit dieser COSMIN -Initiative, zu sagen, was gute patient-reported outcomes sind. Da kommt halt dazu, dass man sagt, man bräuchte eine adäquate Einbindung der Patienten bei der Entwicklung des Fragebogens. Das ist auch jetzt nicht so von der Hand zu weisen, aber die quasi ähnliche Arbeitsgruppe hat ja dann den Fragebogen entwickelt und den Wound-Q entwickelt und hat, wenn man die Papiere liest, wie sie den entwickelt haben ... Es ist schon ein bisschen erstaunlich, dass in der Introduction des führenden Artikels quasi ein sehr großer Absatz dafür ist, dass der Wound-QoL-17, wie immer Sie ihn jetzt nennen, aber Sie wissen, was ich meine - er wird im Protokoll erscheinen -, ganz kritisch gestellt wird, und dann natürlich die holländische Arbeitsgruppe - übrigens das Ganze findet meiner Kenntnis nach völlig ohne deutsche Beteiligung statt - einen Fragebogen entwickelt hat, der jetzt nicht unähnlich ist, aber eben den möglichen Fehler, den Herr Professor Augustin gleich kommentieren wird - da bin ich ganz sicher - behebt. Dieselbe Arbeitsgruppe hat dann drei Jahre später oder zwei Jahre später den Artikel veröffentlicht, dass man die geprüft hat, und kommt zu dem Schluss, dass quasi in der Selbstreferenzierung ihr eigener Fragebogen der beste sei. Das ist schon aus meiner Sicht ein sehr ungewöhnliches Vorgehen, dass quasi eine Arbeitsgruppe definiert, was ein richtiger Fragebogen ist, dann einen Fragebogen entwickelt und dann quasi, wie auch immer das publiziert werden konnte, selbstreferenziert mitteilt, dass ihr Fragebogen der einzige sei, der die Anforderungen erfüllt.

Die Frage der Patientenbeteiligung, ich glaube, Herr Sauerland war das eben ... Herr Sauerland, es ist nicht: Wo ist die Evidenz? Also sprich: Welche Evidenz ist jemals erhoben worden, dass ein Fragebogen nur dann sozusagen das misst, was er messen soll, wenn bei der Entwicklung Patienten dabei sind? Das soll überhaupt nicht despektierlich sein, aber es ist natürlich eine

sinnvolle Forderung, aber zu sagen, wer das jetzt nicht gemacht hat, dann ist der Fragebogen natürlich nicht mehr valide, das halte ich schon für schwierig.

Die nächste Schwierigkeit ist ja so, wir haben ja auch eine gewisse Historie. Ich habe es in meiner schriftlichen Stellungnahme schon geschrieben. Ich habe natürlich gestern noch mal reingeschaut. Im IQWiG sind genügend Leute, die sehr, sehr vertraut sind mit systematischen Reviews im Umgang mit PubMed. Es gibt von dem Wound-Q null Studien, wo auch ein EQ-5D, also zwei mit EQ-5D, null mit SF-16, null mit SF-36, während der Wound-Q, der ja ... Es gibt überhaupt nur 14 Studien zum Wound-Q. Das ist ein relativ neues Instrument, das jetzt gerade kommt. Für den Wound-QoL-17 von Herrn Augustin, wie gesagt, er wird es gleich sicherlich viel besser darstellen als ich, gibt ja 60, 70 Studien, davon massenhaft, wo gleichzeitig ein SF-36 und ein SF-12, ein EQ-5D mitgelaufen ist. Also, es gibt ja einen nicht unerheblichen Body of Evidence. Ich halte es schon für sehr schwierig, wenn man sagt, na ja, den akzeptieren wir jetzt nicht, weil es hat mal irgendeine Gruppe gesagt, man bräuchte da die Patienteneinbindung am Anfang, die ist jetzt nicht so nachweisbar, deswegen werden alle diese Studien und all diese Ergebnisse mit Nullen repliziert. Das halte ich für sehr, sehr schwer nachvollziehbar. Weil dann würden wir quasi sagen, nur Studien, die jetzt angefangen werden, haben überhaupt eine Chance, Lebensqualität adäquat zu messen, weil nur jetzt quasi die Ära des Wound-Q losgeht, und alles, was bisher gemacht worden ist, ist zu ignorieren. Das kann nicht die Lösung sein. Aber Herr Augustin ist ja eigentlich derjenige, den ich mich freue, mal kennenzulernen, der dazu etwas zu sagen hat.

**Moderator Thomas Kaiser:** Herr Wahler, vielen Dank. - Herr Augustin, bevor Sie - Sie haben sich ja auch gemeldet - mit einsteigen: Sie waren zwischendurch nicht im Bild, deswegen bin ich nicht ganz sicher, ob Sie das, was Herr Müller vom IQWiG als Einleitung gesagt hatte, mitbekommen haben, denn das, was zuletzt Herr Wahler gesagt hatte, entspricht nicht dem, was Herr Müller gesagt hatte zu dem Umgang mit dem Wound-QoL, sondern er hat nämlich genau gesagt, dass wir einen Fragebogen dargestellt haben, der bestimmte Eigenschaften hat, aber das bedeutet nicht, dass andere Fragebögen nicht valide sind. Im Gegenteil, wir werden auch im überarbeiteten Rapid Report noch mal genauer darstellen, wie wir diese Prüfung vorgenommen haben, werden auch im Anhang beschreiben, welche Instrumente wir geprüft haben. Also, wir stellen überhaupt nicht die Validität infrage, sondern wir haben diesen Fragebogen, den wir dargestellt haben, hervorgehoben, weil er die wichtige Eigenschaft bei der Entwicklung hatte, Patientinnen und Patienten einzubeziehen. Und wir halten das auch für einen wichtigen Punkt.

Die Frage, die Herr Müller eben an Sie jetzt mal spezifisch gerichtet hatte, war, dass Sie vielleicht noch mal darlegen, wie in dieser Historie und dann auch in der Weiterentwicklung des Fragebogens - der ist ja entstanden aus mehreren Richtungen, aus einer Komposition - für die einzelnen Komponenten oder eben dann auch in dem Gesamtzusammenhang bei

bestimmten Validierungsfragestellungen Patientinnen und Patienten explizit einbezogen worden sind. Da wären wir ganz dankbar, wenn Sie uns da noch mal Hilfestellung geben.

**Matthias Augustin:** Vielen Dank. - Zunächst bitte ich um Entschuldigung. Ich habe zwei Palliativpatienten, die hier im Finalstadium sind, und wurde wieder rausgerufen. Das kann auch gleich noch mal passieren, aber trotzdem will ich die Zeit nutzen.

Der Wound-QoL ist in der Tat konzeptionell entstanden aus der Synthese und den Erfahrungen mit drei vorausgehenden validierten Instrumenten, dem Würzburger Wundfragebogen, dem Freiburger Lebensqualitätsfragebogen, den wir auch entwickelt haben, und dem Cardiff Wound Impact Scale. Wir haben zugrunde gelegt, zumindest bei dem Freiburger Fragebogen, eine offene Itemsammlung an Patienten und den Itempool, generiert durch Patienten und diskutiert mit Experten, sodass wir den Itempool sowieso zur Verfügung hatten. Wir haben dann auch bei der Synthese der drei noch mal wieder einen Itempool gebildet und haben abgeprüft, ob nach wie vor nach Jahren noch das an Stammitems herauskommt, was wir vormals schon hatten.

Weil aber nach den inzwischen erschienen COSMIN-Kriterien dann noch weitere Anforderungen gestellt wurden, zum Beispiel kognitive Interviews und ein erweiterter Satz an qualitativen Daten, haben wir das auch nachbestimmt. Es gibt eine Arbeitsgruppe bei mir von Forschungspsychologen, die arbeiten da permanent dran, Frau Blome, Privatdozentin. Das ist geheilt, und diese quantitativen Daten und eine erneute Patientenbefragung sind inzwischen noch mal wieder gemacht worden, also initial bei dem Freiburger Fragebogen, dann parallel bei der Synthese und jetzt noch mal wieder. Nach unserer Kenntnis ist dadurch eine Heilbarkeit auch nach den COSMIN-Kriterien gegeben.

Die anderen Kriterien der Validität, die wir alle kennen, sind ohnehin erfüllt. Es ging einfach um die Frage: Ist der Itempool primär patientengeneriert? Und das habe ich ja eben ausgeführt, ist gerade zur Publikation angenommen.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Das heißt also, Sie haben da einen bestimmten Schritt der Einbeziehung der Patientenperspektive jetzt relativ frisch gemacht und das in einer Publikation niedergelegt, die jetzt in Kürze auch erscheint.

**Matthias Augustin:** Genau.

**Moderator Thomas Kaiser:** Ist diese Publikation Ihrer Stellungnahme beigelegt, das Manuskript?

**Matthias Augustin:** Es sind zwei neue Manuskripte, eins ist da schon beigelegt, und das zweite weiß ich gar nicht, ob es da mit dabei war. Ich hatte 72 Publikationen eingereicht mit dem

Wound-QoL, und davon waren gut 25 methodische Arbeiten. Könnte sein, dass nicht, dann würde ich es nachreichen, das entstammt ja dieser Tage.

Aber lassen Sie mich, Herr Kaiser, noch einen weiteren Punkt ...

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielleicht ganz kurz. Ich bleibe noch mal kurz bei den Publikationen, das ist auch ganz einfach. Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie im Nachgang diese beiden Publikationen gerne auch mit Hinweis, dass sie angenommen sind - das hatten Sie ja gerade gesagt; ich weiß nicht, ob es eingereicht oder angenommen ist -, dann tatsächlich auch noch mal ganz spezifisch in einer separaten Mail erwähnen, damit wir es auch nicht mit den anderen 73 verwechseln potenziell.

**Matthias Augustin:** Ja.

Wir haben jetzt den Fokus auf ein ganz bestimmtes Detail innerhalb eines großen Aufkommens an Validitätsmerkmalen gelegt und auch Feasibility-Merkmalen. Da hat sich einfach herausgestellt, dass in vielen Sprachen, in vielen Ländern von Chinesisch bis Portugiesisch in Brasilien der Wound-QoL die Validität auch in den internationalen Übersetzungen erfüllte und stets die klassischen Kriterien der Validität und Reliabilität auch vorlagen.

Es bleibt also in meinen Augen der nochmalige Nachweis der Patientenreflektion, den wir jetzt geliefert haben, aber wie gesagt der Ausgangspunkt waren Patientendaten.

Vielleicht noch ein weiterer Punkt. Sie hatten ja dankenswerterweise, Herr Wahler, den Wound-Q angesprochen, der jetzt gekommen ist. Der erscheint zwar makellos, weil er natürlich von COSMIN ausging, vorher gab es ja COSMIN nicht, aber er ist bisher nur publiziert für das Diabetische Fußulkus, nicht für andere Wunden. Insofern würde ich auch daran appellieren, dass wir durchaus vielleicht in dem weiteren Bericht, in der Überarbeitung den Wound-QoL genannt bekommen, weil er mit Abstand am weitesten verbreitet und auch auf alle Wunden anwendbar ist, nicht nur auf das Diabetische Fußulkus.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank auch noch mal für den wertvollen Hinweis am Ende.

Ich glaube, wir sind mit unserem Klärungsbedarf dann so weit. Gibt es von Ihrer Seite noch Anmerkungen, Ergänzungen? - Wenn das nicht der Fall ist, dann vielen Dank.

Wir sind bei

### **2.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Verblindung**

**Bent Müller:** Im Bericht schreiben wir, dass sowohl Patientinnen und Patienten, Studienpersonal als auch die Personen, die die Endpunkterhebung durchführen, verblindet

sein sollten. Laut einzelner Stellungnehmer ist die Verblindung des Studienpersonals und der Patientinnen und Patienten nicht möglich bzw. wird als unverhältnismäßig beschrieben. Manche sehen sogar die Verblindung der Endpunkterhebung als nicht realisierbar an. Andere Stellungnehmer hingegen sehen keine generelle Unmöglichkeit, sondern eine Verblindung durch ein gut gemachtes Studiendesign durchaus als umsetzbar an.

Wir möchten hier diesen Punkt diskutieren, in welchen Situationen eine Verblindung aus Sicht der Stellungnehmenden nicht möglich ist, insbesondere wann eine Verblindung der Endpunkterhebung nicht möglich ist. Diese Frage würde ich vielleicht ganz gerne direkt an die Industrie richten, weil die hat sich da am kritischsten hervorgetan.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Die Rednerliste ist eröffnet, wobei es tatsächlich in den Stellungnahmen auch durchaus unterschiedliche Sichtweisen gab, auch in einer Publikation, die ja erschien ist, an der einige teilgenommen haben, die Verblindung der Endpunktheber auch als praktisch immer möglich gesehen wurde. - Herr Augustin.

**Matthias Augustin:** Ich habe selbst ja für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft Stellung genommen und halte in den meisten Fällen eine Verblindung für möglich, wobei man unterscheiden muss, ob primär der behandelnde Arzt und Studienarzt verblindet werden kann oder ob das ein weiterer Rater ist, der unabhängig von der Studienprozedur ist. Es gibt nur wenige Ausnahmen, wenn tatsächlich die Prozedur so erkennbar ist an der Wunde selbst. Wenn Sie eine Unterdruckwundtherapie zum Beispiel machen, dann werden Sie die Spuren der Unterdruckwundtherapie sehen. Da kann man auch keine Scheinbehandlung machen, weil dann diese Merkmale eben nicht mehr zu finden sind. Selbst da würde man dann natürlich im Design hergehen und dann dritte Unbeteiligte trotzdem bewerten lassen. Aber da bleibt ein kleines Bias im Übrigen natürlich auch für alle patientenberichteten Endpunkte. Insofern ist das der einzelnen Studie und der Erkennbarkeit des aktiven Therapiearmes zuzuschreiben, wie stark technisch Aufwand betrieben werden muss, um eine komplette Verblindung zu erreichen. Wie gesagt, am Ende gibt es einige Studien, da sind die Spuren der Therapie so eindeutig, dass das nicht mehr als verblindet genannt werden kann.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Herr Wahler, ich weiß nicht, ob ich Sie eben übersehen hatte. Ich hatte gedacht, das wäre noch aus dem vorherigen TOP, aber gerne.

**Steffen Wahler:** Nein, es war keine alte Hand oder kein altes „x“.

Sie haben es ja sicher gelesen, es ist schon nicht so trivial. Wunden sind etwas anderes als ein Pharmakon, das Bluthochdruck senkt und das man in einer sehr kleinen Tablette verpacken kann und eben das Placebo sehr gleichaussehend gestalten kann. Die Wundverbände sehen unterschiedlich aus, die lösen sich unterschiedlich auf, die riechen unterschiedlich. Also, zum Beispiel Fisch riecht nach Fisch, oder die Hydrokolloide oder Hydroaktive fühlen sich für den

Patienten kälter an, plus, wenn Sie gegen Placebo vergleichen wollen, bräuchten Sie etwas, was nicht schadet. Das ist ja kein Nocebo. Das heißt, Sie bräuchten dann quasi einen Verband, den Sie auf die Haut auflegen. Also, eine Zuckertablette richtet keinen Schaden an, aber ein Placebo ist dann schon kompliziert.

Die Frage ist eben auch, und die haben Sie aus meiner Sicht im Bericht nicht gestellt: Sie haben eben sehr großes Problem mit dem Unmasking. Also, würden Sie sagen, na gut, der Patient wird nicht informiert, da ist das Personal, also das ärztliche oder pflegerische Personal, das den Verband wechselt, wird nicht informiert, so werden Sie doch aufgrund der sehr unterschiedlichen Texturen, der Farben, des Geruchs in irgendeiner Form relativ schnell merken, in welchem Arm der Patient oder die Patientin dann ist. Und dann müsste eigentlich sehr, sehr präzise das Unmasking in die Studie mit einfließen.

Ich denke, die IQWiG-Mitarbeiter kennen Fergusson oder die Jamshidian-Studie, die eben nachgeschaut haben, dass, wenn es ein systematisches Unmasking gibt, in diesem Fall im Pharma-Bereich, es keinen Vorteil der Verblindung gibt. Das sollte man vielleicht in diesem Report auch berücksichtigen, dass man, wenn man sagt, ich möchte gerne unbedingt eine Verblindung durchsetzen, das kann man ja auch einsehen, wobei es im BMJ neulich einen Artikel von Moustgaard gab, der sagte, im Prinzip sind Unterschiede gar nicht so groß ... Also, das ist schon auch zu diskutieren, wie viel Unterschied Verblindung gegen Nichtverblindung macht. Dann muss man doch auf jeden Fall schauen, wie groß die Unmasking-Gefahr ist. Und wenn die sehr hoch ist, dann hat die Verblindung im Grunde genommen vermutlich wenig Vorteil.

Ich habe die Literatur mal durchgeguckt. Es gibt leider nur im gynäkologisch-operativen Bereich oder bei Cannabis solche Untersuchungen, wo man geschaut hat, ist Unblinding versus Unmasking oder welche Vorteile sind ... Die Ergebnisse sind aber unisono: Wenn ich unmasken kann, dann ist die Verblindung relativ nutzlos.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Ich danke auch dafür, dass Sie gemeinsam mit uns festgestellt haben, dass das hier nicht trivial ist, in der Tat. Aber deswegen sitzen wir ja auch zusammen, um gute Lösungen zu finden.

Sie haben eben das operative Feld angesprochen. Da gibt es durchaus sehr komplexe verblindete Studien, selbst für operative Verfahren. Auch schon vor, glaube ich, 20 Jahren gab es doch mal diese Publikation zu der Knieoperation, war das, glaube ich. Wir bewegen uns ja eben auch auf verschiedenen Ebenen von Verblindungsmöglichkeiten, behandelnde Personen, behandelte Personen, medizinisches Personal, Endpunkterheber. Um diese Situation geht es ja, dass es auch wichtig ist, zu trennen und so viel wie möglich daran zu machen, ohne das Studienziel natürlich zu gefährden. Da gebe ich Ihnen völlig recht. Also,

wenn man jetzt Dinge macht, die das eigentliche Studienziel aber dadurch gefährden, dann hätte man ja nichts erreicht durch eine Zwangsverblindung quasi. - Herr Rembe.

**Julian-Dario Rembe:** Wir hatten uns ja in unserer Stellungnahme eher für den positiven Aspekt dessen, dass die Verblindung hier so genannt wird und auch eben in diese Untersubgruppierung unterteilt wurde, ausgesprochen. Denn ja, Verblindung ist hochkomplex, gerade auch wenn man sich überlegt im chirurgischen Bereich. Das wurde jetzt alles auch bereits erwähnt, darauf muss ich gar nicht weiter eingehen. Aber da gibt es Beispiele, es gibt Möglichkeiten, das ist häufig genug der Fall, dass die Verblindung abgetan wird als Gesamtaspekt, weil kompliziert. Und das ist eben nicht gut. Das ist wie bei vielen Aspekten dieser Studiendesigns, dass wir häufig die Diskussion haben, es geht gar nicht um die Machbarkeit, sondern es geht um den Willen der Machbarkeit. Und das ist so ein bisschen etwas, was schwierig ist an der Stelle.

Denn man muss ganz ehrlich sagen: Die Verblindung zumindest des Endpunkterhebers ist fast immer möglich, es sei denn, wir haben jetzt eine massive Verfärbung der Wunde, was durchaus bei einigen Materialien auch der Fall ist oder bei Kombinationen von Materialien durchaus mal vorkommt. Aber eine Endpunktverblindung ist fast immer möglich, eine Erheberverblindung, Verzeihung.

Dementsprechend finde ich eben diese Subgruppierung zumindest sehr, sehr wichtig und finde es auch sehr gut und finde eben genau das den wesentlichen Aspekt - das hatte ich auch früher schon gesagt - dieses Reports. Das Ziel muss sein, eben ein paar Spielregeln vorzugeben, die minimummöglich sind und nötig sein sollten an der Stelle. Deswegen finde ich ehrlicherweise dieses Aufführen durchaus zu begrüßen.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank auch für die Unterstützung an der Stelle. - Herr Schwarzkopf.

**Andreas Schwarzkopf:** Ich möchte eigentlich Herrn Rembe absolut zustimmen. Ich halte die Verblindung auch für hochrelevant. Das ist manchmal problematisch, das ist klar. Aber ich habe selber schon gesagt zu Vertretern, die etwas Knallrotes verkauft haben für die Wundbehandlung. Einige werden wissen, was ich meine, wie denn die Studien da aufgebaut waren, wie denn das Placebo dazu - in Anführungszeichen - aussah. Da wurde mir gesagt, das war Kochsalzlösung. Da habe ich gesagt: War die auch rot? Da sagten sie: Nein, weil da hätten wir nämlich eine Arzneimittelzulassung gebraucht. Die haben wir natürlich nicht gemacht. - Also, das ist klar. So etwas gibt einen Riesen-Bias. Darüber brauchen wir gar nicht zu reden. Ich war ja selber auch mal in der Klinik, und in der Kinderambulanz war immer ein anderes rotes Produkt, was es jetzt nicht mehr gibt, sehr beliebt für Schürfwunden, weil dann die Kinder sofort ruhig waren, weil das so toll aussah, das musste ja helfen. Da war der psychologische Effekt relativ stark.

Also, die Verblindung finde ich gut. Ich habe deswegen auch nur geschrieben, beim Patienten - da gibt es ja eine gewisse Aufklärungspflicht - halte ich es für problematisch, wenn der nicht sehen kann, was da passiert. Aber davon weiß er ja auch noch nicht alles, was da jetzt gemacht wird. Er wird aufgeklärt, dass etwas gemacht wird, aber nicht zwingend, womit. Das ist ja auch nicht unbedingt erforderlich.

Ich wollte halt auch noch mal, weil das habe ich, glaube ich, damals nicht geschrieben, weil mir das erst später gekommen ist, sagen: Es wäre doch die Möglichkeit, zumindest bei der Endpunkterhebung die digitalen und Dokumentationsmittel zu nehmen, weil die sind ja nun echt nicht voreingenommen. Das heißt, es wird ganz objektiv eben mit Zahlen, Daten, Fakten aufgenommen, wie sich die Wunde verändert hat. Ich denke, das wäre dann für die Endpunkterhebung eine Möglichkeit. Das kann ja dann tatsächlich auch jemand machen, der die ganze Vorgeschichte nicht kennt. Der muss nur das Gerät bedienen können.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Ich meine, der letzte Punkt, den Sie genannt haben, geht noch mal nicht nur auf allgemein Thema „Verblindung“, sondern auch auf ein Thema „Messsicherheit von Veränderungen“.

Weil Sie gerade das Thema „Aufklärung“ angesprochen haben, würde ich gerne einen Punkt kurz mit in diese Diskussion einbringen. Die Befragung jetzt zum Beispiel zu den Themen „Symptome“, „Schmerzen“, „Lebensqualität“ kann ja unabhängig von dem aktuell konkreten Blick auf die Wunde stattfinden. Man weiß aber aus der Forschung, dass das potenziell auch beeinflusst werden kann von der Art der Aufklärung für die Studie. Wenn ich also als jemand, der behandelt wird, weiß, dass ich in der Interventionsgruppe „neues Produkt“ bin und die Aufklärung so ist: „Sie können hier in der Studie die Chance erhalten, ein besonders innovatives Produkt zu bekommen, das einen solchen Therapieerfolg höchstwahrscheinlich zeigen wird, wie er noch nie gesehen wurde“ - und solche Aufklärung gibt es -, dann muss man sich nicht wundern, dass eine entsprechende Verzerrung dann in diesen Endpunkten ist. Das heißt, es ist auch ganz wichtig, und darüber werden wir auch noch mal nachdenken, das als einen Aspekt einzubringen, eine neutrale Aufklärung zu gewährleisten. Immer dann, wenn man nicht verblenden kann, die Intervention als solche und die Kontrolle, ist die Aufklärung in ihrer Neutralität umso wichtiger. Das wird auch ein ganz wichtiger Punkt sein.

Ich habe jetzt auf der Liste Frau Burckhardt und Herrn Münter.

**Marion Burckhardt:** Ich würde die Verblindung von der objektiven Messung des Endpunktes erst mal abhängig machen, also, wie streng man diese Verblindung erwartet. Ich denke, das bezieht sich jetzt aber hauptsächlich auf Patientinnen, Patienten und Behandler. Die Endpunkterhebung - da sehe ich auch überhaupt kein Problem - ist immer verblindet möglich.

Manche der Vorschläge im Report finde ich ein bisschen aufwendig, also gerade mit dem zweiten Verband oder mit dem Sichtschutz für die Patienten. Klar, kann man schon machen, ist aber recht aufwendig, und ich sehe die Gefahr - da schließe ich mich meinem Vorredner ein bisschen an -, dass der Patient das wahrscheinlich trotzdem mitkriegt. Das kann ich mir nicht vorstellen bei so vielen Verbandswechseln, dass es möglich ist, den Patienten da wirklich dauerhaft zu verblinden. Ich glaube, da ist die Gefahr des Unmasking einfach zu hoch.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Das geht ja auch noch mal auf den Punkt ein, der vorher auch schon angesprochen wurde, ich sage mal, nicht Verblindung, um der Verblindung willen zu machen, sondern sich auch immer zu überlegen: Ist der Aufwand, den man damit betreibt, dann auch mit einem entsprechenden Nutzen in Richtung Verzerrungsminimierung verbunden? Das schauen wir uns auch an der Stelle noch mal an. - Herr Münter.

**Karl-Christian Münter:** Ich bin niedergelassener Arzt und habe eben in der Ambulanz schon mehrere Wundstudien mit betreut. Ich wollte nur noch zu bedenken geben, an so einer Studie sind ja sehr viele verschiedene Personengruppen beteiligt, es sind die Patienten, es sind ihre Angehörigen, es ist der ambulante Pflegedienst, der an der Studie aber gar nicht beteiligt ist, es sind irgendwelche Studienmitarbeiterinnen und -mitarbeiter, Study Nurses - das sind Studienkoordinatoren -, medizinische Zentren, in die die Patienten vielleicht kommen. In dieser ganzen Versorgungskette sprechen die Menschen auch miteinander. Die kommunizieren ja schließlich auch, die zeigen sich auch mal irgendwelche Verbände, die abgenommen wurden. Hier eine Verblindung durchzuhalten über drei Monate, geschweige denn sechs Monate, für alle diese Gruppen, halte ich für völlig unmöglich.

Ich fand die Vorschläge zu den technischen Möglichkeiten, die im Rapid Report standen, wie Frau Burckhardt eben auch sehr interessant und habe mir das auch gut vorstellen können, aber man muss auch ehrlich sagen, wie das in einem Routinebetrieb bei laufendem klinischen Betrieb durchgeführt werden soll, ist mir angesichts von Fachkräftemangel, von Zeitmangel, von diversen technischen Hindernissen nicht einsichtig.

Was aber natürlich gemacht werden kann, und ich denke, das ist wahrscheinlich der Königsweg, ist, dass die endpunkterhebenden Menschen wirklich verblindet sind. Herr Schwarzkopf hat ja schon auf technische Möglichkeiten hingewiesen, die man zusätzlich einsetzen kann, um da auch eine Unparteiligkeit zu gewährleisten. Ich denke, darauf sollte man sich konzentrieren. Alles andere halte ich in der Praxis für schwer durchführbar.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank auch für den jetzt noch mal direkt aus der Praxis beigetragenen Blick. - Gibt es noch weitere Anmerkungen? Von unserer Seite sind wir so weit, denke ich, klar. Wir haben auch noch mal einige Punkte mitgenommen, an denen wir noch mal schauen, wie wir da fast leicht präzisieren oder erweitern. Gut, wenn das nicht der Fall ist, dann kommen zum letzten Punkt vor „Verschiedenes“.

### 2.3.5 Tagesordnungspunkt 4: Partieller Wundverschluss und Surrogatvalidierung

**Bent Müller:** Im Bericht beschreiben wir, dass allein auf Basis der Verkleinerung einer Wundfläche sich zunächst kein Nutzen begründen lässt. Hierzu gab es in den Stellungnahmen unterschiedliche Rückmeldungen, vonseiten der Industrie eher Kritik und von klinischer Seite durchaus Zustimmung zu unserer Sicht. Um das Problem der unklaren Patientenrelevanz zu adressieren, schlugen wir im Bericht die Kopplung des partiellen Wundverschlusses an einen klar patientenrelevanten Endpunkt vor, zum Beispiel die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Schmerzreduktion oder eine spürbare Veränderung der belastenden Wundeigenschaft, wie Ulzeration. Zu diesem Punkt würden wir ganz gerne zuerst über den reinen partiellen Wundverschluss sprechen, dessen Relevanz und dessen Eigenschaft als Surrogat für den vollständigen Wundverschluss.

**Moderator Thomas Kaiser:** Gibt es Anmerkungen dazu? - Uns interessiert insbesondere auch noch mal die Frage, wenn ich das erweitern darf, welche Bestrebungen es denn vielleicht untereinander auch innerhalb der Industrie gibt, die vorhandenen Daten für Surrogatvalidierungsstudien zu nutzen? Wir haben da ja auch ein paar Möglichkeiten skizziert. Das hängt ja eben auch sehr stark von einer vollständigen Datenlage ab und damit auch von größeren Kooperationsprojekten unter Bereitschaft, auch gegebenenfalls noch nicht publizierte Daten bereitzustellen. Ich erweitere einfach mal so diesen Fragenkanon an der Stelle, denn wir wollen ja, um den Punkt von Frau Burckhardt von eben noch mal aufzugreifen, die Evidenzbasis stärken.

Noch sehe ich keine Wortmeldungen. Aber ich spreche jetzt mal die Industrievertreter direkt an, denn sie haben bisher - vielen Dank für die Stellungnahme - noch nicht an der Diskussion aktiv teilgenommen, im Wesentlichen, sage ich mal. - Herr Weidenauer.

**Stefan Weidenauer:** Ich wollte sagen, dass wir eine Surrogatparametervalidierung gemeinsam über die Industrievereinigung probiert haben, haben diese auch veröffentlicht. Die fand jetzt aber nicht so Zustimmung, beim G-BA nicht, auch beim IQWiG nicht.

Die Bedingungen, die wir jetzt dem Rapid Report entnehmen konnten, sind sehr streng und aus meiner Sicht in der Praxis kaum umsetzbar, sodass die Möglichkeit, glaube ich, sehr gut ist, dass wir jetzt hier die Möglichkeit haben, den Dreimonatszeitpunkt zu nehmen, der gekoppelt ist an die Lebensqualitätsparameter, was bei uns allerdings die Frage aufgeworfen hat: Wie sieht denn diese Koppelung genau aus? Gibt es statistische entsprechende Methoden, oder liegt es an der Organisation der Studiendurchführung, dass diese Dinge gemeinsam erhoben werden? Also, ich glaube, an der Stelle sind auch einige Fragen offen.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Diesen Punkt der Beschreibung, was man unter „Koppelung“ verstehen oder vielleicht auch nicht verstehen kann, werden wir auf jeden Fall noch mal mitnehmen im Sinne einer Präzisierung.

Ich hätte trotzdem noch eine Nachfrage jetzt, weil Sie gesagt haben, das wäre nicht durchführbar mit der Surrogatvalidierung. Es gibt ja verschiedene internationale Beispiele, wo mit dieser Methodik Surrogatvalidierungsstudien durchgeführt worden sind. Das Ganze geht ja auch nicht zurück auf eine Erfindung des IQWiG, sondern auf vielfältige Vorarbeiten insbesondere auch im Bereich von niederländischen und belgischen Arbeitsgruppen. Also, was konkret ist aus Ihrer Sicht schwierig bzw. nicht umsetzbar?

**Stefan Weidenauer:** Es gibt dem Vernehmen nach ganz wenige Surrogatparametervalidierungsstudien auch im Arzneimittelbereich. Also, ich persönlich habe die Zahl Acht gehört. Es gibt ja im Rapid Report den Verweis auf ein onkologisches Papier. Ich glaube, dass schon der Anfang einer solchen Validierung scheitert in der Praxis, der da nämlich heißt: Wir gucken uns Wunden einer bestimmten Entität an über die komplette Wundheilung und setzen das Surrogat, in dem Fall Wundflächenreduktion, ins Verhältnis. Schon diese Studie ist relativ schwierig durchführbar aus ganz praktischen Gründen. Es gibt viele verschiedene Gründe, warum eine solche Studie wahrscheinlich nicht durchgeführt wird, jedenfalls von der Industrie. Deswegen bin ich ausgesprochen pessimistisch, dass eine Validierung gelingt in dem Bereich.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Ich vermute, mit der Zahl Acht meinen Sie, dass die möglicherweise aus frühen Nutzenbewertungen stammen. Eine Vielzahl von Surrogatvalidierungsstudien ist publiziert. Das heißt aber nicht, dass jeder eine positive Surrogateigenschaft zeigt, das ist wichtig. Das ist ja auch wie mit Studien, die können auch ein negatives Ergebnis zeigen. Aber es gibt eine Vielzahl von publizierten Studien zu Arzneimittel-, aber auch Nichtarzneimittelanwendungen unter dieser Methodik. - Herr Sauerland.

**Stefan Sauerland:** Die Frage ist jetzt nicht, inwieweit neue Studien notwendig sind, also Primärstudien, sondern eigentlich war unser Gedanke, dass es bereits genügend durchgeführte Studien in der Vergangenheit gibt, wo beide interessierenden Endpunkte, also eine 50%ige Wundflächenreduktion und gleichzeitig aber auch ein Effekt in der Gesamtwundheilungsrate, untersucht wurde. Dann hätte man, wenn man da 30, 40, 50 Studien aus den vergangenen 30 Jahren nähme, eine durchaus gute Chance, diese Effekte in Korrelation zueinander zu bringen. Das ist ja das, was interessant ist, ob ein Effekt in dem einen Endpunkt, in dem Surrogatendpunkt „Wundflächenreduktion“, mit hinreichender Sicherheit auf einen Effekt in dem anderen Endpunkt schließen lässt. Da würde mich einfach mal interessieren, ob es denn nicht möglich ist, hier eine geeignet große Studienanzahl in der nötigen Detailtiefe aufzuarbeiten.

**Moderator Thomas Kaiser:** Herr Weidenauer.

**Stefan Weidenauer:** Meines Wissens wurde im Rapid Report ja auch eine Recherche gemacht, ob es geeignete Studien in der Beziehung gibt. Da stand am Ende die Zahl Null. Es gab zahlreiche systematische Literaturrecherchen bei uns im Industriebereich. Ich glaube, dass solche Studien, die Sie fordern, nicht ausreichen würden, um so eine Validierung zu machen. Das können wir natürlich gerne erneut angehen. Ich bin allerdings skeptisch, dass das gelingt.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank. - Nur zur Erklärung: Die Zahl Null bezieht sich auf durchgeführte Surrogatvalidierungsstudien, nicht auf durchgeführte Studien, die man für eine Surrogatvalidierung verwenden könnte. - Philip.

**Philip Kranz:** Ich habe eine kurze Rückfrage. Herr Weidenauer, Sie haben gesagt, Sie hätten eine Publikation erstellt bezüglich der Surrogatvalidierung, die auch dem IQWiG nicht so gefallen hätte. Können Sie noch mal ausführen, um welche Publikation es sich da handelt?

**Stefan Weidenauer:** Es geht um Lammert, wurde 2024 publiziert, wurde gemeinsam von der Industrie durchgeführt, wurde auch dem G-BA schon vorgelegt und ist beim G-BA durchgefallen im Rahmen einer Bewertung des positiven Nutzens.

**Moderator Thomas Kaiser:** Alles klar. Vielen Dank.

**Stefan Weidenauer:** Ich meine, wir hätten das ... Ja, okay.

**Moderator Thomas Kaiser:** Nein, antworten Sie gerne, Herr Weidenauer. Möchten Sie noch ergänzen, dass Sie die wahrscheinlich beigelegt haben oder zitiert haben?

**Stefan Weidenauer:** Ja, das wollte ich sagen. Falls nicht, hole ich das gerne nach.

**Moderator Thomas Kaiser:** Es ist schon so, dass hier genickt wird. Insofern vielen Dank auch dafür, dass Sie auf die noch mal spezifisch hingewiesen haben. Danke. - Dann haben wir Fabian Lotz vom IQWiG.

**Fabian Lotz:** Zu der Studie von Lammert. Die liegt uns auch vor. Die haben wir uns auch angeguckt. Wie Sie richtig festgestellt haben, haben wir auch da Schwächen gesehen, die jetzt dazu führen, dass sie nicht ausreichen würde, um sie für eine geeignete Surrogatvalidierung heranziehen zu können.

**Moderator Thomas Kaiser:** Okay. Ich ergänze dazu: Sie ist ja in der Stellungnahme benannt worden auch in dem Zusammenhang. Wir werden uns dann entsprechend auch damit auseinandersetzen in der Beschreibung, warum das auch ist, weil man das dann ja mit den Informationen auch wieder für eine Weiterentwicklung, für ein eventuelles Folgeprojekt dann ja auch nutzen kann. Denn es hilft ja nichts, einfach nur zu sagen, das ist nicht relevant,

sondern uns geht es ja darum, dass wir wirklich hier Evidenz verbessern. Uns geht es nicht darum, zu sagen, irgendetwas ist nicht geeignet, sondern wir wollen ja insgesamt weiterkommen gemeinsam.

Gut. Vielen Dank. Dann wären wir, glaube ich, zu dem Thema auch durch, es sei denn, es gibt dazu noch eine Meldung. - Das scheint nicht der Fall zu sein.

Dann habe ich insgesamt an Sie die Frage, ob Sie noch irgendetwas adressieren möchten unter

### **2.3.6 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes**

Herr Schwarzkopf.

**Andreas Schwarzkopf:** Ich möchte nur noch mal, weil es vielleicht ein bisschen in der ganzen anderen Diskussion, die aber sehr wertvoll war, untergegangen ist, diese strenge, plausible, nachvollziehbare theoretische Ableitung, mit der wir in der Hygiene ja oft arbeiten müssen, die eben naturwissenschaftliche Daten mit einbezieht ... Es ist ein Beispiel gefallen von Herrn Rembe mit diesen Metalloproteasen. Das ist das, was mir da eigentlich vorschwebt. Er hat jetzt selber gesagt, das ist ihm noch nicht sicher genug mit den arteriellen Wunden und den venösen Wunden. Ja, das ist okay. Aber, ich meine, da wollte ich eigentlich auch hin. Ich sehe schon Schwierigkeiten, mit den Surrogatstudien zu validieren. Denn in dem Report ist geschrieben, dass man, um eine Korrelation da feststellen zu können, erst mal eine Gesamtstudie machen muss, um dann die einzelnen Punkte im Verlauf beurteilen zu können.

Aber auch da ist ja schon versucht worden - ich wiederhole mich jetzt - ... Aber diese S3-Leitlinie für die lokale Wundbehandlung hält ja ein ausgezeichnetes Rechercheergebnis dar und kommt ja nun auch nicht so aus der Sicht des IQWiG, wenn ich die Forderungshöhe richtig verstanden habe, zur entsprechenden Evidenz. Ich denke, je weiter man sich von einem bestimmten Ausgangspunkt entfernt, desto multifaktorieller wird das geschehen und desto schwerer auch, entsprechend eben valider aufzuarbeiten. Das erklärt mir natürlich auch sofort, warum in den Fallbeispielen immer pharmakologische Beispiele genannt wurden, zum Beispiel für die HIV-Therapie, nach dem Motto: Wenn wir die entsprechenden Mittel geben, dann haben wir weniger Viruslast. - Das ist vollkommen richtig. Heilen kann man es übrigens nicht, weil das Virus wird im Körper verbleiben aufgrund von Kompartimenteffekten, aber das sei jetzt nur nebenbei bemerkt. Bei so einem relativ einfachen, also bitte relativ einfachen ... Das heißt, Sie haben hier wirklich eine Ursache, das ist ein Virus, Sie haben ein Gegenmittel, das ist das Virostatikum bzw. die Kombination aus Virostatika, und Sie haben den Effekt, dass das Virus das nicht mehr machen kann. Das ist natürlich ganz gut zu beschreiben. Aber ich denke, dass es einfach schwierig ist, das für die Runde zu machen. Aber Sie haben ja gesagt, und darauf bin ich jetzt auch sehr gespannt, dass Sie da Vorschläge noch haben, wie man das jetzt vielleicht doch besser greifen könnte.

Im Übrigen habe ich natürlich genau wie alle hier das Ziel, im Endeffekt den Behandlern vor Ort etwas an die Hand zu geben. Das wird nur mit einer entsprechenden Evidenz zu schaffen sein, wobei natürlich mich auch interessieren muss - das sehe ich jetzt wieder so ein bisschen als rechtliche Frage -: Wer beurteilt eigentlich, welche Studien gut sind und welche nicht? Ich bin da nicht so in den letzten Dingen drin, weil ich bin jetzt eigentlich kein Wissenschaftler, ich bin Praktiker, Theoretiker natürlich auch, aber eben kein Wissenschaftler. Also, ich finde es ein bisschen schwierig für mich, nachzuvollziehen, warum einige Studien einfach rausgekegelt werden nach dem Motto „taugt nicht“, andere dafür aber als gut gelten.

Immerhin ist mir doch aufgefallen, am Schluss ist es immer nur low oder moderate. Das ist natürlich nicht befriedigend. Da bin ich ganz bei Ihnen, wenn ich irgendetwas dazu beitragen kann, dass es besser wird, bin ich gerne dabei.

**Moderator Thomas Kaiser:** Vielen Dank auch noch mal für die Betonung dieses Aspekts aus Ihrer Stellungnahme.

Gibt es weitere Punkte unter „Verschiedenes“? - Das scheint nicht der Fall zu sein.

Dann möchte ich Ihnen noch mal ganz herzlich danken dafür, dass Sie, und ich fand, es hat in dieser hybriden Virtueller- und Vor-Ort-Situation sehr gut geklappt, eine so gute, konstruktive und auch zielführende Diskussion mit uns gemeinsam geführt haben, auch Herr Goedecke natürlich, der den Weg hierhin vor Ort gefunden hat.

Ihnen allen wünsche ich noch einen schönen Tag, ein schönes Wochenende.

Wir werden jetzt sowohl das, was in den Stellungnahmen stand, als auch das, was wir heute hier miteinander ausgetauscht haben, mitnehmen, berücksichtigen und dann den Rapid Report finalisieren, der dann, und das ist vielleicht auch noch mal ein wichtiger Hinweis, die Grundlage für den G-BA sein wird, sich dann damit zu beschäftigen, wie er in seinen Beratungen damit umgeht. Also, das Beratungsmandat hat der G-BA, das Beratungsmandat hat nicht das IQWiG, sondern wir schaffen jetzt eine Grundlage, um den G-BA dabei zu unterstützen.

Vielen Dank und alles Gute.

## **Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.1 Arbeitsgemeinschaft Wundheilung (AGW) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft e. V. (DDG) .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A.1.2 BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.....</b>	<b>A 13</b>
<b>A.1.3 Coloplast GmbH.....</b>	<b>A 49</b>
<b>A.1.4 Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V.....</b>	<b>A 74</b>
<b>A.1.5 Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e. V. – Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin .....</b>	<b>A 98</b>
<b>A.1.6 Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie e. V. (DGPL) .....</b>	<b>A 107</b>
<b>A.1.7 Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V. ....</b>	<b>A 110</b>
<b>A.1.8 Deutscher Wundrat e. V.....</b>	<b>A 116</b>
<b>A.1.9 Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW) .....</b>	<b>A 121</b>
<b>A.1.10 Kerecis Deutschland GmbH .....</b>	<b>A 136</b>
<b>A.2 Stellungnahmen von Privatpersonen.....</b>	<b>A 148</b>
<b>A.2.1 Schwarzkopf, Andreas.....</b>	<b>A 148</b>

## **A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A.1.1 Arbeitsgemeinschaft Wundheilung (AGW) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft e. V. (DDG)**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Erfurt-Berge, Cornelia

**Stellungnahme zum Vorläufigen Rapid Report**

**Berichtnr: A24-61**

**Titel: Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im  
Therapiegebiet Wundbehandlung**

*Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorläufigen Rapid Report“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.*

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b>	
<i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>	
Erfurt-Berge, Cornelia; PD Dr. med. habil.	
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	<b>im Namen folgender Institution / Organisation: Arbeitsgemeinschaft Wundheilung (AGW) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)</b>
<input type="checkbox"/>	<b>als Privatperson(en)</b>

***Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.***

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)**

***Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.***

Die Versorgung von Menschen mit chronischen Wunden stellt nicht nur für die Erkrankten, sondern auch für die Behandler ein medizinischer, aber auch sozialökonomisches Problem dar. Auch wenn der Markt viele therapeutische Möglichkeiten bietet, so fehlen derzeit noch klinische Studien mit ausreichender Aussagekraft und von ausreichender wissenschaftlicher Qualität hinsichtlich der Effektivität der Maßnahmen, dem Therapienutzen für den Patienten und klare Therapieempfehlungen. Die aktualisierte S3-Leitlinie der AWMF zu Lokalthherapie schwerheilender und/oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus oder chronisch venöser Insuffizienz zeigt diesen Mangel an hochwertigen Studienergebnissen bereits auf. Und auch die aktuelle Diskussion um die Erstattungsfähigkeit einzelner Wundversorgungsmaterialien zeigt den Bedarf an evidenzbasierter Versorgungsforschung auf. Die AG Wundheilung (AGW) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) begrüßt daher ausdrücklich die Bemühungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Methodik und Outcomeparameter systematisch zu hinterfragen, festzulegen und Studienkonzepte im Bereich Versorgung von Menschen mit chronischen Wunden mit wissenschaftlich belastbarem Fundament zu erarbeiten. In diesem Zusammenhang ist auch die vom G-BA geforderte Nutzenbewertung medizinisch-therapeutisch wirksamer Produkte (spezifisch hier „Sonstige Produkte zur Wundbehandlung“ - AM-RL Anlage Va Teil 3) auf der Basis valider, wissenschaftlich sorgfältig durchgeführter Studien erforderlich und sinnvoll.

Der vorliegende vorläufige Rapid Report zum Thema „Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung“ zeigt die Schwierigkeiten bei der Definition zu erwartender Studieninhalte, Messparameter und deren Umfang. Als Arbeitsgemeinschaft sind wir gerne bereit, an diesem nun angestoßenen Prozess mitzuwirken und unsere Expertise, insbesondere aus dem Bereich der Dermatologie, einzubringen. Der Rapid Report kann hierbei aktuell jedoch nur als Fundament gesehen werden für weitere Diskussionen mit allen Beteiligten und insbesondere auch Betroffenen. Gerade in der direkten Patientenversorgung gilt es, Verunsicherungen zu vermeiden hinsichtlich Erfüllung der erforderlichen Versorgungsansprüche und zielführender therapeutischer Maßnahmen. Es ist damit zu rechnen, dass belastbare Studiendaten erst in weiterer Zukunft vorliegen. Umso mehr sind die aktuellen Bemühungen seitens des IQWiG zur Schaffung einer gemeinsamen Diskussionsbasis sehr zu begrüßen.

Aus Sicht der AGW sind einzelne Aspekte im Rapid Report noch nicht ausreichend adressiert. Hierzu gehören insbesondere die oft als „seltene Ursachen chronischer Wunden“ titulierten Entitäten, denen vorrangig dermatologische Erkrankungen zugrundeliegen. Als Beispiel können immunologische Ursachen wie Pyoderma gangränosum aufgeführt werden, zu dem aktuell die ersten klinischen Studien überhaupt in Deutschland anlaufen. Neben der Wundheilung stehen gerade bei diesen Erkrankungen auch andere, mehr patientenorientierte Aspekte im Vordergrund wie Schmerzreduktion, Lebensqualität oder Krankheitskontrolle, also Rückgang der Inflammation und Reduktion der Wundfläche.

Diese patientenbezogenen Parameter spielen natürlich auch bei den typischen Vertretern chronischer Wunden wie Ulcus cruris venosum oder diabetischem Fußsyndrom eine Rolle. Hierzu können validierte Erfassungsinstrumente wie z.B. der Wound-QoL (siehe spez. Stellungnahme) genutzt werden. In Ansätzen ist dies im Report bereits erfolgt. Insbesondere zu begrüßen ist die Einbindung betroffener in die Datenerhebung als Grundlage für den Report. Spezifische Instrumente sollten allerdings noch mehr Beachtung finden.

Auch die Situation einer nicht-heilenden Wunde z.B. bei ausgeprägter Dermatosklerose bei fortgeschrittener chronisch venöser Insuffizienz sollte beachtet werden. Gerade spezialisierte Wundzentren sehen nicht selten Patienten in einer solchen Situation, in der nicht der endgültige Wundverschluss für den Patienten im Vordergrund steht, sondern die Linderung von Schmerzen, das Exsudatmanagement und die Teilhabe am Alltagsleben.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)**

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
5.1.2.2 S.11	<p><u>Anmerkung:</u> Die genannten Vertreter chronischer Wunden sind die häufigsten und sozio-ökonomisch sicher relevantesten Erkrankungen.</p> <p>Beim Ulcus cruris mixtum sollte die führende und für die Ulzeration ursächliche vaskuläre Erkrankung identifiziert werden. Wenn beide Erkrankungen (pAVK und CVI) fortgeschritten sind und beide ursächlich zur Ulzeration beitragen, sollte von einem Ulcus cruris arteriovenosum gesprochen werden. Richtig wird dies auf Seite 11 auch schon als gemischt arteriell-venöses Ulcus cruris benannt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ergänzung der Literatur um [1] Dissemond J et al. Der Begriff Ulcus cruris mixtum sollte heute nicht mehr verwendet werden. Dermatologie 2023 <a href="https://doi.org/10.1007/s00105-023-05129-2">https://doi.org/10.1007/s00105-023-05129-2</a></li> </ul>

<p>5.1.2.2 S. 10-12</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Neben den aufgeführten vaskulären oder druckbedingten Ulzerationen sollten die mit in der Literatur in bis zu 20% der Betroffenen diagnostizierten, seltenen, meist dermatologischen Ursachen chronischer Wunden besprochen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ergänzung zu sog. seltenen chronischen Wunden anhand vorhandener S1-Leitlinien z.B. AWMF, S1-Leitlinie Pyoderma gangrenosum, 2020 <a href="https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-091l_S1_Pyoderma-gangrenosum_2020-10_1.pdf">https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-091l_S1_Pyoderma-gangrenosum_2020-10_1.pdf</a> AWMF, S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Livedovaskulopathie. 2021 <a href="https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-098l_S1_Diagnostik-Therapie-Livedovaskulopathie_2021-02.pdf">https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-098l_S1_Diagnostik-Therapie-Livedovaskulopathie_2021-02.pdf</a> AWMF, S1- Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Necrobiosis lipoidica <a href="https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-096l_S1_Diagnostik-Therapie-Necrobiosis-lipoidica_2024-04.pdf">013-096l_S1 Diagnostik-Therapie-Necrobiosis-lipoidica_2024-04.pdf</a></p> <p>und weiterer Literatur, z.B. [5] Erfurt-Berge et al. Versorgungszustand von Patienten vor Zuweisung an ein universitäres Wundzentrum. Hautarzt 2021, 517-524.</p>
<p>5.1.3.2.10 Ab S. 26</p>	<p>Es ist sehr erfreulich, dass patientenrelevante Parameter wie Schmerz, Notwendigkeit einer Hospitalisierung, soziale Teilhabe und insbesondere gesundheitsbezogene Lebensqualität im Report Beachtung gefunden haben. Wie richtig festgestellt und anhand mehrerer Messinstrumente aufgezeigt, sollten hier zur Erfassung unbedingt validierte Messinstrumente herangezogen werden. Die Beispielsweise für den Bereich Lebensqualität dargestellte Fragebogen SF-36 ist zwar etabliert, jedoch nicht wundbezogen. Es verwundert etwas, dass bei der umfangreichen Recherche der validierte und gerade auch in der direkten Patientenversorgung etablierte Wound-QoL Fragebogen keine Erwähnung findet, zumal dieser auch in vielen Sprachen verfügbar und validiert ist und somit auch in internationalen Studien Anwendung finden kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Einführung des Wound-QoL Fragebogens als validiertes Instrument zur Erhebung der wundbezogenen und patientenrelevanten Lebensqualität. Die verfügbare Literatur hierzu ist umfassend. Im Literaturverzeichnis sind 2 Arbeiten [6,7] beispielhaft aufgeführt.</p>

5.1.3.2.2 S. 18	<p>Aspekte zu Situationen, in denen eine vollständige Wundheilung nicht mehr als realistisch gesehen werden kann, sollten mit beachtet werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ergänzung z.B. anhand von [8]_Dissemond et al. Wundbehandlung ohne kurative Zielsetzung. Dermatologie 2022. <a href="https://doi.org/10.1007/s00105-022-04973-y">https://doi.org/10.1007/s00105-022-04973-y</a></p>
--------------------	---

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Dissemond J et al. Der Begriff Ulcus cruris mixtum sollte heute nicht mehr verwendet werden. Dermatologie 2023 <https://doi.org/10.1007/s00105-023-05129-2>
2. AWMF, S1-Leitlinie Pyoderma gangrenosum, 2020  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-091l\\_S1\\_Pyoderma-gangrenosum\\_2020-10\\_1.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-091l_S1_Pyoderma-gangrenosum_2020-10_1.pdf)
3. AWMF, S1-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Livedovaskulopathie. 2021  
[https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-098l\\_S1\\_Diagnostik-Therapie-Livedovaskulopathie\\_2021-02.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-098l_S1_Diagnostik-Therapie-Livedovaskulopathie_2021-02.pdf)
4. AWMF, S1- Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Necrobiosis lipoidica 013-096l S1 Diagnostik-Therapie-Necrobiosis-lipoidica 2024-04.pdf
5. Erfurt-Berge et al. Versorgungszustand von Patienten vor Zuweisung an ein universitäres Wundzentrum. Hautarzt 2021, 517-524.
6. Blome C et al. The “Wound-QoL”: A short questionnaire measuring quality of life in patients with chronic wounds based on three established disease-specific instruments. Wound Repair and Regeneration. 2014 Jul;22(4):504-14
7. von Stülpnagel CC et al. Assessing the quality of life of people with chronic wounds by using the cross-culturally valid and revised wound-QoL questionnaire. Wound Repair and Regeneration. 2021 May;29(3):452-9
8. Dissemond et al. Wundbehandlung ohne kurative Zielsetzung. Dermatologie 2022. <https://doi.org/10.1007/s00105-022-04973-y>

## **A.1.2 BVMed – Bundesverband Medizintechnologie e. V.**

### **Autorinnen und Autoren**

- Pohl, Juliane

**Stellungnahme zum Vorläufigen Rapid Report**

**Berichtnr: A24-61**

**Titel: Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung**

*Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorläufigen Rapid Report“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.*

<p><b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b>  <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i></p>
<p>Pohl, Juliane   BVMed - Referat Ambulante Gesundheitsversorgung</p>
<p><b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: <b>BVMed e.V.</b></p> <p><input type="checkbox"/> als Privatperson(en)</p>

***Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.***

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)**

***Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.***

Wir begrüßen ausdrücklich, dass sich das IQWiG mit vorliegender Ausarbeitung den Anforderungen an die Evidenz von Medizinprodukten im Therapiegebiet Wundbehandlung widmet. Eine wissenschaftliche Vertiefung der Wirkweise, wie auch der Effekte der genannten Produkte ist zwingende Voraussetzung für eine sachgerechte Nutzenbewertung dieser Wundprodukte, konkret: sonstiger Produkte zur Wundbehandlung (sPzW).

Wir bedanken uns zugleich für die Möglichkeit zur Teilnahme am Stellungnahmeverfahren, die wir hiermit sehr gern nutzen.

Der IQWiG Rapid Report ist ein entscheidender Ausgangspunkt für die Bewertung von Auflagen und Produkten für die lokale Wundtherapie. Darüber hinaus ist von den Ergebnissen des Reports abhängig, ob klinische Forschung zur Wundtherapie in Deutschland weiterhin betrieben und Innovationen den Patient:innen zugänglich gemacht werden können. Der Report sollte nach unserem Verständnis einerseits eine Orientierung zur Erstellung und Auswertung klinischer Studien für die Hersteller geben und andererseits den Gemeinsamen Bundesausschuss dabei unterstützen, den therapeutischen Nutzen von Sonstigen Produkten zur Wundbehandlung zu bewerten. Dabei sollte der Stand der medizinischen Technik neben Empfehlungen zu klinischen Studien in der Wundtherapie seitens europäischer Behörden oder entsprechender Publikationen neben den Besonderheiten der lokalen Wundtherapie berücksichtigt werden. Obgleich dieser Rapid Report einige wichtige und bekannte Aspekte zur Durchführung und Bewertung von Studiendaten transparent auf Basis der Literatur dokumentiert, sind einige sehr wichtige Aspekte und Besonderheiten der Wundtherapie nicht oder nicht in ausreichendem Maß berücksichtigt bzw. bzgl. der Anforderungen unverhältnismäßig.

Im Allgemeinen wird es der interdisziplinären und multiprofessionellen Wundtherapie und -versorgung und den Betroffenen nicht gerecht, wenn für die Basisgrundlage des Reports zu klinischen Studien in der Wundtherapie neben den Literaturrecherchen eine vergleichsweise kleine Gruppe von sechs Patient:innen und einem/r externen/r Sachverständiger mitwirken. Die Entwicklung von Evidenzkriterien sollte in einem **breiten interdisziplinären und sektorübergreifenden Diskurs** erfolgen, da sonst das Risiko besteht, dass wissenschaftlich und theoretisch mögliche Methoden gefordert werden, die nicht der Versorgungsrealität entsprechen und damit nicht oder nur bedingt geeignet und möglicherweise unverhältnismäßig sind.

Viele der in der Wundversorgung tätigen Unternehmen sind europäisch oder international arbeitende Unternehmen. Es sollte vermieden werden, dass es länderspezifische Vorgaben in diesem Fall nur für Deutschland gibt, die nicht den **europäischen Vorgaben** entsprechen oder damit **kompatibel** sind. Der Heilungsverlauf in der Wundtherapie ist sehr komplex und läuft z.B. im Fall chronischer Wunden in verschiedenen aufeinander folgenden oder sich überlappenden Heilungsphasen ab, woraus sich entsprechend unterschiedliche therapeutische Maßnahmen und Ziele ergeben. Die Kontinuität in der Versorgung muss dabei über den phasengerechten Therapieverlauf sichergestellt sein. Daran sollten sich auch die Bewertungskriterien orientieren und nicht ausschließlich den Wundverschluss betrachten. Therapieziele können z.B. auch die erfolgreiche Therapie einer lokalen Infektion, die Vorbereitung

auf ein Transplantat (Meshgraft) oder die Förderung der Granulation bei einer verzögert heilenden Wunde sein. Die **medizinische Therapie kann verschiedene Therapieziele verfolgen**, wie dies im Übrigen auch aus dem Arzneimittelbereich je nach Indikation bekannt ist. Entsprechend sollten auf europäischer Ebene anerkannte Empfehlungen und Besonderheiten zu klinischen Studien in der Wundtherapie Berücksichtigung finden. Eine von den Empfehlungen abweichende Auswahl sollte möglich sein, wenn diese aus wissenschaftlichen Gründen gerechtfertigt ist. So ist z.B. bei der Prüfung antimikrobieller Wundaufgaben wegen der nur zeitlich begrenzten Anwendung dieser Produkte der komplette Wundverschluss kein geeigneter primärer Endpunkt, während andere Faktoren wie Infektionsvermeidung, Reduktion der Keimlast, der Antibiotikagaben oder des Geruches wesentlich sind (Erfurt Berge et al. 2021<sup>1</sup>). So wird in anderen europäischen Ländern der Wundverschluss zwar empfohlen, daneben aber auch andere Endpunkte akzeptiert.

Neben nationalen Leitlinien sollten somit auch Europäische Experten-/Konsensuspapiere, z.B. der EPUAP oder der EWMA, sowie die NICE Guidance (UK) zur Wundtherapie im Report berücksichtigt werden.

Einige der geforderten Kriterien sind inspiriert aus den Anforderungen an die **Bewertung von Arzneimitteln** und müssen unbedingt angepasst werden – so z.B. die Endpunkte Mortalität, Hospitalisierung oder Amputation, die alle drei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) und keine Studienendpunkte darstellen. Auch im weiteren Verlauf des Berichts erkennen wir mehrfach Parallelen aus dem Verfahren zur Bewertung für Arzneimittel (u.a. Nachweisführung der Überlegenheit, Möglichkeiten der Verblindung). Dies ist nach unserer Überzeugung nicht sachgerecht, sodass wir um entsprechende Korrekturen bitten.

Auch grundsätzlich möchten wir anmerken, dass wir eine **spezifischere Betrachtung** der Produkte und ihrer Wirkweise als notwendig erachten, um die adäquaten Rahmenbedingungen (u.a. spezifischer Zweck, Signifikanz, Anwendungsdauer, Verwendung als Teil eines komplexen Behandlungsszenarios) für den Nachweis des Nutzens dieser Produkte definieren zu können. Dies sehen wir im vorliegenden Report als nicht ausreichend berücksichtigt; die Kriterien sind teilweise inadäquat und entsprechen nicht der Anwendungsrealität.

- Dies betrifft u.a. die ausschließliche Forderung nach **verblindeten RCTs**. Bei Wundaufgaben / Sonstigen Produkten zur Wundbehandlung ist im Gegensatz zu Arzneimitteln nur in Ausnahmefällen eine Verblindung möglich, da sich Wundverbände meist optisch deutlich unterscheiden. Das vorgeschlagene Prozedere zur verblindeten Erhebung ist in der Praxis klinischer Studien nicht realisierbar.  
Zudem vermissen wir **zeitgemäße Möglichkeiten der Nutzenbewertung**, so u.a. die Nachweisführung auf Grundlage von Real World-Evidenz oder Registerdaten. Dies würde ermöglichen, dass auch ggf. eine heterogene Patient:innenkohorte betrachtet werden kann, die auch den Nutzen eines Produktes im ambulanten Versorgungsbereich widerspiegeln könnte (siehe hierzu auch EMA - Guideline on registry based studies EMA/426390/2021).

- Ein zweiter Aspekt ist die **Studiendauer**, für die generell für den Endpunkt der Wundheilung  $\geq 6$  und für den partiellen Wundverschluss  $\geq 3$  Monate gefordert werden. In Wundstudien kann die Studiendauer je nach medizinischer Fragestellung, Indikation und Intervention variieren (Lammert et al. 2024<sup>2</sup>). Die Dauer der Studie sollte dabei neben den o.g. Faktoren auch an die zu erhebenden Endpunkte angepasst sein (Diener et al. 2024<sup>3</sup>). So ist zwar eine längere Studiendauer theoretisch machbar, erhöht aber auch die Komplexität, das Risiko der Dropouts und führt zu einer deutlichen Kostensteigerung, ohne weiteren Erkenntnisgewinn.
- Grundsätzlich gilt, dass in einer klinischen Studie auch nur eine klinische Fragestellung untersucht werden soll. Einige der Anforderungen sind zwar theoretisch machbar, widersprechen aber dem Best care in der Wundtherapie.

Als ausdrücklich positiv erachten wir den Ansatz der Berücksichtigung der **Lebensqualität** in Zusammenhang mit einem partiellen Wundverschluss (Wound area reduction WAR, s. Meaume et al. 2017<sup>4</sup>) wie die Aufnahme des Kapitels „Wundinfektion“.

Im Hinblick auf die Betrachtung der Lebensqualität bzw. soziale Teilhabe möchten wir im Kontext der Ausführungen zum **Wundexsudat** jedoch anmerken, dass die direkte Konsequenz - nämlich die Behinderung der Wundheilung durch das Wundexsudat - nicht betrachtet wird. Veränderungen der Exsudation sollten jedoch nicht ausschließlich auf die soziale Komponente reduziert, sondern entsprechend auch als sekundärer Endpunkt berücksichtigt werden.

Einzelheiten zu den vorhergehenden Ausführungen können Sie den nachfolgenden Seiten entnehmen.

Grundsätzlich möchten wir zudem anmerken, dass die Ausführungen einen großen Interpretationsspielraum lassen und in ihrer Abstraktheit damit (noch) nicht geeignet sind, um eine **verbindliche Unterstützung** bei der Bewertung des Nutzens der Produkte bieten zu können. Im Umkehrschluss können die vorliegenden Ausführungen leider auch den Herstellern keine Unterstützung bieten für die adäquate Generierung von Evidenz, ergo für die erforderliche Durchführung der Studien. In der Konsequenz kann es damit nicht gelingen, die bestehenden Unsicherheiten bei der Bewertung der Produkte aufzulösen.

In vergleichbaren Verfahren wurden **präzise Anforderungen** an die Bewertung des Nutzens definiert, die somit als Handlungsleitung für Hersteller wie auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss dienen. Wir möchten anregen, dies auch im vorliegenden Verfahren derart zu handhaben und die Ausführungen entsprechend verbindlicher zu gestalten.

Auf Grundlage der vorliegenden Ausführungen kann es somit leider nur begrenzt gelingen, eine Antwort auf die anhaltenden Fragen nach einem adäquaten Beleg des Nutzens der Wundprodukte zu geben. Ohne die oben skizzierten Präzisierungen befürchten wir, dass der Nutznachweis und insbesondere die positive Bewertung eines Produkts durch den G-BA

nicht möglich ist – dass den Versicherten in der Konsequenz somit der Zugang zu sonstigen Produkten zur Wundbehandlung verwehrt bleibt.

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)**

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
Kurzfassung Methoden Übersicht zu Endpunkten (xiii)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Bericht führt aus: „<i>regelmäßig erhobenen Endpunkte</i>“.</p> <p>Chronische Wunden können in verschiedenen Wundheilungsstadien unterschiedlich therapiert werden, nicht immer kann in klinischen Studien der Wundverschluss als primärer Endpunkt erreicht werden, dies gilt insbesondere, wenn Wundprodukte nur zeitlich begrenzt oder temporär angewendet werden. Auf Basis einer systematischen Literaturrecherche konnte gezeigt werden, dass Wunden, die eine Wundflächenreduktion (partieller Wundverschluss) von <math>\geq 40\%</math> für venöse Unterschenkelulzera (VLU) und <math>\geq 50\%</math> für Diabetische Fußulzera nach Woche 4 erreichten eine signifikant höhere Chance für eine vollständige Abheilung hatten (Lammert et al. 2024<sup>2</sup>).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In begründeten Fällen können je nach Therapieziel und Zweckbestimmung auch andere Endpunkte bewertet werden.</p>
Ergebnisse - Entitäten (xiii)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Bericht führt aus: „<i>relevante Entitäten chronischer Wunden ... das diabetische Fußulkus und Ulcus cruris ... (Dekubitus)</i>“.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Mehrheit der RCTS in der Wundforschung beschränkt sich auf einen Wundtypen. Nach Diener et al. (2024<sup>3</sup>) ist die Selektion des häufigsten Wundtyps naheliegend, um ein homogenes Patientenkollektiv und homogene Ergebnisse zu erhalten. Wir bitten, dies entsprechend zu berücksichtigen.</p>

Morbidity (xiv)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Bericht führt aus:  <i>„Vollständiger Wundverschluss und Vermeidung eines Rezidivs - Heilung“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Im Fall chronischer Wunden, ist auf Grund der Multimorbidität der Patient:innen in vielen Fällen keine (Wund-) Heilung möglich. Lediglich der partielle oder vollständige Wundverschluss können erreicht werden. Als Ausnahme werden im Rapid Report „ggf. palliative Behandlungssituationen“ angegeben. Dies gilt aber auch für nur temporär angewendete Wundprodukte (Lammert et al. 2024<sup>2</sup>), wie z.B. antimikrobielle Wundverbände, die bei Wunden mit lokalen Infektionszeichen nur temporär angewendet werden, um die lokale Wundinfektion zu therapieren, die zu einer verzögerten Wundheilung führen kann. So empfiehlt die EWMA die Anwendung alternativer Endpunkte bei nicht-heilenden Wunden, wie z.B. die Wundflächenreduktion (Gottrup et al. 2010<sup>5</sup>). Wir bitten, dies entsprechend zu berücksichtigen und zu ergänzen.</p>
Morbidity (xiv)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Bericht führt aus:  <i>„Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ...spürbare Veränderung einer ... Wundeigenschaft ...“</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um Erläuterung, was mit der „Veränderung einer Wundeigenschaft“ konkret gemeint ist.</p>

<p>S. xiv/xv „Morbidi- tät“</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Bericht führt aus: <i>„Dafür kann das Erreichen des partiellen Wundverschlusses in klinischen Studien an das im zeitlichen Zusammenhang stehende Erreichen [...] gekoppelt werden.“</i></p> <p>Es bleibt unklar, was unter den Begriffen „gekoppelt“ und „Kopplung“ zu verstehen ist.</p> <p>Darüber hinaus ist der partielle Wundverschluss für sich allein ein von Wundgesellschaften anerkannter Endpunkt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um Konkretisierung des Sachverhalts der „Kopplung“ bzw. wie die damit einhergehende Vorgehensweise und die Statistik gestaltet werden sollten. (siehe zudem auch Ausführungen zu 5.1.3.2 Morbidität)</p>
<p>S. xvii „Stu- dienmerk- male“</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Bericht führt aus: <i>„Klinische Studien im Therapiegebiet chronische Wunden sollten als RCTs durchgeführt werden.“</i></p> <p>Die Nutzung von Real World Data (RWD), Kohortenstudien etc. wird nicht angesprochen. Das Potential von bspw. RWD wird vom IQWiG nicht anerkannt, insbesondere vor dem Hintergrund der Limitationen von RCT in spezifischen Kontexten.</p> <p>Auch Regelungen zum Technologietransfer sind nur unzureichend beschrieben. Es wird nicht beschrieben, ab welchem Grad der Differenzierung bzgl. der jeweiligen Wundauflagen eigene Studien vorgelegt werden müssen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um entsprechend erweiterte Betrachtungen und Konkretisierungen (im Rahmen des Technologietransfers).</p>

Kurzfas- sung Mor- bidität (xvii)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Bericht führt aus: „<i>RCTs ..., verblindet.</i>“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Auf Grund der Heterogenität der Wundprodukte ist eine Verblindung im Gegensatz zu Arzneimitteln i.d.R. nicht möglich. Wir möchten bitten, dies zu berücksichtigen. Siehe hierzu insbesondere Anmerkungen zu 5.1.4.2.</p>
Kurzfas- sung Mor- bidität (xvii)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Bericht führt aus: „<i>minimale Gesamtstudiendauer von 6 Monaten..., sollten aber 3 Monate nicht unterschreiten</i>“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Diese generelle Vorgabe der Studiendauer ist nicht zielführend, da sich die Studiendauer aus dem primären Endpunkt und der zu untersuchenden Prozedur ergibt. Daher sollten Abweichungen in wissenschaftlich zu begründenden Fällen möglich sein und akzeptiert werden können. Die Studiendauer sollte angemessen und verhältnismäßig sein. Siehe hierzu insbesondere Anmerkungen zu 5.1.4.5.</p>
Fazit (xix)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Bericht führt aus: „<i>Allein auf Basis eines Vorteils bei der Verkleinerung einer Wundfläche lässt sich in der Regel kein Nutzen begründen.</i>“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eine signifikante Reduktion der Wundfläche kann auch mit einem reduzierten Infektionsrisiko einhergehen, die Wundheilungsdauer positiv beeinflussen und bei Erreichen der entsprechenden Schwellenwerte die Prognose für die Wundheilung erhöhen. Die Berücksichtigung des partiellen Wundverschlusses sollte insbesondere für nur temporär angewendete Wundprodukte im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>

<p>Projektverlauf (S. 3)</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Bericht führt aus: „<i>ein externer Sachverständiger</i>“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir möchten anregen, dass die Interprofessionalität und Multidisziplinarität in der Wundtherapie durch Einbindung verschiedener, relevanter Fachdisziplinen besser abgebildet wird.</p>
<p>5.1.2 (S. 7ff.)</p>	<p><u>Anmerkung:</u> <b>Wundentitäten</b></p> <p>Gemäß Ausführungen sind mehrere Wundentitäten vorgesehen (DFU, VLU).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir sprechen uns dafür aus, dass die Übertragbarkeit des therapeutischen Nutzens einer Wundauflage für chronische Wunden entsprechend den Angaben aus der IFU akzeptiert wird.</p> <p>Der Fokus sollte entsprechend auf der Funktion der Wundauflage liegen (Verringerung der Keimbesiedlung, Exsudatmanagement etc.).</p>

5.1.2.3 (S. 13)	<p><b><u>Anmerkung: Leitlinien</u></b></p> <p>Conclusio aus der Zusammenfassung der Leitlinien ist, dass es kaum Standardtherapien bei der Empfehlung zur Wundbehandlung gibt. Dies spricht wiederum auch für sehr patient:innenindividuelle Wundsituationen und -behandlungen und eine hohe Komplexität bei der Versorgung.</p> <p>Auf der Folgeseite heißt es zudem:</p> <p><i>„Die einzuleitende Therapie hängt nach Angaben in den Leitlinien vom Zustand der Wunde ab, der u. a. anhand der Wundgröße und -tiefe, der Lokalisation, der Exsudatmenge, der Art des betroffenen Gewebes und der Schmerzintensität ermittelt werden soll“.</i></p> <p>Damit wird festgestellt, dass jede Wunde eine unterschiedliche Therapie erfordert. Dabei muss die Grunderkrankung der Patient:innen behandelt werden und kann Grundlage für eine nicht anschlagende Therapie der Wunde darstellen. Wie in weiteren Abschnitten ausgeführt, können auch individuelle Therapieziele für Patient:innen von Nutzen sein. Uns erschließt sich insofern nicht, aus welchen Gründen dies dann nicht auch als alleiniges Therapieziel anerkannt werden kann.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p>Wir möchten anregen, dies entsprechend bei der Definition der Erfordernisse an die Studiendesigns zu berücksichtigen.</p>
5.1.2.3 (S. 14)	<p><b><u>Anmerkung: Charakterisierung der Wunde</u></b></p> <p>Die Leitlinie differenziert nicht direkt nach Entitäten. Dieses Kriterium ist nach unserer Einschätzung auch nicht bestens geeignet zur Charakterisierung einer Wunde.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p>Zur Charakterisierung einer Wunde möchten wir entsprechend die Differenzierung anhand von Wundgröße, Tiefe, Lokalisation, Exsudatmenge, Art des betroffenen Gewebes, Schmerzintensität etc. nahelegen.</p>

5.1.3.2.1 (S. 14)	<p><b><u>Anmerkung: Vollständiger Wundverschluss und Vermeidung eines Rezidivs – Heilung</u></b></p> <p>Der Bericht führt aus: <i>„Die FDA definiert den Endpunkt vollständiger Wundverschluss bei chronischen Wunden als Reepithelisierung ohne Notwendigkeit einer Drainage oder eines Verbandes, bestätigt bei 2 aufeinanderfolgenden Studienvisiten im Abstand von 2 Wochen“.</i></p> <p>Diese Anforderung zur Dokumentation des vollständigen Wundverschlusses ist in der Praxis kaum umsetzbar. Die Versorgung betrifft i.d.R. Patient:innen, die im ambulanten Bereich betreut werden. Zum Einen ist der genaue Zeitpunkt des Wundverschlusses nur bei Mitarbeit der Patient:innen bzw. des Pflegedienstes bestimmbar, da der Wundverschluss patient:innenindividuell auftritt. Des Weiteren ist eine Wiedereinbestellung der Patient:innen genau 14 Tage danach logistisch sehr schwierig, wenn man vor allem auch das meist ältere und mit diversen Begleiterkrankungen ausgestattete Patientenkollektiv betrachtet (siehe hierzu auch Endbericht Diafu: Seidel et al. 2020<sup>6</sup>).</p> <p>Aus den genannten Gründen wird in Wundstudien der vollständige Wundverschluss mit einem zweiwöchigen Follow-up auf Nachhaltigkeit sehr selten untersucht. Die hohe Multimorbidität der Wundpatient:innen bedingt ein hohes Risiko an Drop-outs, sodass dies einen deutlichen Anstieg der Patientenzahlen, Ressourcen und Kosten verursacht, woraus sich die Frage der Verhältnismäßigkeit ergibt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um entsprechende Anpassungen.</p>
----------------------	--

5.1.3 (S. 16)	<p><b><u>Anmerkung: Übersicht und Bewertung von in Studien zu chronischen Wunden erhobenen Endpunkten</u></b></p> <p>Tabelle 2: Es gelten 11 Endpunkte als patient:innenrelevant. Es ist jedoch unklar, ob erwartet wird, dass alle diese patient:innenrelevanten Endpunkte (falls zutreffend) in einer Studie zum Nachweis des Therapienutzens erhoben werden sollen oder ob auch die erfolgreiche Erhebung nur eines dieser patient:innenrelevanten Endpunkte den Nutzen des Produkts bzw. die Verbesserung der Lebenssituation nachweisen kann (z.B. Schmerzreduktion, Reduktion einer Infektion etc., Erfurt-Berge et al. 2021<sup>1</sup>).</p> <p>Des Weiteren bleibt die Operationalisierung der genannten Endpunkte teilweise unspezifisch, sodass sich bspw. nicht erschließt, inwiefern die Faktoren soziale Interaktion, Wegstrecke, Selbstwirksamkeit o. Ä. hierfür maßgeblich sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um entsprechende Erläuterungen und Konkretisierungen.</p>
5.1.3.2 (S. 17)	<p><b><u>Anmerkung: Morbidität</u></b></p> <p>Aus den Ausführungen wird nicht ausreichend deutlich, welche Faktoren für die Bewertung des Nutzens zugrunde gelegt werden sollen: ist dies der (partielle) Wundverschluss inklusive subjektiver gesundheitsbezogener Endpunkte oder aber der Zusatznutzen im Vergleich zu einem vergleichbaren Wundprodukt? Wir gehen von Erstem aus.</p> <p>Zudem möchten wir darauf hinweisen, dass der Faktor Morbidität bzw. der positive Beitrag einer Wundversorgung hierzu in Anbetracht der spezifischen, oftmals polymorbiden Patient:innengruppe mitunter schwer definierbar sein könnte.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir sprechen uns dafür aus, dass unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung auch die Folgetherapie mit der Standardbehandlung dokumentiert wird.</p>

5.1.3.2.1 (S. 17)	<p><b><u>Anmerkung: Vollständiger Wundverschluss und Vermeidung eines Rezidivs – Heilung</u></b></p> <p>Der Bericht führt aus, dass „[dieser Endpunkt [...] somit patientenrelevant [ist] und [...] in jeder klinischen Studie in diesem Therapiegebiet erhoben werden [sollte]“.</p> <p>Wir möchten darauf aufmerksam machen, dass es eine Vielzahl an Wundaufgaben gibt, deren primäres Therapieziel (und damit die medizinische Zweckbestimmung des Medizinprodukts) mitnichten der vollständige Wundverschluss ist. Diese Produkte, für die auch das vorliegende Bewertungsverfahren relevant ist, werden vielmehr z.B. zur antimikrobiellen Intervention eingesetzt – und somit auch nur über einen kurzen Zeitraum hinweg. Nach Erreichen des Therapieziels wird entsprechend dem „Step-Down“-Prinzip diese Therapie wieder durch eine Standardwundversorgung ersetzt. Das Verlangen des Endpunktes Wundverschluss, selbst eines partiellen Wundverschlusses, ist hier nicht zielführend und eine entsprechende RCT über drei bis sechs Monate würde keinen Zusatznutzen für die Patient:innen nachweisen (Erfurt-Berge et al. 2021<sup>1</sup>).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um entsprechende Anpassungen.</p>

5.1.3.2.2 (S. 18)	<p><b>Anmerkung: Partiemer Wundverschluas - deutliche Verbesserung der Lebenssituation</b></p> <p>Das IQWiG akzeptiert unter definierten Voraussetzungen, mit einem explizit patient:innenrelevanten Parameter, einen partiellen Wundverschluas als Surrogat. Da dies bereits eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation darstellen kann, begrüßen wir dies sehr.</p> <p>Allerdings halten wir die Kopplung des Surrogatendpunkts an einen unmittelbar patient:innenrelevanten Endpunkt für herausfordernd, da damit eine starke Individualisierung der Studie notwendig wird, die aufgrund der Vielfalt der Patient:innenklientel wiederum schwer realisierbar ist.</p> <p>Die Praxisbeispiele halten wir für eher praxisfremd und teilweise für medizinisch nicht sachgerecht (u.a. Therapiesituation 3 (multiple (<math>\geq 5</math>) ulzerierende Wunden unterschiedlicher Größe durch symptomatisches metastasiertes Basalzellkarzinom) mit Endpunktrationalisierung 50% Wundflächenreduktion).</p> <p>Wir halten es zudem für positiv, dass der TILI-Score nunmehr als Instrument zur Infektionsdetektion sowie die Perpendicular-Methode akzeptiert werden; allerdings ist nicht nachvollziehbar, dass die automatisierten Messmethoden trotz Vorhandensein validierter Systeme in Zweifel gezogen werden.</p> <p>ad Responsekriterium <i>15 % der Spannweite der Skala</i>: Wir möchten darauf hinweisen, dass eine Zusatznutzenbetrachtung für sPzW gesetzlich nicht gefordert ist. Die Quantifizierung des Ausmaßes von Effektstärken mit Hilfe statistischer Kenngrößen wie z. B. Cohen's d und Hedges' g zur Verdeutlichung der praktischen klinischen Relevanz der Ergebnisse ist somit nicht notwendig. Allerdings ist in den vorzulegenden Studien die Quantifizierung des Ausmaßes von Effektstärken insofern notwendig, als dass der Nachweis benötigt wird, dass der Effekt eine prädefinierte Nicht-Unterlegenheits-Schwelle nicht überschreitet. Wir möchten nochmals anmerken, dass der partielle Wundverschluas auch von Wundorganisationen, wie z.B. der EWMA anerkannt ist.</p> <p>Im Folgenden sind drei Beispiele für Therapiesituationen sowie einer jeweils angemessenen Endpunktoperationalisierung dargestellt, die eine deutliche Verbesserung der Lebenssituation der Patient:innen in diesen Situationen nachweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beispiel 1 und 2: 75% Reduktion der Wundfläche bei UCV nach z. B. 4-8 Wochen Behandlung – meist nur knapp über 30-50%, wenn die Kompression gut durchgeführt wird</li> <li>• Beispiel 3: Es handelt sich um einen palliativen Fall mit einem Basalzellkarzinom, bei dem ein vollständiger Wundverschluas aufgrund der Krankheitsprogression und der prognostischen Gegebenheiten nicht erreicht werden kann.</li> </ul> <p>(Wong et al. 2012<sup>7</sup>, Lazareth et al. 2012<sup>8</sup>, Stücker et al. 2021<sup>9</sup>).</p>
-------------------	--

	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir möchten entsprechende Überprüfungen und Anpassungen anregen.</p>
5.1.3.2.2 (S. 20)	<p><u>Anmerkung: Anmerkungen zur Messmethode</u></p> <p>Eine weitere Ausdifferenzierung welcher Auswertungszeitpunkt als patient:innenrelevant angesehen wird, wäre an dieser Stelle hilfreich. Wenn mehrere Erhebungszeitpunkte ausgewertet werden, ist für den Studienerfolg meist nur der primäre Endpunkt entscheidend. Jeder weitere Erhebungszeitpunkt verteuert die Studie bei unklarem Einfluss auf die Nutzenbewertung. Die jeweilige Grunderkrankung, das Anschlagen der Therapie der Grunderkrankung bzw. die Adhärenz der Patient:innen bestimmen dabei die Geschwindigkeit des Wundverschlusses (Erfurt-Berge et al. 2021<sup>1</sup>).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um entsprechende Erläuterungen.</p>

5.1.3.2.3. (S.21)	<p><u>Anmerkung: Schmerz</u></p> <p>Der Endpunkt Schmerz ist patient:innenrelevant. Bei Patient:innen mit chronischen Wunden sind Schmerzen oft eine Kombination aus chronischem Schmerz und akutem Schmerz (z. B. beim Wundauflagenwechsel).</p> <p>Vorliegend wird der Faktor Schmerz auf den Verbandwechsel des Wundverbandes beschränkt. Diese Betrachtung ist nach unserer Auffassung leider eindimensional, da bei chronischen Wunden auch ein chronischer Schmerz bei Betroffenen vorliegen kann. Dieser nimmt Einfluss auf die Lebensqualität und belastet insbesondere in Vorbereitung auf den Verbandwechsel großen mentalen Stress.</p> <p>Als generische Instrumente stehen solche zur Verfügung, die auf einfachen Skalen wie einer VAS (Visuelle Analog-Skala), numerischen Rating-Skalen (NRS) oder auch Likert-Skalen basieren. Mit multidimensionalen Instrumenten können zudem verschiedene Teilaspekte des Schmerzes erfasst werden. Für die in den Studien eingesetzten Instrumente muss die Validität zuvor nachgewiesen sein.</p> <p>Als Beispiel für ein generisches Instrument zur patient:innenberichteten Messung der Schmerzintensität und der Beeinträchtigung durch Schmerz sei auf den Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) hingewiesen.</p> <p>Der BPI-SF entstammt hingegen der Krebstherapie und ist kein im Wundbereich bisher eingesetzter Score.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um entsprechende Anpassungen und Aufnahme von VAS und/oder NRS.</p>
----------------------	---

5.1.3.2.3 (S 22)	<p><b><u>Anmerkung: Erhebungszeitpunkte</u></b></p> <p>Die Erhebungszeitpunkte und -instrumente sind nicht praxisnah und operationalisierbar.</p> <p>Patient:innentagebücher zur Schmerzdokumentation im Bereich der Wundversorgung erscheinen zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Wundauflage zweifelhaft zielführend zu sein. Für die begleitende Evaluation einer Schmerzmedikation ist dies durchaus etabliert: <a href="https://www.nhsfife.org/media/avwdkdr/pain-diary.pdf">https://www.nhsfife.org/media/avwdkdr/pain-diary.pdf</a>. Eine vollständige Dokumentation über verschiedene Versorgungsbereiche hinweg bei multimorbiden Patient:innen stellt sicher weitere Herausforderungen dar und ist deutlich unpraktikabel.</p> <p>Das erwähnte Instrument zur Schmerzerfassung in der Krebstherapie (Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)) ist bisher in der Wundtherapie nicht gebräuchlich. Auch die Detailtiefe und Frequenz dieser Form der Schmerzerfassung sind so bisher in der Wundtherapie nicht üblich.</p> <p>In der Wundversorgung sollte Schmerzen vorher, dazwischen und nachher erfasst und dokumentiert werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um entsprechende Anpassungen.</p>
5.1.3.2.4 (S. 22)	<p><b><u>Anmerkung: „Hospitalisierung“</u></b></p> <p>Die Hospitalisierung ist kein klinischer Endpunkt. In der Wundtherapie kann aufgrund der Multimorbidität der Patient:innen eine Hospitalisierung erforderlich sein, ohne dass diese in direktem Zusammenhang mit dem Heilungsverlauf der Wunde steht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um entsprechende Anpassung.</p>

5.1.3.2.5 (S. 22)	<p><u>Anmerkung: „Amputation“</u></p> <p>Die Amputation ist kein klinischer Endpunkt. Wenn die Amputation betrachtet wird, sollten auch die Schweregrade der Amputation differenziert gesehen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um entsprechende Anpassung.</p>
5.1.3.2.6 (S. 23)	<p><u>Anmerkung: „Wundinfektion“</u></p> <p>Wir begrüßen sehr, dass sich der vorliegende Rapid Report dem Thema Wundinfektion zuwendet.</p> <p>Wir möchten insofern darauf hinweisen, dass klinische Infektionszeichen z.B. im IWII Consensus document (International Wound Infection Institute 2022<sup>10</sup>) aufgelistet und in der Wundtherapie und im klinischen Alltag anerkannte Parameter zur Beurteilung von Wunden mit dem Risiko oder Anzeichen einer lokalen Infektion und deren Heilungsverlauf sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um entsprechende Anpassung.</p>

5.1.3.2.7 (S, 24)	<p><u>Anmerkung: Débridement und Wundauflagenwechsel</u></p> <p>Dass Verbandwechsel sehr häufig mit Schmerzen verbunden sind, ist wissenschaftlich gut untersucht und auch durch Patient:innenbefragungen bestätigt (Price, 2008<sup>11</sup>). Es gibt zum Schmerzmanagement bei Wunden allgemein und besonders beim Verbandwechsel umfangreiche Leitlinien und Empfehlungen (Admassie 2022<sup>12</sup>; MacLean, Haesler 2022<sup>13</sup>, Demirci et al. 2024<sup>14</sup>, Woo 2008<sup>15</sup>). Besonders die Verbandwechsel bei Verbrennungswunden stellen dabei für Patient:innen eine Herausforderung dar, mental als auch bei den Schmerzen (Shiferaw et al. 2022<sup>16</sup>).</p> <p>Eine deutliche Reduktion der Verbandwechsel ist somit für Patient:innen eine erhebliche Erleichterung und sollte als patient:innenrelevanter Endpunkt anerkannt werden. Die Anmerkung, dass „[wissenschaftliche Belege, <i>dass Patientinnen und Patienten unabhängig von der Wundentität bei häufigeren Debridements unter adäquater Schmerztherapie regelhaft vermehrt Schmerz verspüren, fehlen [...]</i>“ ist nach unserem Verständnis nicht zutreffend.</p> <p>Es erscheint zudem zweifelhaft, dass eine geringere Anzahl an ärztlich durchzuführenden Prozeduren keine Verbesserung für die Patient:innen darstellen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten entsprechend um nochmalige Überprüfung und entsprechende Anpassungen.</p>
-------------------	---

<p>5.1.3.2.8 (S. 24)</p>	<p><b><u>Anmerkung: Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens und der sozialen Teilhabe</u></b></p> <p>Der Bericht führt aus: <i>„Ziele zur sozialen Teilhabe oder zu Aktivitäten des täglichen Lebens sind schwer übergreifend für alle Patientinnen und Patienten zu definieren. Daher kann es sinnvoll sein, für jede Patientin und jeden Patienten individuelle Ziele zu vereinbaren.“</i></p> <p>Wir möchten darauf hinweisen, dass es in der Praxis nicht operationalisierbar ist, individuelle Ziele für jede:n Patient:in festzulegen und diese nachzuhalten. Zudem bleibt unerklärt, wie individuelle Ziele mit Hinblick auf die vorgesehene Maßgabe der doppelten Verblindung umsetzbar wären.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p>Wir bitten um Berücksichtigung der relativen Relevanz des Wundverschlusses für den Zugewinn an sozialer Interaktion – und entsprechend um die Berücksichtigung dieses Wechselspiels zwischen primären und sekundären Endpunkten.</p>
<p>5.1.3.2.6. (S.25)</p>	<p><b><u>Anmerkung: Nachbeobachtung</u></b></p> <p>Der Bericht führt aus: <i>„Falls keine validierten Instrumente zur Messung der Endpunkte Aktivitäten des täglichen Lebens und soziale Teilhabe anhand von individualisierten Zielen zur Verfügung stehen, kann GAS hierbei eine Möglichkeit zur Erhebung und Auswertung dieser Endpunkte sein [89,90].“</i></p> <p>Die Erfassung individueller Endpunkte im Kontext des Parameters „Aktivitäten des täglichen Lebens“ gestaltet sich in der praktischen Umsetzung als schwierig, da die erhobenen Informationen stark subjektiv geprägt und oftmals äußerst umfangreich sind. Dies kann dazu führen, dass der Studienrahmen inhaltlich und methodisch überlastet wird.</p> <p><b><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></b></p> <p>Wir bitten um nochmalige Überprüfung und entsprechende Anpassungen.</p>

5.1.3.2.10 (S. 26f)	<p><u>Anmerkung: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“</u></p> <p>Im Bereich der Wundtherapie wird insbesondere der WoundQoL als Erhebungsinstrument genutzt. Der Wound-QoL-17 wurde auf Grundlage dreier validierter Instrumente zur Lebensqualität bei chronischen Wunden entwickelt: dem Freiburger Lebensqualitätsassessment für chronische Wunden (FLQA-w), dem Cardiff Wound Impact Schedule in deutscher Version (CWIS,) und dem Würzburger Wundscore (WWS). Die Entwicklung und erste Validierung des Wound-QoL-17 wurde in (Augustin/Blome 2014<sup>17</sup>) publiziert. Weitere psychometrische Evaluationen wurden veröffentlicht. Bekannt sind weitere veröffentlichte Validierungen in wenigstens neun Sprachen. Das Instrument ist auch gegen den SF-36 validiert. Auch aufgrund der hohen Praxisrelevanz ist nicht nachvollziehbar, warum der Wound-WoL keine Berücksichtigung findet.</p> <p>Unabhängig davon ist der SF36 zu lang und nutzt zu viele Parameter, die die Analyse erschweren.</p> <p>Es verwundert auch, dass der EQ-5D nicht neben dem SF-36 genannt wurde. Eine einfache Durchsicht auf PubMed unter Prüfung, wie häufig der EQ-5D bei Studien zu Wunden als Instrument der Messung der Lebensqualität eingesetzt wurde, finden sich ähnliche Häufigkeiten, wie beim SF-36. Üblicherweise wird nur einer der Tests eingesetzt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um entsprechende Berücksichtigung und um Würdigung des Wound-QoL-17.</p> <p>Aus dem Text des Rapid Report geht zudem hervor, dass eine hinreichende Patient:inneneinbindung in der Entwicklung eine Voraussetzung für eine adäquate Validierung sei. Es bleibt unklar, was unter dieser grundsätzlich begrüßenswerten Patient:inneneinbindung genau zu verstehen ist. Eine Erläuterung wäre entsprechend begrüßenswert.</p>
5.1.3.3. (S. 28/29)	<p><u>Anmerkung: <b>Kombinierte Endpunkte im Therapiegebiet chronische Wunden</b></u></p> <p>Kombinierte Endpunkte müssen patient:innenrelevant sein (siehe Tabelle 2). Dies ist z. B. bei dem oben genannten PUSH-Score nicht der Fall, da hier keine der Komponenten unmittelbar patient:innenrelevant ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um Anpassung in Anbetracht der relativen Wichtigkeit, insbesondere um die Bewertung der Erreichung primärer Endpunkte im Wechselspiel mit sekundären Endpunkten.</p>

5.1.3.4 (s. 29)	<p><b><u>Anmerkung: Geeignete Analysen</u></b></p> <p>Es gibt im Therapiegebiet chronische Wunden mehrere indikationsspezifische Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In diesem Zusammenhang sollte auch der Wound-QoL erwähnt werden.</p> <p>Gefordert wird die Auswertung nach dem ITT-Prinzip. Die Auswertungsform „per protocol“ wird nicht berücksichtigt. Es ist mittlerweile aber Standard, dass nach ITT und „per protocol“ ausgewertet wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um Ergänzung des Wound-QoL sowie außerdem um Ergänzung der Auswertung „per protocol“.</p>
5.1.3.4 (S. 29)	<p><b><u>Anmerkung: Geeignete Analysen</u></b></p> <p>Im Bereich der statistischen Analyse (5.1.3.4) wird praktisch ausschließlich auf ITT abgestellt; PP-Analysen spielen hingegen keine Rolle. Bei erwartbar hohen Drop-out-Raten und problematischem Ersatz fehlender Werte (eigentlich nur Auffüllmethode mit letztem gemessenem Wert vorstellbar) ist in der Konsequenz eine erschwerte Situation zu erwarten.</p> <p>„Per Protokoll“ in klinischen Studien bezieht sich auf die Analyse von Daten, die nur die Teilnehmenden einbezieht, die das Studienprotokoll genau befolgt haben, ohne wesentliche Abweichungen. Diese Methode dient dazu, die Wirksamkeit und Sicherheit des Tests in einer kontrollierten, idealen Situation zu beurteilen, indem nur die Teilnehmenden berücksichtigt werden, die den festgelegten Studienablauf vollständig eingehalten haben.</p> <p>Zudem möchten wir anregen, entsprechende Studiendesigns vorzusehen, die die Identifikation responsiver Patient:innen ermöglichen, um diese dann weiter zu verfolgen. Im Gesamtkollektiv kann man so die tatsächlichen Responder identifizieren. In der Tumorthherapie versucht man, dies durch entsprechende Marker zu gewährleisten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir möchten anregen, dass auch PP-Analysen vorgesehen werden können.</p>

5.1.4.1 (S. 29f)	<p><b>Anmerkung: „Zentrale Merkmale zur Studiendurchführung ...“</b></p> <p>Als versorgungsnahе Studien sollten ergänzend zu RCTs auch Register- oder Real-Life-Studien berücksichtigt werden, z.B. um die Breite der Versorgungsrealität und Patient:innen, verschiedene Entitäten sowie die ambulante Versorgungssituation abzubilden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir möchten anregen, dies entsprechend zu berücksichtigen.</p>
5.1.4.1 (S. 29/30)	<p><b>Anmerkung: Randomisierung</b></p> <p>Der Wunsch nach Stratifizierung und Doppelverblindung ist in diesem Anwendungsgebiet praktisch kaum umsetzbar, "Verblindungsvorschläge" an Patient:innen sind tatsächlich nicht praktikabel (s. hierzu auch Anmerkungen zu 5.1.4.2).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir möchten anregen, auch die Untersucherblindung zu akzeptieren (Notwendigkeit Bewertungskomitee).</p>

5.1.4.2 (S. 31)	<p><b>Anmerkung: Verblindung</b></p> <p>Die Vorschläge zu einer „adäquaten Verblindung“ des Studienpersonals und der Patient:innen sind sehr komplex, unverhältnismäßig und im Alltag einer klinischen Studie praktisch nicht realisierbar.</p> <p>Während die Verblindung bei pharmakologischen Studien durch die Einnahme von gleichartigen Placebos einfacher möglich ist, setzt eine Verblindung bei Medizinprodukten wie z. B. Wundauflagen voraus, dass diese rein optisch nicht zu unterscheiden sind. Dies ist nur in seltenen Fällen gegeben. Wundverbände haben unterschiedliche Beschaffenheiten/Farben/Formen etc. und unterscheiden sich optisch meist deutlich. Die einfache Verblindung der Patient:innen könnte zwar durch eine zusätzliche Abdeckung der Wundauflage erreicht werden, wobei diese aber einen zusätzlichen Effekt auf die Produkteigenschaften (z. B. Aufnahme von Exsudat durch zusätzlichen Druck) entfalten und das Ergebnis verfälschen kann (Kröger et al. 2012<sup>20</sup>). Sowohl die Nutzung eines Sekundärverbandes, als auch die Verwendung eines Sichtschutzes für die Patient:innen beim Wundauflagenwechsel sind somit untauglich und schwerlich realisierbar – und im Übrigen auch keine gängige Studienpraxis. Für die Patient:innen selbst kann eine Verblindung ebenfalls problematisch sein, insbesondere weil die Wahrnehmung von Schmerz, Komfort oder Heilungsverlauf unweigerlich von den Eigenschaften des angewendeten Produkts beeinflusst wird. Eine Verblindung könnte dazu führen, dass patient:innenrelevante Endpunkte wie Lebensqualität oder Schmerzmanagement verfälscht beurteilt werden. Ferner können Patient:innen in häuslicher Umgebung ihren Verband öffnen und die Wundauflage inspizieren.</p> <p>Auch die Ausführungen zur Verblindung des Studienpersonals und von Endpunkterheber:innen sind aufgrund unterschiedlicher Anwendung der Medizinprodukte in der Praxis nicht umsetzbar bzw. unverhältnismäßig. Zudem möchten wir anmerken, dass die Versorgung der Patient:innen i.d.R. in der Häuslichkeit stattfindet. Die Koordination von zwei oder mehreren Personen zum Verbandwechsel mehrmals in der Woche in der Häuslichkeit (Pflegedienst und Studienvisite) könnte sich als nicht vermittelbar darstellen.</p> <p>Aus den Ausführungen zur Verblindung des Studienpersonals erschließt sich zudem nicht ausreichend, welche Personen als „anderes qualifiziertes Personal“ verstanden werden können.</p> <p>Wohl wissend, dass grundsätzlich eine Verzerrung von Studienergebnissen durch optimalerweise doppelt verblindete Studien möglichst zu vermeiden ist, fordert die Verfahrensordnung (vgl. § 40 des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für die Aufnahme von Medizinprodukten in die Anlage V der Arzneimit-</p>
-----------------	---

	<p>telrichtlinie (AM-RL) Studien von höchstmöglicher Evidenz. Je nach Einsatzgebiet der Medizinprodukte werden dort u.a. auch epidemiologische Studien, Fallberichte und Literaturdaten und retrospektive gesundheitsbezogene Datensammlungen über die Leistungsfähigkeit und Sicherheit herangezogen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um entsprechende Anpassungen bzw. Präzisierungen unter Berücksichtigung der Verhältnismäßigkeit der Studienanforderungen.</p> <p>So könnten bspw. alternative Ansätze entwickelt werden, die die Objektivität der Studienergebnisse gewährleisten, ohne die Praktikabilität und Qualität der Behandlung zu beeinträchtigen. Dies könnte beispielsweise durch unabhängige Gutachter, standardisierte Beurteilungskriterien oder die Kombination objektiver und subjektiver Endpunkte erfolgen.</p>
5.1.4.3 (S. 33)	<p><u>Anmerkung: Patientenpopulation</u></p> <p>Patient:innen, die an Pathologien wie chronischen Wunden, Geschwüren usw. leiden, haben oft auch andere systemische chronische Krankheiten, und die Heilung der Wunden hängt von mehreren Aspekten ab. Begleitende Behandlungen können ebenfalls den Heilungsprozess der Wunden beeinflussen. Entsprechende individuelle Faktoren (s. u.a. Leitlinien) erschweren die optimale Stratifizierung.</p> <p>Je mehr Stratifizierung und Subgruppenanalysen desto mehr Patient:innen müssen eingeschlossen werden, insbesondere wenn ein Transfer der Daten auf andere Populationen nicht möglich ist. In Anbetracht der Prävalenz der chronischen Wunden sind die Möglichkeiten der Umsetzung somit limitiert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Diese Komplexität sollte im Bericht näher erläutert und bei der Bewertung der Wundaufgaben berücksichtigt werden.</p>

5.1.4.5 (S. 34)	<p><u>Anmerkung: Studiendauer</u></p> <p>Sie führen hier aus, dass auch patient:innenrelevante Endpunkte – hier: partieller Wundverschluss - vorliegen können, die eine kürzere Studiendauer nahelegen. Dabei sollte die Studiendauer aber drei Monate nicht unterschreiten. Wir halten diese Ausführungen für missverständlich zu den vorhergehenden Ausführungen.</p> <p>Auch die angeführte Nachbeobachtungsphase ist nur unzureichend spezifiziert. Erwartbar wird in einer klinischen Situation möglicherweise ein Hall-Thornton-Effekt auftreten. Wenn die Nachbeobachtungsphase etwa durch eine telemedizinische Sprechstunde unter Einbindung der behandelnden Ärzte stattfindet, kann dies Kosten reduzieren. Uns erschließt sich nicht, aus welchen Gründen dies in einer Studie umgesetzt werden soll. Das BfArM hat z.B. Compassionate Use-Programme implementiert, die eine komplexitäts- und aufwandsreduzierte Umsetzung erlauben.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir möchten eine Anpassung anregen, derzufolge die minimale Gesamtstudiendauer grundsätzlich drei Monate beträgt. In begründeten Fällen und bei entsprechender Fragestellung, medizinischem Therapieziel sollten auch kürzere Studiendauern (&lt; 3 Monate) möglich sein.</p>
--------------------	---

<p>5.1.4.6 (S. 35)</p>	<p><b><u>Anmerkung: Übertragbarkeit von Studienergebnissen zwischen Wundentitäten bzw. Interventionen</u></b></p> <p>Im Rapid-Report werden allein vier chronische Wundentitäten beschrieben, von weiteren chronischen Wundentitäten ist die Rede (Kapitel 5.1.2.2, S. 10-13). Des Weiteren werden zum Nachweis des klinischen Nutzens von Wundauflagen klinische Studien nach Pharmakriterien verlangt (RCT, Verblindung, Überlegenheitsstudie etc., Real World Evidence wird nicht akzeptiert).</p> <p>Der Unterschied ist jedoch, dass die Indikation bei Medikamenten meist auf die Behandlung einer bestimmten Patient:innenpopulation beschränkt ist und so der gezielte Nachweis einer Überlegenheit der neuen medikamentösen Therapie zu der derzeit gültigen Standardtherapie erbracht werden kann. Dies ist bei Medizinprodukten in der Wundversorgung nicht der Fall. Die Komplexität ist deutlich höher (vgl. individuelles Therapieziel, Behandlung der Grunderkrankung, ambulante Versorgung etc.) und ein einheitliches Studiendesign über alle Indikationen und Wundtypen ist, wie im Rapid Report beschrieben, nur mit Einschränkungen möglich (5.1.4.3., S. 33-34) und muss reichlich überlegt werden. Dies hat zur Konsequenz, dass selbst wenn in eine solche klinische Studie investiert wird, ein Erfolg der Studie, nicht unbedingt zu einer Kostenerstattung für alle chronischen Wundentitäten führt, wenn für jede Wundentität pro Wundaufgabe eine RCT im ambulanten Bereich verlangt wird. Kennzeichen verschiedener Entitäten chronischer Wunden ist eine anhaltende Entzündung und verzögerte Abheilung (Lazaro et al. 2016<sup>18</sup>; Meloni et al. 2024<sup>19</sup>). Während die Begleittherapie (z.B. Druckentlastung oder Kompressionstherapie) je nach der zugrundeliegenden Grunderkrankung variieren kann, kann die lokale Wundtherapie gleich sein und das gleiche medizinische Therapieziel verfolgen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um Reevaluation sowie entsprechende Korrekturen.</p>
<p>5.1.4.6 (S. 36)</p>	<p><b><u>Anmerkung:</u></b></p> <p>Im Bericht ist die Rede von „hinreichend große[n] und konsistente[n] Effekte[n] über mehrere Endpunkte hinweg“</p> <p>Es erschließt sich nicht, was konkret mit den Forderungen „hinreichend groß“ und „konsistent“ gemeint ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten entsprechend um Erläuterung.</p>

5.2 (S. 36)	<p><b><u>Anmerkung: Surrogatvalidierungsstudien zum Endpunkt partieller Wundverschluss</u></b></p> <p>Das Vorgehen zur Validierung des partiellen Wundverschlusses als Surrogat wurde im Rapid Report so gestaltet, dass es für das Themengebiet „Wundtherapie“ praktisch nicht umsetzbar ist. Schon im Arzneimittelbereich ist es nur in ganz wenigen Ausnahmefällen zu entsprechenden Validierungen gekommen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten entsprechend um Öffnung.</p>
5.2.3.4 (S. 42)	<p><b><u>Anmerkung: „Konkretes Vorgehen zur Validierung des parteillen Wundverschlusses als Surrogat“</u></b></p> <p>Wie bereits ausgeführt, ist die hier geforderte Surrogatvalidierungsstudie nach IQWiG Rapid Report A10-05 für klinische Studien in der Wundtherapie und die Gruppe der sPzW (Medizinprodukte) aus diversen Gründen nicht realisierbar und in keiner Weise verhältnismäßig.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir bitten um Reevaluation und entsprechende Anpassung.</p>

Allgemeine Hinweise	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Es wird im Report einige Male auf Methodenbewertungsverfahren oder auch Arzneimittel-Nutzenbewertungsverfahren (Beispiele: „Vakuumwundversiegelung“, „hyperbare Sauerstofftherapie“, „Kaltplasma“, „Potenzialbewertung“, „Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Birkenrindenextrakt“, „Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB“) innerhalb des Therapiegebiets Wundbehandlung hingewiesen, die anderen gesetzlichen Regelungen und regulatorischen Anforderungen unterliegen.</p> <p>Die Erstattung für sonstige Produkte zur Wundbehandlung (sPzW) wird hingegen über die Anlage V geregelt wird. Daher müssen vergleichbare Kriterien des „ausreichenden“ therapeutischen Nutzens herangezogen werden, wie sie in der Anlage V der AM-RL Anwendung für Wundspüllösungen, oder Läusemittel etc. Anwendung finden. Für sPzW sollten Verfahrensabläufe von Nutzenbewertungen aus Gründen der Gleichbehandlung analog zu den verordnungsfähigen Medizinprodukten, die in der Anlage V der Arzneimittel-Richtlinie gelistet sind, angewendet werden. Verfahren aus anderen Bereichen wie z. B. der Arzneimittel (Darstellung des Zusatznutzens, „AMNOG“) oder Methodenbewertungsverfahren gem. § 137 SGB V sind <b>nicht</b> im Bereich der sPzW als Vergleichsmaßstab heranzuziehen. Hier bedarf es einer neuen Herangehensweise eines Nutzenbewertungsverfahrens.</p> <p>Der Bericht führt außerdem aus, dass <i>„[sonstige] Produkte zur Wundbehandlung (sPzW) [...] 1 von 3 2019 gesetzlich festgelegten Gruppen von Produkten [sind], die zur Wundbehandlung eingesetzt werden.“</i> (Seite 1, Hintergründe)</p> <p>Wir möchten anmerken, dass die Gruppeneinteilung nicht gesetzlich festgelegt, sondern durch den G-BA vorgenommen wurde. Insbesondere das vom G-BA herangezogene Ausschlusskriterium für die Verbandmitteleigenschaft, dass antimikrobielle Stoffe wie Silber keinen direkten Wundkontakt haben dürfen oder dass Silber nicht in die Wunde abgegeben werden darf, findet weder im Wortlaut von § 31 Abs. 1a Satz 2 SGB V noch in der Gesetzesbegründung des Regierungsentwurfs zum HHVG (BT-Drucks. 18/10186) eine Stütze. Auch ist kein sachlicher Grund für die Aufstellung des Ausschlusskriteriums im Rahmen der untergesetzlichen Konkretisierung durch den G-BA ersichtlich.</p>
---------------------	--

## Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

### Literatur zur BVMed-Stellungnahme

<sup>1</sup> C. Erfurt-Berge, K.C. Münter, V. Gerber et al.: *Stellenwert klinischer Studien in der Wundversorgung: Eine Stellungnahme der Initiative Chronische Wunden (ICW) e.V.. WUNDmanagement* 2021; 15(6):286-291.

<sup>2</sup> A. Lammert, S. Kiehlmeier, J. Dissemond et al.: *Percentage area reduction as surrogate for complete healing of hard-to-heal wounds: a review of clinical trials*. In: *J Wound Care* 2024; 33(10):2-18.

<sup>3</sup> H. Diener, T. Eberlein, K.-C. Münter et al.: *Konzeption einer klinischen Studie zum Nachweis des therapeutischen Nutzens eines sonstigen Produktes zur Wundbehandlung*. In: *MMW Fortschritte der Medizin* 2024; 166(S5):17-26.

<sup>4</sup> S. Meaume, A. Domp Martin, C. Lok et al.: *Challenge Study Group. Quality of life in patients with leg ulcers: results from CHALLENGE, a double-blind randomised controlled trial*. In: *J Wound Care* 2017; 26(7):368-379.

<sup>5</sup> F. Gottrup, J. Apelqvist, P. Price et al.: *Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in Wound management*. In: *J Wound Care* 2010; 19(6):237-268.

<sup>6</sup> D. Seidel et al.: *Negative pressure wound therapy compared with standard moist wound care on diabetic foot ulcers in real-life clinical practice: results of the German DiaFu-RCT*. In: *BMJ Open*. 2020 Mar 24;10(3):e026345.

DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026345. PMID: 32209619; PMCID: PMC7202734.

<sup>7</sup> IK Wong, A. Andriessen, HE Charles, D. Thompson, DT Lee, WK So, M. Abel: *M.J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jan;26(1):102-10.

<sup>8</sup> I. Lazareth: *Odyssey*. In: *J Wound Care* 2012, Nov;21(11):553-4, 556, 558.

<sup>9</sup> M. Stücker *J Wound Care* . 2021 May 2;30(5):400-412.) *Int Wound J* . 2022 Sep;19 Suppl 1(Suppl 1):22-38. doi: 10.1111/iwj.13913.

*A randomised, open-label, parallel-group, multicentre, comparative study to compare the efficacy and safety of Exufiber® with Aquacel® Extra™ dressings in exuding venous and mixed aetiology leg ulcers.*

<sup>10</sup> International Wound Infection Institute (IWII): *Wound Infection in Clinical Practice*. In: *Wounds International*. 2022(2).

<sup>11</sup> PE Price, H. Fagervik-Morton, EJ Mudge, H. Beele, JC Ruiz, TH Nystrøm, C. Lindholm, S. Maume, B. Melby-Østergaard, Y. Peter, M. Romanelli, S. Seppanen, TE Serena, G. Sibbald, JV Soriano, W. White, U. Wollina, KY Woo, C. White, KG Harding: *Dressing-related pain in patients with chronic wounds: an international patient perspective*. In: *Int Wound J* 2008;5:159–171.

<sup>12</sup> B. M. Admassie, Y.A. Ferede; B. A. Tegegne; G. F. Lema; B. A. Admass: *Wound-related procedural pain management in a resource limited setting: Systematic review*. In: *IJS Open* 47():p 100549, October 2022.

DOI: 10.1016/j.ijso.2022.100549

<sup>13</sup> S. MacLean, E. Haesler: *Topical anaesthesia for treating pain in chronic wounds: a WHAM evidence summary*. In: *Wound Practice and Research* 2022; 30(4):246-248.

<sup>14</sup> H. Demirci, T. Lachkar, W.X.I. Fleur, E.Z. Barsom, A.M. Eskes, M.P. Schijven: *The effect of virtual reality therapy on pain and anxiety during wound care in adults: A systematic review*. In: *Heliyon*, Volume 10, Issue 24, 2024.

<sup>15</sup> KY Woo, K. Harding, P. Price, RG Sibbald: *Minimising wound-related pain at dressing change: evidence-informed practice*. In: *Int Wound J* 2008; 5:144–157.

<sup>16</sup> A. Shiferaw, S. Mola, A. Gashaw, A. Sintayehu: *Evidence-based practical guideline for procedural pain management and sedation for burn pediatrics patients undergoing wound care procedures*. In: *Annals of Medicine & Surgery* 83(): November 2022.

DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104756

<sup>17</sup> M. Augustin, Blome et. al.: *Wound-QoL" Fragebogen zur Lebensqualität bei chronischen Wunden*, 2014.

<sup>18</sup> JL Lazaro, V. Izzo, S. Meaume et al.: *Elevated levels of matrix metalloproteinases and chronic wound healing: an updated review of clinical evidence*. In: *J Wound Care* 2016; (25(5):277-287.

<sup>19</sup> M. Meloni, H. Colboc, D.G. Armstrong et al.: *TLC-NOSF dressings as a first-line local treatment of chronic wounds: a systematic review of clinical evidence*. In: *J Wound Care* 2024; 33(10):756-770.

<sup>20</sup> K. Kröger\*, B. Assenheimer, A. Bültemann, V. Gerber, H. D. Hoppe, A. Schwarzkopf; *Wundversorgung auf dem Niveau einer S3-Leitlinie– Und was nun?*; *Wund Management* 06/2012 S. 252-254).

### **A.1.3 Coloplast GmbH**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Weidenauer, Stefan

## Stellungnahme zum Vorläufigen Rapid Report

**Berichtnr: A24-61**

**Titel: Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung**

*Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigelegten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorläufigen Rapid Report“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.*

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b>	
<i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>	
Weidenauer, Stefan	
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	<b>im Namen folgender Institution / Organisation:</b>
	<b>Coloplast GmbH</b>
	<b>Am Neumarkt 42</b>
	<b>22041 Hamburg</b>
<input type="checkbox"/>	<b>als Privatperson(en)</b>

**Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.**

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)**

***Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.***

Im Nachfolgenden setzen wir uns inhaltlich mit den von Ihnen vorgenommenen Bewertungen zur Studiendurchführung und -ausgestaltung, insbesondere zu den zu erhebenden Endpunkten und weiteren Punkten bei der Studiengestaltung, auseinander.

Bezüglich unsererseits bestehender rechtlicher Bedenken zu einzelnen Aspekten des Rapid Reports verweisen wir auf die hier beigefügte Anlage, die von der von uns beauftragten Kanzlei CMS Hasche Sigle verfasst wurde.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)**

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
---	---

Xiv/xv - Morbidity	<p><u>Anmerkung:</u> Sie führen im Rahmen der Morbidity zum partiellen Wundverschluss aus:</p> <p><i>„Dafür kann das Erreichen des partiellen Wundverschlusses in klinischen Studien an das im zeitlichen Zusammenhang stehende Erreichen einer Verbesserung in mindestens 1 unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt <b>gekoppelt</b> werden. (...) Des Weiteren fließen bei einer <b>Kopplung</b> des partiellen Wundverschlusses an die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Aktivitäten des täglichen Lebens auch potenziell belastende Eigenschaften der Wundversorgung ein wie beispielsweise die Anzahl der Verbandswechsel.“</i> (Hervorhebungen durch Verfasser)</p> <p>Es bleibt unklar, was mit den Begriffen „gekoppelt“ und „Kopplung“ konkret ausgesagt werden soll.</p> <p>Anzumerken ist zunächst, dass es einen durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerten Konsens in den einschlägigen Fachkreisen gibt, dass der partielle Wundverschluss für sich allein einen anerkannten Endpunkt darstellt. Chronische Wunden können in verschiedenen Wundheilungsstadien unterschiedlich therapiert werden, weshalb der vollständige Wundverschluss in klinischen Prüfungen nicht immer als primärer Endpunkt erreicht werden kann. Dies gilt insbesondere, wenn Wundprodukte nur zeitlich begrenzt oder temporär angewendet werden. Auf Basis einer systematischen Literaturrecherche konnte gezeigt werden, dass Wunden, die eine Wundflächenreduktion (partieller Wundverschluss) von <math>\geq 40\%</math> für venöse Unterschenkelulzera (VLU) und <math>\geq 50\%</math> für Diabetische Fußulzera nach Woche 4 erreichten, eine signifikant höhere Chance für eine vollständige Abheilung hatten (<sup>1</sup>Lammert et al. 2024).</p> <p>Hinzu kommt, dass eine signifikante Reduktion der Wundfläche auch mit einem reduzierten Infektionsrisiko einhergehen und die Wundheilungsdauer positiv beeinflussen kann und bei Erreichen der entsprechenden Schwellenwerte die Prognose für die Wundheilung verbessert wird (<sup>2</sup>Erfurt-Berge C, Bültmann A, Gerber V, Motzkus M, Münter KC, Dissemmond J. Stellenwert klinischer Studien in der Wundversorgung: Eine Stellungnahme der Initiative Chronische Wunden (ICW) e. V. Wundmanagement 2021; 15: 286-291). Daher muss – in Übereinstimmung mit dem untermauerten Konsens der einschlägigen Fachkreise – auch der partielle Wundverschluss als Endpunkt berücksichtigt werden, insbesondere für Konstellationen, in denen Wundprodukte nur temporär angewendet werden<sup>16</sup>.</p> <p>Selbst wenn eine „Kopplung“ des Endpunktes „partieller Wundverschluss“ mit anderen patientenrelevanten Endpunkten rechtlich geboten wäre, so bliebe offen, welche Anforderungen konkret an das Studiendesign gestellt werden. So lässt der (Vorläufige) Rapid Report eine Darstellung bezüglich der konkreten</p>
-----------------------	---

	<p>statistischen Ausgestaltung der Umsetzung dieser Kopplung vermissen. Die Erläuterungen in ihrer Abstraktheit sind aus Sicht unserer Mandantin nicht geeignet, eine verbindliche Unterstützung bei der Bewertung des Nutzens der Produkte zu bieten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Vorbehaltlich etwaiger rechtlicher Bedenken bitten wir um Konkretisierung des Sachverhalts der „Kopplung“ bzw. wie die damit einhergehende Vorgehensweise und die Statistik gestaltet werden soll.</p>
5.1.3.2.2, S. 19	<p><u>Anmerkung:</u> Im Rahmen der Therapiesituation einer großflächigen (<math>\geq 10 \text{ cm}^2</math>), schmerzhaften Wunde am Unterschenkel aufgrund einer chronischen venösen Insuffizienz, legen Sie das Responsekriterium 15 % der Spannweite der VAS fest.</p> <p>Die Quantifizierung des Ausmaßes von Effektstärken mit Hilfe statistischer Kenngrößen wie z. B. Cohen's d und Hedges' g zur Verdeutlichung der praktischen klinischen Relevanz der Ergebnisse ist nicht notwendig. Allerdings ist in den vorzulegenden Studien die Quantifizierung des Ausmaßes von Effektstärken insofern notwendig, als dass der Nachweis benötigt wird, dass der Effekt eine prädefinierte Nicht-Unterlegenheits-Schwelle nicht überschreitet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wir bitten darum, von der Quantifizierung von Effektstärken mit Hilfe statistischer Kenngrößen abzusehen.</p>

5.1.3.2.10, S. 27	<p>Anmerkung:</p> <p>In Bezug auf die auf Seite 27 des (Vorläufigen) Rapid Reports (Ziffer 5.1.3.4) konkret von Ihnen genannten generischen Instrumente fällt auf, dass Sie den EQ-5D nicht als Alternative zum SF-36 aufführen. Eine einfache Durchsicht der PubMed-datenbank (<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/</a>) zeigt, dass der EQ-5D ebenso häufig bei Studien zu Wunden als Instrument der Messung der Lebensqualität eingesetzt wird wie der SF-36. Üblicherweise wird nur einer der Tests eingesetzt.</p> <p>Als validierte Instrumente zur Erhebung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität benennen Sie den Diabetic Foot Ulcer Scale Short Form (DFS-SF), den Venous Leg Ulcer Quality of Life (VLU-QoL) und den WOUND-Q, nicht aber den Wound-QoL.</p> <p>Der Wound-QoL wurde bereits in einer Vielzahl von Studien eingesetzt. Er besteht aus 17 Fragen, die in drei Dimensionen die Lebensqualität von Menschen mit chronischen Wunden erfassen. Die Antworten erfragen über eine 5-stufige Skale die Stärke der mit der Wunde verbundenen Einschränkungen bezogen auf die vergangenen sieben Tage. Der Fragebogen wurde bei Patienten mit chronischen Wunden als ausreichend praktikabel, valide (u.a. Vergleich mit EQ-5D) und verlässlich (Cronbach's alpha 0,71- 0,91) bewertet. Zudem ist er mit einer Ausfüllzeit von durchschnittlich 2,4 Minuten auch praktikabel. Soweit der EQ-5D ein generisches Messinstrument ist, gilt der Wound QoL gerade spezifisch für die Wunde. Nicht zuletzt ist der Wound-QoL auch valide gegenüber dem EQ-5D (<sup>3</sup>Panfil et al. 2015; <sup>4</sup>Amesz et al., 2020).</p> <p>Der Wound-QoL-17 wurde auf Grundlage dreier validierter Instrumente zur Lebensqualität bei chronischen Wunden entwickelt: dem Freiburger Lebensqualitätsassessment für chronische Wunden (<sup>5</sup>FLQA-w, Augustin et al. 2010), dem Cardiff Wound Impact Schedule in deutscher Version (<sup>6</sup>CWIS, Price et al. 2004) und dem Würzburger Wund-score (<sup>7</sup>WWS, Engelhardt et al. 2014). Die Entwicklung und erste Validierung des Wound-QoL-17 wurde in <sup>8</sup>Blome et al. 2014 publiziert. Weitere psychometrische Evaluationen wurden veröffentlicht in: <sup>9</sup>Augustin et al. 2014; <sup>10</sup>Deufert et al. 2016; <sup>11</sup>Augustin et al. 2017; <sup>12</sup>Sommer et al. 2017. Bekannt sind weitere veröffentlichte Validierungen in wenigstens neun Sprachen. Das Instrument ist auch gegen den SF-36 validiert.</p> <p>Es ist zudem anzumerken, dass der „Wound-Q“ aktuell noch nicht in deutscher Sprache vorliegt (Literaturstudie zum Expertenstandard Pflege von Menschen mit chronischen Wunden, Deutsches Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege, 2. Aktualisierung, S. 36, <a href="https://www.dnqp.de/fileadmin/HSOS/Homepages/DNQP/Dateien/Expertenstandards/Pflege_von_Menschen_mit_chronischen_Wunden/2Akt-cWunden_Konsultation_Literaturstudie.pdf">https://www.dnqp.de/fileadmin/HSOS/Homepages/DNQP/Dateien/Expertenstandards/Pflege_von_Menschen_mit_chronischen_Wunden/2Akt-cWunden_Konsultation_Literaturstudie.pdf</a>, abgerufen am 28.1.2025), und daher zu einem administrativen Mehraufwand sowohl bei</p>
----------------------	---

	<p>den zu befragenden Patientinnen und Patienten als auch bei der Auswertung als solchen (Überführung der deutschen Antworten auf das englische Fragenformat) führt. Als Vorteil des Wound-QoL wird vor allem die einfache Anwendbarkeit des Instruments durch die Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden genannt. Die Ausfüllzeit liegt bei wenigen Minuten (Janke, Kozon, Valiukeviciene et al., 2023, How does a chronic wound change a patient's social life? A European survey on social support and social participation, <a href="https://doi.org/10.1111/iwj.14309">https://doi.org/10.1111/iwj.14309</a>; Literaturstudie zum Expertenstandard Pflege von Menschen mit chronischen Wunden, Deutsches Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege, 2. Aktualisierung, S. 35).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es wird angeregt, auch den „Wound-QoL“ als validiertes Instrument zur Erhebung der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten zuzulassen.</p>
<p>5.1.4.2, S. 31</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Das Erfordernis, eine Verblindung von Patientinnen und Patienten, des Studienpersonals und der Endpunkterheberinnen und -erheberrn durchzuführen, ist unverhältnismäßig und in der Praxis nicht umsetzbar.</p> <p>Während die Verblindung bei pharmakologischen Studien durch die Einnahme von gleichartigen Placebos einfach möglich ist, setzt eine Verblindung bei Medizinprodukten wie beispielsweise Wundauflagen voraus, dass diese rein optisch nicht zu unterscheiden sind. Dies ist nur in seltenen Fällen gegeben. Die einfache Verblindung des Patienten könnte zwar durch eine zusätzliche Abdeckung der Wundauflage durch Nutzung eines Sekundärverbands oder Sichtschutzes erreicht werden. Die zusätzliche Abdeckung würde aber einen zusätzlichen Effekt auf die Produkteigenschaften entfalten (z. B. Aufnahme von Exsudat durch zusätzlichen Druck) und könnte das Ergebnis verfälschen (<sup>15</sup>K. Kröger*, B. Assenheimer, A. Bültmann, V. Gerber, H. D. Hoppe, A. Schwarzkopf; Wundversorgung auf dem Niveau einer S3-Leitlinie– Und was nun?; Wund Management 06/2012 S. 252-254).</p> <p>Hinzu kommt, dass das Erfordernis nicht bei allen Medizinprodukten vorliegt. Wir weisen auf die Studie DRKS00009753 hin, bei welcher aufgrund unterschiedlicher Produkteigenschaften (Konsistenz, Farbe, Geruch) lediglich eine Beobachter-Verblindung vorgenommen wurde. Diese Studie wurde vom G-BA für die Erstattungsfähigkeit anerkannt mit der Folge, dass das betreffende Medizinprodukt in Anlage V der AM-RL aufgenommen wurde.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wir bitten darum, auf das Erfordernis der Doppelverblindung zu verzichten.</p>

<p>5.1.4.5, S. 34-35</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Für Studien mit dem Therapieziel eines vollständigen Wundverschlusses legen Sie eine minimale Gesamtstudiendauer von sechs Monaten für die Zeit des zu erwartenden Wundverschlusses, einschließlich für die Nachbeobachtung, (Nachhaltigkeit des Wundverschlusses), fest.</p> <p>Die Studiendauer von sechs Monaten ist praxisfern und nicht zielführend. In Wundstudien kann die Studiendauer je nach medizinischer Fragestellung, Indikation und Intervention variieren (<sup>1</sup>Lammert A. et al. 2024). Die Dauer der Studie sollte dabei neben den genannten Faktoren auch an die zu erhebenden Endpunkte angepasst sein (<sup>15</sup>Diener H et al. 2024). So ist zwar eine längere Studiendauer theoretisch machbar, erhöht aber auch die Komplexität, das Risiko der Dropouts der Teilnehmer und führt ohne weiteren Erkenntnisgewinn zu einer deutlichen Kostensteigerung.</p> <p>Selbiges gilt auch für die Gesamtstudiendauer von drei Monaten für solche Studien, die einen partiellen Wundverschluss zum Therapieziel haben.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wir möchten eine Anpassung der minimalen Gesamtstudiendauer für Studien mit dem Therapieziel eines vollständigen Wundverschlusses von 3 Monaten anregen.</p> <p>Für Studien mit dem Therapieziel eines partiellen Wundverschlusses sollte die minimale Gesamtstudiendauer nicht mehr als 2 Monate betragen.</p>
<p>5.1.4.6, S. 35</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Es fehlen eindeutige Regelungen zur Übertragung von Studienergebnissen zwischen Wundentitäten bzw. Interventionen.</p> <p>Durch die pauschalen Ausführungen zur Übertragung ist nicht erkennbar, ob und wann die Ergebnisse einem sonstigen Produkt zur Wundbehandlung auf ein anders Produkt übertragen werden können.</p> <p>Sie legen keine Kriterien fest, die bestimmen, ab welchem Grad der Differenzierung bzgl. der jeweiligen Wundaufgaben eine eigene randomisierte kontrollierte Studie durchzuführen ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Übertragbarkeit von Studienergebnissen zwischen Wundentitäten bzw. Interventionen bzw. den jeweiligen sonstige Produkten zur Wundbehandlung ist näher zu definieren.</p>

5.2, S. 36	<p><u>Anmerkung:</u> Das Vorgehen zur Validierung des partiellen Wundverschlusses als Surrogat wurde im Rapid Report so gestaltet, dass es praktisch nicht umsetzbar ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wir bitten um Reevaluation und entsprechende Anpassung.</p>
------------	--

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. A. Lammert, S. Kiehlmeier, J. Dissemond et al.: *Percentage area reduction as surrogate for complete healing of hard-to-heal wounds: a review of clinical trials*. In: *J Wound Care* 2024; 33(10):2-18.
2. Erfurt-Berge C, Bültmann A, Gerber V, Motzkus M, Münter KC, Dissemond J. Stellenwert klinischer Studien in der Wundversorgung: Eine Stellungnahme der Initiative Chronische Wunden (ICW) e. V. *Wundmanagement* 2021; 15: 286-291
3. E.-M. Panfil, Standardized instruments for measuring the wound-related quality of life of persons with chronic wounds, in general, and pressure ulcers, *Wund Management* 2015; 9 (5)
4. Stella F. Amesz et al., A translation and preliminary validation of the Dutch Wound-QoL questionnaire, *BMC Dermatology* (2020) 20:5, <https://doi.org/10.1186/s12895-020-00101-2>
5. Augustin M, Herberger K, Rustenbach SJ, Schäfer I, Zschocke I, Blome C. Quality of life evaluation in wounds: validation of the Freiburg Life Quality Assessment-wound module, a disease-specific instrument. *Int Wound J*. 2010 Dec;7(6):493-501. doi: 10.1111/j.1742-481X.2010.00732.x. Epub 2010 Sep 30. PMID: 20880326; PMCID: PMC7951359.
6. Price, P. and Harding, K. (2004), Cardiff Wound Impact Schedule: the development of a condition-specific questionnaire to assess health-related quality of life in patients with chronic wounds of the lower limb. *International Wound Journal*, 1: 10-17. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481x.2004.00007.x>
7. Engelhardt M, Spech E, Diener H, Faller H, Augustin M, Debus ES. Validation of the diseasespecific quality of life Wuerzburg Wound Score in patients with chronic leg ulcer. *Vasa* Sep;43(5):372-9, 2014

8. Blome C, Baade K, Debus ES, Price P, Augustin M. The 'Wound-QoL': a Short Questionnaire Measuring Quality of Life in Patients with Chronic Wounds Based on Three Established Disease-specific Instruments. *Wound Repair Regen* 22:504-14, 2014
9. Augustin M, Baade K, Herberger K, Protz K, Goepel L, Wild T, Blome C. Use of the WoundQoL instrument in routine practice: Feasibility, validity and development of an implementation tool. *Wound Medicine* 5:4-8, 2014
10. D, Graml R, Matteucci Gothe R (2016). Überprüfung der Test-Retest-Reliabilität des „Wound-QoL“ – Ein Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Menschen mit chronischen Wunden. *Pflegewissenschaft* 9-10:484-90
11. Augustin M, Conde Montero E, Zander N, Baade K, Herberger K, Debus S, Diener H, Neubert T, Blome C (2017). Validity and feasibility of the Wound-QoL questionnaire on health-related quality of life in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 25(5):852-7
12. R. Sommer et al., The Wound-QoL questionnaire on quality of life in chronic wounds is highly reliable, *Wound Repair Regen*. 2017 Aug;25(4):730-732, doi: 10.1111/wrr.12578. Epub 2017 Nov 3
13. Janke, Kozon, Valiukeviciene et al., 2023, How does a chronic wound change a patient's social life? A European survey on social support and social participation, <https://doi.org/10.1111/iwj.14309>
14. Literaturstudie zum Expertenstandard Pflege von Menschen mit chronischen Wunden, Deutsches Netzwerk für Qualitätsentwicklung in der Pflege, 2. Aktualisierung, S. 35)
15. H. Diener, T. Eberlein, K.-C. Münter et al.: *Konzeption einer klinischen Studie zum Nachweis des therapeutischen Nutzens eines sonstigen Produktes zur Wundbehandlung*. In: *MMW Fortschritte der Medizin* 2024; 166(S5):17-26.
16. Münter et al., Klinische Wirksamkeit und Sicherheit eines Silberionen freisetzenden Schaumverbands bei schwer heilenden Wunden: eine Meta-Analyse, *WUNDmanagement* | 18. Jahrgang | Supplement 1

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

**CMS Hasche Sigle**  
Partnerschaft von Rechtsanwälten  
und Steuerberatern mbB

T +49 [REDACTED]

F +49 [REDACTED]

cms.law

IBAN [REDACTED]

BIC [REDACTED]

Unser Zeichen: [REDACTED]

Assistenz: [REDACTED]

T +49 [REDACTED]

F +49 [REDACTED]

E [REDACTED]

E [REDACTED]

**Stellungnahme zur Wissenschaftlichen Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung** 28. Januar 2025  
**Vorläufiger Rapid Report**  
**Projektnummer A24-61**

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit zeigen wir an, dass uns die Coloplast GmbH mit der Wahrnehmung ihrer rechtlichen Interessen beauftragt hat. Die ordnungsgemäße Vollmachtserteilung wird anwaltlich versichert.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (im Folgenden „G-BA“) hat Sie mit Beschluss vom 7. Mai 2024 gemäß § 139b Abs. 1 S. 1 SGB V mit der Erstellung einer wissenschaftlichen Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung mit einer Fokussierung auf eine Bewertung der Endpunkte im Sinne des § 139a Abs. 3 Nr. 2 SGB V beauftragt. In der daraufhin von Ihnen am 7. Januar 2025 mit der Projektnummer A24-61 veröffentlichten „Wissenschaftliche[n] Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung – Vorläufiger Rapid Report“ (im Folgenden „(Vorläufiger) Rapid Report“) geben Sie Empfehlungen zur Planung und Durchführung von versorgungsrelevanten Studien im Therapiegebiet chronische Wunden, die der G-BA gemäß § 139b Abs. 4 Satz 2 SGB V im Rahmen seiner Aufgabenstellung zu berücksichtigen haben wird.

Gemäß § 139a Abs. 5 Satz 1 SGB V haben Sie in allen wichtigen Abschnitten des Bewertungsverfahrens Sachverständigen der medizinischen, pharmazeutischen und gesundheits-

ökonomischen Wissenschaft und Praxis, den Arzneimittelherstellern sowie den für die Wahrnehmung der Interessen der Patientinnen und Patienten und der Selbsthilfe chronisch Kranker und behinderter Menschen maßgeblichen Organisationen sowie der oder dem Beauftragten der Bundesregierung für die Belange der Patientinnen und Patienten Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Die Stellungnahmen sind gemäß § 139a Abs. 5 Satz 2 SGB V in die Entscheidung einzubeziehen.

Vor diesem Hintergrund hat unsere Mandantin uns gebeten, gemäß § 139 Abs. 5 Satz 1 SGB V ergänzend zu den inhaltlich fachlichen Ausführungen auch den rechtlichen Rahmen des (Vorläufigen) Rapid Reports zu prüfen. Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass unsere Stellungnahme von Ihnen gemäß § 139 Abs. 5 Satz 2 SGB V in Ihre Entscheidung einzubeziehen sein wird.

Zusammenfassend hat unsere rechtliche Prüfung ergeben, dass die Inhalte des (Vorläufigen) Rapid Reports in wesentlichen Teilen nicht mit den gesetzlichen Vorgaben für den mittels Studien zu erbringenden Nachweis zur medizinischen Notwendigkeit der sonstigen Produkte zur Wundbehandlung in Einklang zu bringen sind. Dies ist hochgradig problematisch, weil Ihre Ausarbeitung für die Beurteilung der Erstattungsfähigkeit der sonstigen Produkte zur Wundbehandlung in bedeutendem Umfang maßgeblich sein wird.

Im Einzelnen:

**I. Vorbemerkung: Produkte unserer Mandantin sind Verbandmittel mit ergänzenden Wirkungen**

Vorab stellen wir klar, dass die Produkte unserer Mandantin bei richtiger Rechtsanwendung gar keine sonstigen Produkte zur Wundbehandlung, sondern Verbandmittel mit ergänzenden Wirkungen sind und daher die dem (Vorläufigen) Rapid Report zugrundeliegende Fragestellung der Anforderungen an den Nachweis der medizinischen Notwendigkeit gar kein relevantes Kriterium sind.

Im Einzelnen:

Unsere Mandantin vertreibt unter anderem Verbandmittel mit silberhaltigen Auflagen. Die Produkte unserer Mandantin enthalten teilweise einen antimikrobiellen Silberkomplex, der homogen verteilt in die Schaumschicht integriert ist. Die mithilfe des Silberkomplexes freigesetzten Silberionen haben eine antimikrobielle Wirkung, die das Interferieren der Zellteilung von Bakterien ermöglichen und damit antimikrobiell auf Bakterienstämme wirken, die ursächlich für Wundheilungsstörungen sind (z.B. *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus*). Ebenfalls wird so der Geruchsbelastung

entgegengewirkt, zu der es infolge der Besiedelung der Wunde aufgrund von mikrobiellen Stoffwechselprodukten kommen kann. Folglich handelt es sich bei diesen Produkten um Verbandmittel mit weiteren ergänzenden Wirkungen nach § 31 Abs. 1a Satz 2 SGB V.

Diese Rechtsauffassung wird vom G-BA allerdings nicht geteilt, weshalb unsere Mandantin sich gezwungen sieht, sich hier mit den Anforderungen an die medizinische Notwendigkeit von sonstigen Produkten zur Wundbehandlung auseinanderzusetzen, um die Erstattungsfähigkeit ihrer Produkte auch unter dieser falschen Grundannahme des G-BA zu erhalten.

## **II. Rechtlicher Rahmen zur Beurteilung der medizinischen Notwendigkeit von sonstigen Produkten zur Wundbehandlung**

Der (Vorläufige) Rapid Report ist schon im Ausgangspunkt nur eingeschränkt verwertbar, da der rechtliche Rahmen zur Beurteilung der medizinischen Notwendigkeit von sonstigen Produkten zur Wundbehandlung in Teilen verkannt wird:

Sonstige Produkte zur Wundbehandlung sind gemäß § 31 Abs. 1a Satz 4 i.V.m. § 31 Abs. 1 Satz 2 SGB V nur in medizinisch notwendigen Fällen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erstattungsfähig. Der G-BA hat in seinen Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 festzulegen, in welchen medizinisch notwendigen Fällen die sonstigen Produkte zur Wundbehandlung ausnahmsweise in die Versorgung mit einzubeziehen sind. Der G-BA hat den Begriff der medizinischen Notwendigkeit im Sinne des § 31 Abs 1 Satz 2 SGB V in § 39 Abs. 1 im 5. Abschnitt des 4. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA (im Folgenden „VerfO“) wie folgt konkretisiert:

- (1) *Ein Medizinprodukt ist medizinisch notwendig, wenn*
1. *es entsprechend seiner Zweckbestimmung nach Art und Ausmaß der Zweckerzielung zur Krankenbehandlung im Sinne des § 27 Abs 1 Satz 1 SGB V und § 28 AM-RL geeignet ist,*
  2. *eine diagnostische oder therapeutische Interventionsbedürftigkeit besteht,*
  3. *der diagnostische oder therapeutische Nutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht und*
  4. *eine andere, zweckmäßigere Behandlungsmöglichkeit nicht verfügbar ist.*

Gemäß 4. Kapitel, 5. Abschnitt, § 40 Abs. 1 VerfO ist die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes nach den Kriterien des 4. Kapitel, 5. Abschnitt, § 39 VerfO

*„anhand von Studien höchstmöglicher Evidenz und ggf. weiterer Literatur“*

zu belegen. Gemäß 4. Kapitel, 5. Abschnitt, § 40 Abs. 2 VerfO ist

*„auf der Basis systematischer Literaturrecherchen nachzuweisen, dass ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens in den einschlägigen Fachkreisen über den diagnostischen oder therapeutischen Nutzen des Medizinproduktes zur Behandlung der Erkrankung besteht.“*

Für die Bewertung des therapeutischen Nutzens ist gemäß des 4. Kapitels, 2. Abschnitt, § 6 Abs. 2 VerfO

*„das Ausmaß der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte, insbesondere Morbidität, Mortalität und Lebensqualität“*

maßgeblich.

Gemäß § 139a Abs. 4 Satz 1 SGB V haben Sie zu gewährleisten,

*dass die Bewertung des medizinischen Nutzens nach den international anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin und die ökonomische Bewertung nach den hierfür maßgeblichen international anerkannten Standards, insbesondere der Gesundheitsökonomie erfolgt.*

An diesen Vorgaben müssen sich also Ihre Empfehlungen orientieren. In Bezug auf die Endpunkte Morbidität und Lebensqualität haben Sie allerdings die rechtlichen Vorgaben nicht richtig umgesetzt (dazu unter Ziffern 1 bis 3). Auch in Bezug auf weitere Punkte bei der Studiengestaltung haben Sie den rechtlichen Rahmen überschritten und beispielsweise andersartige Methodenbewertungsverfahren auf sonstige Produkte zur Wundbehandlung übertragen (dazu unter Ziffer 4).

1. Gekoppelte Endpunkte im Rahmen der Morbidität?

Im Rahmen der Morbidität führen Sie auf den Seiten XIV bis XV des (Vorläufigen) Rapid Reports zum partiellen Wundverschluss, der zu einer deutlichen Verbesserung der Lebenssituation führen kann, aus, dass

*„das Erreichen des partiellen Wundverschlusses in klinischen Studien an das im zeitlichen Zusammenhang stehende Erreichen einer Verbesserung in mindestens 1 unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt **gekoppelt** werden [kann].“*

(Hervorhebungen durch Verfasser)

Weiter heißt es:

*„Des Weiteren fließen bei einer **Kopplung** des partiellen Wundverschlusses an die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Aktivitäten des täglichen Lebens auch potenziell belastende Eigenschaften der Wundversorgung wie beispielsweise die Anzahl der Verbandwechsel.“*

(Hervorhebungen durch Verfasser)

Anzumerken ist zunächst, dass es einen durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerten Konsens in den einschlägigen Fachkreisen gibt, dass der partielle Wundverschluss für sich allein einen anerkannten Endpunkt darstellt. Chronische Wunden können in verschiedenen Wundheilungsstadien unterschiedlich therapiert werden, weshalb der vollständige Wundverschluss in klinischen Prüfungen nicht immer als primärer Endpunkt erreicht werden kann. Dies gilt insbesondere, wenn Wundprodukte nur zeitlich begrenzt oder temporär angewendet werden. Auf Basis einer systematischen Literaturrecherche konnte gezeigt werden, dass Wunden, die eine Wundflächenreduktion (partieller Wundverschluss) von  $\geq 40\%$  für venöse Unterschenkelulzera (VLU) und  $\geq 50\%$  für Diabetische Fußulzera nach Woche 4 erreichten, eine signifikant höhere Chance für eine vollständige Abheilung hatten (Lammert et al. 2024).

Hinzu kommt, dass eine signifikante Reduktion der Wundfläche auch mit einem reduzierten Infektionsrisiko einhergehen und die Wundheilungsdauer positiv beeinflussen kann und bei Erreichen der entsprechenden Schwellenwerte die Prognose für die Wundheilung verbessert wird (Erfurt-Berge C, Bültmann A, Gerber V, Motzkus M, Münter KC, Dissemmond J. Stellenwert klinischer Studien in der Wundversorgung: Eine Stellungnahme der Initiative Chronische Wunden (ICW) e. V. Wundmanagement 2021; 15: 286-291). Daher muss – in Übereinstimmung mit dem untermauerten Konsens der einschlägigen Fachkreise – auch der partielle Wundverschluss als Endpunkt berücksichtigt werden, insbesondere für Konstellationen, in denen Wundprodukte nur temporär angewendet werden.

Selbst wenn eine „Kopplung“ des Endpunktes „partieller Wundverschluss“ mit anderen patientenrelevanten Endpunkten rechtlich geboten wäre, so bliebe offen, welche Anforderungen konkret an das Studiendesign gestellt werden. So lässt der (Vorläufige) Rapid Report eine Darstellung bezüglich der konkreten statistischen Ausgestaltung der Umsetzung dieser Kopplung vermissen. Die Erläuterungen in ihrer Abstraktheit sind aus Sicht unserer Mandantin nicht geeignet, eine verbindliche Unterstützung bei der Bewertung des Nutzens der Produkte zu bieten.

## 2. Fehlende Instrumente für Messung der Lebensqualität

Im Zusammenhang mit dem Endpunkt „Lebensqualität“ ist es rechtlich bereits zweifelhaft, warum Sie das Merkmal der „Gesundheitsbezogenheit“ aufführen. Denn die rechtlichen Vorgaben stellen – wie oben dargelegt – nur auf den Endpunkt Lebensqualität als solchen ab. Das Adjektiv „gesundheitsbezogen“ wird nicht verwendet und kann daher auch nicht als Vorgabe von Ihnen aufgestellt werden.

Unter Verstoß gegen das von Ihnen nach § 139a Abs. 4 Satz 1 SGB V zu beachtende Gewährleistungsgebot sind die von Ihnen vorgeschlagenen Instrumente zur Messung der Lebensqualität nicht abschließend und Sie führen insbesondere einige relevante Instrumente gar nicht auf. Auch bleibt unklar, was Sie unter der auf Seite 27 des (Vorläufigen) Rapid Reports (Ziffer 5.1.3.4) geforderten – und grundsätzlich zu begrüßenden – „Patienteneinbindung“ verstehen, die Sie als Voraussetzung für eine adäquate Validierung aufführen.

In Bezug auf die auf Seite 27 des (Vorläufigen) Rapid Reports (Ziffer 5.1.3.4) konkret von Ihnen genannten generischen Instrumente verwundert es sodann, dass Sie den EQ-5D nicht als Alternative zum SF-36 aufführen. Eine einfache Durchsicht der PubMed-datenbank (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) zeigt, dass der EQ-5D ebenso häufig bei Studien zu Wunden als Instrument der Messung der Lebensqualität eingesetzt wird wie der SF-36. Üblicherweise wird nur einer der Tests eingesetzt.

Als validiertes und damit evidenzbasiertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität klassifizieren Sie sodann neben der Diabetic Foot Ucler Scale Short Form (DSF-SF), Venous Leg Ucler Quality of Life (VLU-QoL) auch den sogenannten „WOUND-Q“. Die WOUND-Q-Skalen messen Bereiche der Wundmerkmale und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Skalen beziehen sich auf die Bewertung der Wunde durch die Patientinnen und Patienten, Angaben zu Drainagen, zum Geruch der Wunde sowie auf Auswirkung auf die allgemeine Lebensführung, das psychologische Empfinden, auf den Schlaf sowie auf das Sozialleben.

Den Wound-QoL führen Sie hingegen nicht auf, obgleich dieser in einer Vielzahl von Studien eingesetzt wurde. Er besteht aus 17 Fragen, die in drei Dimensionen die Lebensqualität von Menschen mit chronischen Wunden erfassen. Die Antworten erfragen über eine 5-stufige Skale die Stärke der mit der Wunde verbundenen Einschränkungen bezogen auf die vergangenen sieben Tage. Der Fragebogen wurde bei Patienten mit chronischen Wunden als ausreichend praktikabel, valide (u.a. Vergleich mit EQ-5D) und verlässlich (Cronbach's alpha 0,71- 0,91) bewertet. Zudem ist er mit einer Ausfüllzeit von durchschnittlich 2,4 Minuten auch praktikabel. Soweit der EQ-5D ein generisches

Messinstrument ist, gilt der Wound QoL gerade spezifisch für die Wunde. Nicht zuletzt ist der Wound-QoL auch valide gegenüber dem 5Q-5D (Panfil et al. 2015; Amesz et al., 2020).

Der Wound-QoL-17 wurde auf Grundlage dreier validierter Instrumente zur Lebensqualität bei chronischen Wunden entwickelt: dem Freiburger Lebensqualitätsassessment für chronische Wunden (FLQA-w, Augustin et al. 2010), dem Cardiff Wound Impact Schedule in deutscher Version (CWIS, Price et al. 2004) und dem Würzburger Wundscore (WWS, Engelhardt et al. 2014). Die Entwicklung und erste Validierung des Wound-QoL-17 wurde in Blome et al. 2014 publiziert. Weitere psychometrische Evaluationen wurden veröffentlicht in: Augustin et al. 2014; Deufert et al. 2016; Augustin et al. 2017; Sommer et al. 2017. Bekannt sind weitere veröffentlichte Validierungen in wenigstens neun Sprachen. Das Instrument ist auch gegen den SF-36 validiert.

3. Unzulässige Zusatznutzenbetrachtung für die zu erhebenden Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Auf Seite 19 des (Vorläufigen) Rapid Reports (Ziffer 5.1.3.2.2.) stellen Sie überdies die Anforderung eines Responsekriteriums von 15 % der Spannweite der VAS im Rahmen der Therapiesituation einer großflächigen ( $\geq 10 \text{ cm}^2$ ), schmerzhaften Wunde am Unterschenkel aufgrund einer venösen Insuffizienz auf. Hierbei handelt es sich um eine unzulässige Zusatznutzenbetrachtung, die ausdrücklich nur für Arzneimittel vorgesehen ist. Der Gesetzgeber hat mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) in § 35a Abs. 1 Satz 1, 2 SGB V, eine Zusatznutzenbewertung ausdrücklich nur für Arzneimittel vorgesehen:

*„Der Gemeinsame Bundesausschuss bewertet den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, des Ausmaßes des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung.“*

Soweit der G-BA in seiner Verfahrensordnung den therapeutischen Nutzen in dem für sonstige Produkte zur Wundbehandlung entsprechend anwendbaren 5. Abschnitt des 4. Kapitels der VerFO nicht eigens definiert, kann nicht ohne Weiteres auf die Definition des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln gemäß § 6 des 2. Abschnitts des 4. Kapitels der VerFO zurückgegriffen werden. Denn soweit nach § 6 Abs. 1,

*„die Bewertung des therapeutischen Nutzens eines Arzneimittels (...) auf der Grundlage von Unterlagen (...) unter Berücksichtigung des therapeutischen Zusatznutzens für die Patientinnen oder Patienten“*

zu erfolgen hat, muss diese Definition im Lichte der Regelung des § 35a Abs. 1 Satz 2 SGB V betrachtet werden, die sich ausschließlich auf Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln bezieht.

Unstreitig stellen sonstige Produkte zur Wundbehandlung jedoch keine Arzneimittel im Sinne der zuvor genannten Vorschriften dar. Stattdessen muss der im Rahmen des 5. Abschnitts des 4. Kapitels der VerfO angesprochene therapeutische Nutzen im Kontext des Regelungsbereiches für Medizinprodukte betrachtet werden. Der Begriff ist nach Ausführungen des Spitzenverbandes der Kranken- und Pflegekassen dahingehend auszulegen,

*„dass durch das von den Produkten ausgehende Therapieverfahren, die erwünschte Wirksamkeit im angestrebten Indikationsgebiet erreicht wird, also durch die Anwendung des Produktes eine positive Beeinflussung der Krankheit erfolgt.“* (Positionspapier der Spitzenverbände der Krankenkassen/Pflegekassen AOK-Bundesverband, Bonn-Bad Godesberg BKK Bundesverband, Essen IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach See-Krankenkasse, Hamburg Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel Knappschaft, Bochum Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V., Siegburg AEV - Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V., Siegburg zu den Anforderungen an Medizinprodukte für die Aufnahme in das Hilfsmittelverzeichnis nach § 128 SGB V oder Pflegehilfsmittelverzeichnis nach § 78 SGB XI vom 4. April 2006, Seite 25)

Der Rückgriff auf andere Bewertungsmaßstäbe für den Nachweis des medizinischen Nutzens und damit auf die Regelung zur Bewertung des Zusatznutzens von Arzneimitteln nach § 35a Abs. 1 Satz 2 SGB V scheidet dagegen aus.

4. Überschreitung des rechtlichen Rahmens bezüglich anderer Punkte bei der Studiengestaltung
  - a) Unzulässige Übertragung andersartiger Methodenbewertungsverfahren auf sonstige Produkte zur Wundbehandlung

Innerhalb des (Vorläufigen) Rapid Reports beziehen Sie mehrfach Erkenntnisse aus Leitlinien bzw. Empfehlungen zu chronischen Wundentitäten sowie Empfehlungen zur Wundbehandlung ein, die die Anwendung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden sowie von Arzneimitteln zum Gegenstand haben. Eine Übertragung dieser Methodenbewertungsverfahren und Leitlinien der von Ihnen angeführten Untersuchungs- und Behandlungsmethoden sowie von Arzneimitteln auf die sonstigen Produkte zur Wundbehandlung, ist indes unzulässig.

aa) Methodenbewertungsverfahren von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden

Zum einen beziehen sich auf Seite 13 des (Vorläufigen) Rapid Reports (Ziffer 5.1.2.3) auf die Methodenbewertung im Zusammenhang mit der Vakuumwundversiegelung sowie hyperbaren Sauerstofftherapie, die zur Therapie chronischer Wunden eingesetzt werden können. Eine Übertragung der Methodenbewertungsverfahren und der Leitlinien der von Ihnen angeführten Untersuchungs- und Behandlungsmethoden auf die sonstigen Produkte zur Wundbehandlung verbietet sich aber. Bei der Vakuumwundversiegelung sowie hyperbarer Sauerstofftherapie handelt es sich um vom G-BA nach § 135 Abs. 1 SGB V anerkannte neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung, die in die Richtlinie „Methoden der vertragsärztlichen Versorgung“ in Anlage I unter Nr. 22 und Nr. 33 aufgenommen worden sind. Gemäß der Richtlinie „Methoden der vertragsärztlichen Versorgung“ des G-BA richten sich die Voraussetzungen zur Bewertung der Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach dem 2. Kapitel, § 10 Abs. 2 VerfO. Für die sonstigen Produkte zur Wundbehandlung ist jedoch das 4. Kapitel, 5. Abschnitt der VerfO relevant. Schon dies zeigt, dass das Methodenbewertungsverfahren nicht übertragbar ist. Dies gilt umso mehr, als sich die in § 10 Abs. 2 VerfO festgelegten Anforderungen an die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit von Behandlungsmethoden maßgeblich von jenen Regelungen zum Nachweis der medizinischen Notwendigkeit von sonstigen Produkten zur Wundbehandlung unterscheiden.

bb) Nutzenbewertungsverfahren von Arzneimitteln

Zum anderen beziehen Sie sich auf Seite 42 des (Vorläufigen) Rapid Reports (Ziffer 5.2.3.3.) bei fehlender Surrogatvalidierungsstudie im Rahmen des Falls 3 in unzulässiger Weise auf die Nutzenbewertung zu Rilpivirin (Literaturverzeichnis, Nr. 109). Die Nutzenbewertung des Wirkstoffs „Rilpivirin“ richtete sich laut (Vorläufigem) Rapid Report nach § 35a SGB V. Ziel der dortigen Nutzenbewertung war vor allem die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1). Wie bereits in der vorherigen Ziffer dargestellt, können die Voraussetzungen des Nutzenbewertungsverfahrens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V in Verbindung mit dem 2. Abschnitt des 4. Kapitels der VerfO, insbesondere im Hinblick auf die

Bewertung eines etwaigen Zusatznutzens jedoch nicht auf den Nachweis der medizinischen Notwendigkeit der sonstigen Produkte zur Wundbehandlung übertragen werden.

b) Auswertung nach dem ITT-Prinzip

Sie fordern auf Seite 29 des (Vorläufigen) Rapid Reports (Ziffer 5.1.3.4) zudem, dass eine Auswertung der Studienergebnisse nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT-Prinzip) stattfinden soll. Für die Auswertung der Studienergebnisse kann jedoch auch die „Per-Protocol-Analyse“ herangezogen werden.

Wie bereits obig dargestellt, sind Sie gemäß § 139a Abs. 4 Satz 1 SGB V bei der Bewertung des medizinischen Nutzens zur Einhaltung internationaler Standards verpflichtet. Grundlage der Bewertung nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin ist die Sammlung, Sichtung, Zusammenfassung und verlässliche Bewertung der weltweiten Fachliteratur. Ziel ist die Behandlung des einzelnen Patienten nach dem aktuellen Stand der Erkenntnisse, wobei medizinisch begründete, auf einem Nachweis beruhende Entscheidungskriterien anzuwenden sind (Krauskopf/Vossen, Soziale Krankenversicherung / Pflegeversicherung, Stand 122 EL, Mai 2024, § 139a SGB V Rn. 19). Eine Auswertung der RCTs mittels „Per-Protocol-Analyse“ entspricht ebenso dem internationalen Standard (ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials: 5.2.3 Roles of the Different Analysis Set).

Die unterlassene Berücksichtigung der „Per-Protocol-Analyse“ und die damit einhergehende Beschränkung der Auswertung ausschließlich nach dem ITT-Prinzip ist als Beurteilungsfehler und damit als Verstoß gegen § 139a Abs. 4 S. 1 SGB V zu werten.

c) Keine eindeutigen Regelungen zur Übertragung von Studienergebnissen

Innerhalb des (Vorläufigen) Rapid Reports, vor allem auf Seite XVIII, fehlt es zudem an eindeutigen Regelungen zur Übertragung von Studienergebnissen. Durch die pauschalen Ausführungen zur Übertragung ist nicht erkennbar, ob und wann die Studienergebnisse zu einem sonstigen Produkt zur Wundbehandlung auf ein anderes Produkt übertragen werden können.

Insbesondere legen Sie keine Kriterien fest, die bestimmen, ab welchem Grad der Differenzierung bezüglich der jeweiligen Wundaufgaben eine eigene randomisierte kontrollierte Studie durchzuführen ist. Eine derartige Festlegung ist für eine Positiventscheidung des G-BA über den Nutznachweis der sonstigen Produkte zur

Wundbehandlung zwingend erforderlich. Andernfalls ist zu befürchten, dass der G-BA eine seitens unserer Mandantin vorgenommene Übertragung der Studienergebnisse aufgrund der fehlenden wissenschaftlichen Darstellung und den damit verbundenen Unklarheiten zurückweist. Die zu erwartenden Unklarheiten des G-BA über die Voraussetzungen der Studienübertragbarkeit würden im Ergebnis zu einer schwerwiegenden Benachteiligung unserer Mandantin führen.

d) Verblindung als zentrales Merkmal zur Studiendurchführung

Auch das von Ihnen auf Seite 31 des (Vorläufigen) Rapid Reports (Ziffer 5.1.4.2) geforderte Erfordernis, eine Verblindung von Patientinnen und Patienten, des Studienpersonals und der Endpunkterheber durchzuführen, ist rechtswidrig. Denn es ist unverhältnismäßig und in der Praxis nicht umsetzbar. Dies betrifft sowohl die Nutzung eines Sekundärverbandes als auch die Verwendung eines Sichtschutzes für die Patientinnen und Patienten beim Wundauflagenwechsel.

Während die Verblindung bei pharmakologischen Studien durch die Einnahme von gleichartigen Placebos einfach möglich ist, setzt eine Verblindung bei Medizinprodukten wie beispielsweise Wundauflagen voraus, dass diese rein optisch nicht zu unterscheiden sind. Dies ist nur in seltenen Fällen gegeben. Die einfache Verblindung des Patienten könnte zwar durch eine zusätzliche Abdeckung der Wundauflage durch Nutzung eines Sekundärverbandes oder Sichtschutzes erreicht werden. Die zusätzliche Abdeckung würde aber einen zusätzlichen Effekt auf die Produkteigenschaften entfalten (z. B. Aufnahme von Exsudat durch zusätzlichen Druck) und könnte das Ergebnis verfälschen (K. Kröger\*, B. Assenheimer, A. Bültmann, V. Gerber, H. D. Hoppe, A. Schwarzkopf; Wundversorgung auf dem Niveau einer S3-Leitlinie– Und was nun?; Wund Management 06/2012 S. 252-254).

Es ist vor diesem Hintergrund unverhältnismäßig, eine Doppelverblindung zu fordern.

Hinzu käme, dass eine Ungleichbehandlung im Vergleich zu anderen Medizinprodukten vorliegen würde. Wir weisen auf die Studie DRKS00009753 hin, bei welcher aufgrund unterschiedlicher Produkteigenschaften (Konsistenz, Farbe, Geruch) lediglich eine Beobachter-Verblindung vorgenommen wurde. Diese Studie wurde vom G-BA für die Erstattungsfähigkeit anerkannt mit der Folge, dass das betreffende Medizinprodukt in Anlage V der AM-RL aufgenommen wurde.

e) Unverhältnismäßige Gesamtstudiendauer

Die von Ihnen auf Seite 34 des (Vorläufigen) Rapid Reports (Ziffer 5.1.4.5) vorgegebene Mindestdauer der Gesamtstudie, also die Zeit bis zum erwarteten vollständigen Wundverschluss plus Nachbeobachtung zur Gewährleistung der Nachhaltigkeit, ist ebenfalls wegen Unverhältnismäßigkeit rechtswidrig. In Wundstudien kann die Studiendauer je nach medizinischer Fragestellung, Indikation und Intervention variieren (Lammert A. et al. 2024). Die Dauer der Studie sollte dabei neben den genannten Faktoren auch an die zu erhebenden Endpunkte angepasst sein (Diener H et al. 2024). So ist zwar eine längere Studiendauer theoretisch machbar, erhöht aber auch die Komplexität, das Risiko der Dropouts der Teilnehmer und führt ohne weiteren Erkenntnisgewinn zu einer deutlichen Kostensteigerung.

Selbiges gilt auch für die Gesamtstudiendauer von drei Monaten für solche Studien, die einen partiellen Wundverschluss zum Therapieziel haben.

f) Surrogatvalidierungsstudien zum Endpunkt partieller Wundverschluss

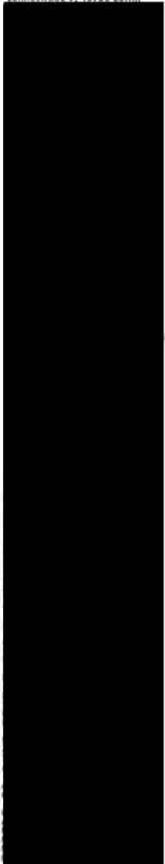
Schließlich ist auch das auf Seite 36 des (Vorläufigen) Rapid Reports (Ziffer 5.2) geschilderte Vorgehen zur Validierung des partiellen Wundverschlusses als Surrogat praxisfern und damit unverhältnismäßig und rechtswidrig.

Mit freundlichen Grüßen

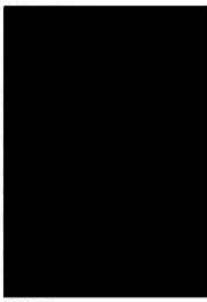
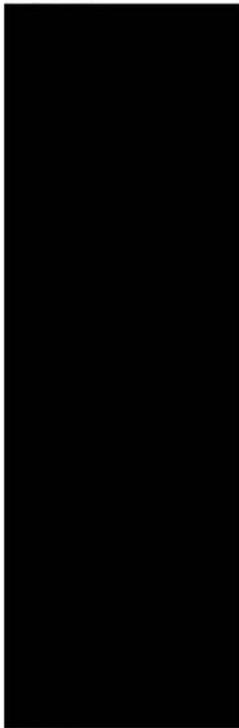
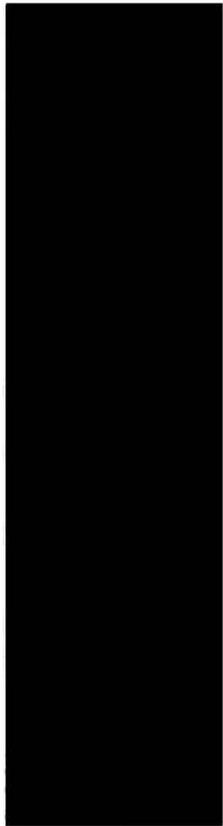
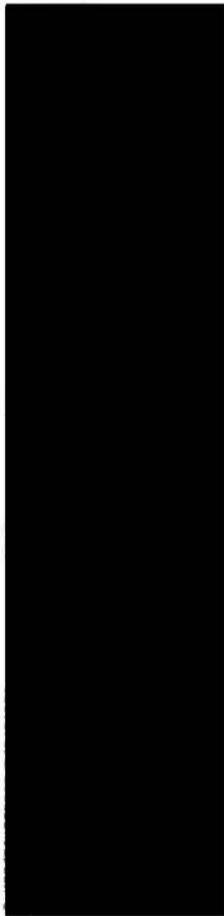


Rechtsanwalt

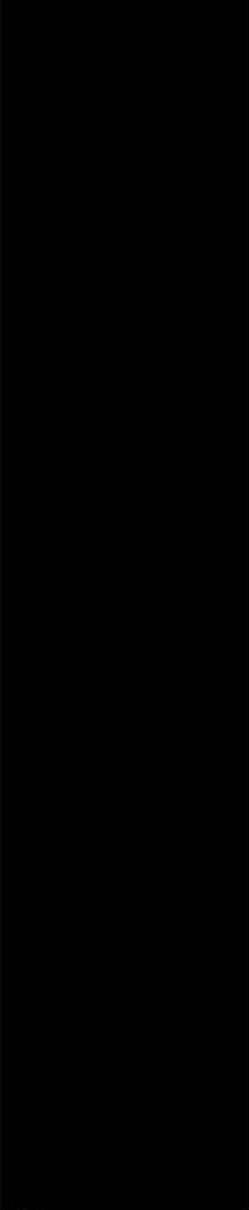
Berlin  
Lennestraße 7, 10265 Berlin



nyl

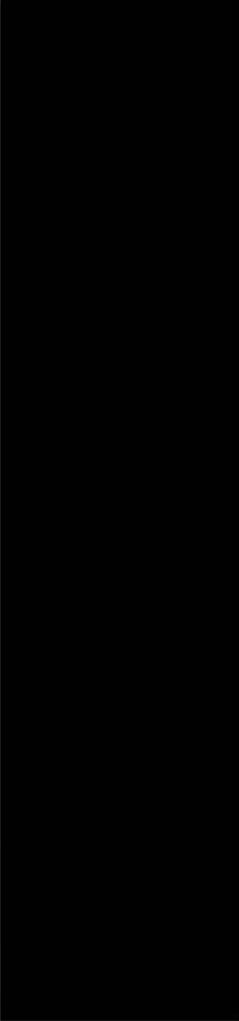


Stuttgart  
Theodor-Haus-Str. 29, 70174 Stuttgart

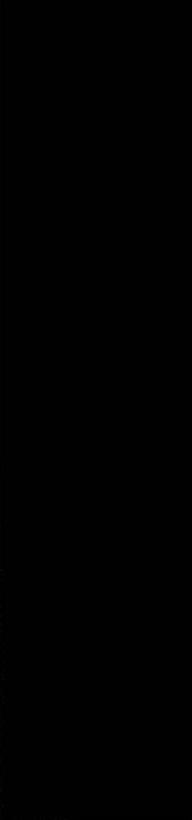


Leipzig  
Augustplatz 9, 04109 Leipzig

Köln  
Kranhaus 1 im Zollhafen 18, 50674 Köln



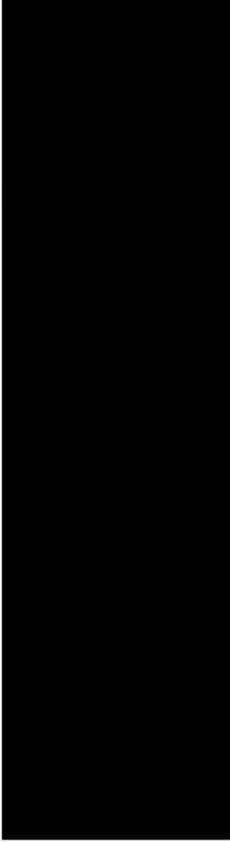
Düsseldorf  
Kaiserstraße 43-45, 40213 Düsseldorf



Hamburg  
Sodthauserbrücke 1-3, 20355 Hamburg



München  
Nymphenburger Straße 12, 80335 München



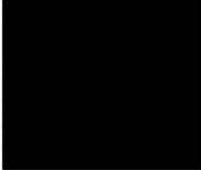
Frankfurt/Main  
Neue Mainzer Straße 2-4, 60311 Frankfurt



Brüssel  
Avenue des Nerviens 85, 1040 Brussels



Shanghai  
3108 Plaza 66 Tower 2,  
1766 Nanjing Road West, Shanghai 200040



CMS Hasche Sigle Partnerschaft von Rechtsanwälten und Steuerberatern mbB  
\* Partnerinnen und Partner i.S.d. PartGG  
† Keine Anwaltszulassung in Deutschland

#### **A.1.4 Deutsche Dermatologische Gesellschaft e. V. (DDG) und Hautnetz Deutschland e. V.**

##### **Autorinnen und Autoren**

- Augustin, Matthias

## Stellungnahme zum Vorläufigen Rapid Report

**Berichtnr: A24-61**

### **Titel: Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung**

*Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorläufigen Rapid Report“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.*

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b>	
<i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>	
Univ.-Prof. Dr. Matthias Augustin	
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	<b>im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) und Hautnetz Deutschland e.V.</b>
<input type="checkbox"/>	<b>als Privatperson(en)</b>

**Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.**

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)**

<b>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</b>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)**

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
Kurzfassung S.xiv	<p><u>Zitat:</u> „Das Erreichen eines vollständigen und nachhaltigen Wundverschlusses entspricht einer Heilung der Erkrankung.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Bei chronischen Wunden liegt regelhaft eine chronische, oft irreparable pathologische Gewebesituation vor. Nach vollständigem Wundverschluss kann daher immer noch nicht von einer Heilung der Wundkrankung gesprochen werden.</p>
Kurzfassung S.xv	<p><u>Zitat:</u> „Die Hospitalisierung sollte in Studien zur Behandlung chronischer Wunden als erkrankungsbezogene Hospitalisierung – Hospitalisierung aufgrund chronischer Wunden – erhoben werden. Um sicherzustellen, dass die Hospitalisierung auf die chronische Wunde zurückzuführen ist, sollte eine adäquate und transparente Adjudizierung der Ereignisse anhand einer prädefinierten Liste mit wundbezogenen Komplikationen (Wundblutungen, Wundinfektionen, etc.) erfolgen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Es ist nicht ausreichend Hospitalisierungen mit der Hauptdiagnose einer chronischen Wunde zu zählen. Vielmehr müssen dabei auch die Hospitalisierungen durch Komplikationen der Wundkrankung berücksichtigt werden, beispielsweise eine Wundinfektion / Phlegmone.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Entsprechend erweitern.</p>
Kurzfassung S.xvi	<p><u>Zitat:</u> <u>„(...) Endpunkte zu Aktivitäten des täglichen Lebens und sozialer Teilhabe sind patientenrelevant, werden in klinischen Studien im Therapiegebiet chronische Wunden jedoch selten erhoben.“</u></p> <p><u>Anmerkung:</u> Dass diese Endpunkte selten erhoben werden, spricht nicht gegen deren Relevanz. Sie gehören grundsätzlich in den optionalen Datensatz patientenrelevanter Endpunkte.</p>

<p>Kurzfassung g S.xvi</p>	<p><u>Zitat:</u> „Eine Relevanz ergibt sich für die Patientinnen und Patienten jedoch, wenn das Auftreten dieser Ereignisse zu sozialer Isolation und eingeschränkter Teilnahme am gesellschaftlichen Leben führt.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Eine Relevanz von Wundgeruch und Exsudat ist nicht nur gegeben, wenn eine soziale Isolation und eine eingeschränkte Teilnahme am gesellschaftlichen Leben vorliegen. Auch für die Betroffenen selbst kann der Wundgeruch, ungeachtet der Sozialkontakte, so belastend sein, dass ein Therapieziel und damit ein Patienten-relevanter Endpunkt vorliegt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Erweitern um diesen Aspekt.</p>
<p>Kurzfassung S.xvii</p>	<p><u>Zitat:</u> „(...) kann die visuelle Analogskala des EQ-5D-Fragebogens zur Erhebung des Gesundheitszustands (...)“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Diese Aussage ist richtig. Neben der VAS kann aber ebenso der EQ-5D-5L eingesetzt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> ergänzen</p>
<p>Kurzfassung S.xvii</p>	<p><u>Zitat:</u> „Klinische Studien im Therapiegebiet chronische Wunden sollten als RCTs durchgeführt werden.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Von einer alleinigen Fokussierung der klinischen Forschung auf RCT wird abgeraten. Auch hochqualitative Register-Studien mit versorgungsnahen Vergleichsarmen können bei entsprechender Adjustierung von Baseline – Unterschieden eine hinreichende Evidenz liefern.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Entsprechend erweitern.</p>

<p>Kurzfassung S.xvii</p>	<p><u>Zitat:</u> „Bei Studien mit dem Therapieziel einer deutlichen Verbesserung (partieller Wundverschluss gekoppelt an einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt) können kürzere Gesamtstudiendauern ausreichend sein, sollten aber 3 Monate nicht unterschreiten.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Gesamtstudiendauer und insbesondere auch die Interventionszeit kann deutlich unter drei Monaten liegen, wenn sich der Therapiezweck auf intermediäre, kurzzeitige Studienziele bezieht, beispielsweise die Behandlung einer akuten Infektion oder die Reduktion von Wundschmerzen. Hier ist das Therapieziel nicht die Wundheilung, sondern die unmittelbare Verbesserung der Lebensqualität und die Abwendung von Komplikationen. Damit ist die Wundheilung auch kein zweckmäßiger Endpunkt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Entsprechend differenzieren.</p>
<p>Kurzfassung S.xviii</p>	<p><u>Zitat:</u> „Die Vergleichstherapie in einer Studie sollte die Standardbehandlung für das Behandlungsstadium der jeweiligen chronischen Wunde gemäß dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse abbilden.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Dem ist grundsätzlich zuzustimmen, es sollte allerdings im Arm der Standardbehandlung möglichst eine patientenindividuelle Therapie statt eines strikt standardisierten Protokolls eingesetzt werden – etwa bei Mitbehandlung von Komorbidität.</p>
<p>Kurzfassung S.xviii</p>	<p><u>Zitat:</u> „Der methodische Ansatz zur Prüfung von Übertragbarkeit von Evidenz besteht darin, anhand der Evidenz zu einer teilweise abgewandelten Fragestellung (z. B. andere Intervention; andere Population) nachzuweisen, dass eine hinreichende Ähnlichkeit in den für Nutzen und Schaden relevanten Effekten vorliegt.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Dem Verfahren der Evidenz – Übertragung auf andere Wundentitäten ähnlicher Art ist zuzustimmen. Allerdings sollten die Ähnlichkeitskriterien in Abhängigkeit von der jeweiligen Wundart definiert und deren Ähnlichkeit an den Erkrankungskollektiven quantitativ abgeprüft werden.</p>

<p>Kurzfassung S.xviii</p>	<p><u>Zitat:</u> „Es sollten sowohl Patientinnen und Patienten, Studienpersonal und Personen zur Endpunkterhebung verblindet werden.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Verblindung von Patienten und Patienten bei Endpunkterhebungen ist in keiner Weise möglich, wenn topische Wundtherapeutika gegen „Best Standard of Care“ verglichen werden. Hier ist aus Patientensicht ein hoher Augenschein für den jeweiligen Therapiearm gegeben. Während Arztberichtete Endpunkte durch unabhängige, verblindete Reviewer evaluiert werden können, entfällt diese Option beim Patienten und sollte die Studie trotzdem akzeptiert werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „Patientinnen und Patienten“ streichen</p>
<p>3 S.3</p>	<p><u>Zitat:</u> „Im Zeitraum zwischen dem 24.06.2024 und dem 15.07.2024 wurden Betroffene in Einzelgesprächen konsultiert, um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck davon zu gewinnen, wie die Betroffenen das Vorliegen chronischer Wunden erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung wünschen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> In welcher methodischen Vorgehensweise wurden die Einzelgespräche dokumentiert und ausgewertet? Wurden systematische qualitative Verfahren eingesetzt?</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Methodik nachvollziehbar darstellen</p>
<p>4.1.1 S.4</p>	<p><u>Zitat:</u> „(...) orientierende Recherche nach Publikationen (...)“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Es bleibt unklar, was mit dem Terminus „orientierende Recherche“ gemeint ist. Diese ist für Dritte nicht replizierbar und entspricht nicht den Standards der evidenzbasierten Medizin.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Durchführung einer qualifizierten systematischen Literaturrecherche</p>

<p>4.1.1 S.4</p>	<p><u>Zitat:</u> „Berücksichtigt wurden insbesondere systematische Übersichten und evidenzbasierte Leitlinien.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Diese Vorgehensweise ist nicht hinreichend systematisch, vollständig und nachvollziehbar. Es ist nicht hinreichend den Schwerpunkt auf systematische Übersichten und evidenzbasierte Leitlinien zu setzen, wenn deren Qualität und Vollständigkeit nicht verifiziert wurde. Zu einer fundierten Prüfung des Sachverhaltes gehört stattdessen die Durchführung einer qualifizierten Recherche nach Originalarbeiten, die in systematischen Übersichten häufig nicht komplett erfasst sind und selbst von evidenzbasierten Leitlinien nicht mit Blick auf die vorliegende Themenstellung abgedeckt wurden. Am Beispiel der Inventare zur Lebensqualitätserfassung wird nachfolgend besonders gut dargelegt, dass der vorliegende Bericht aufgrund dieser nur kursorischen Betrachtung von Evidenz relevante Lücken aufweist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Durchführung einer qualifizierten systematischen Literaturrecherche und transparente Prüfung der genutzten Quellen auf ihre Eignung und Qualität.</p>
<p>4.1.1 S.5</p>	<p><u>Zitat:</u> „Auf Grundlage der orientierenden Recherche wurde eine Übersicht über die in klinischen Studien zur Wundbehandlung regelhaft erhobenen Endpunkte erstellt.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Wie ist der Begriff „regelhaft“ definiert?</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Quantitative Analyse der erhobenen Endpunkte nach Häufigkeit, Nutzen und Validität.</p>

5.1.2 S.7	<p><u>Zitat:</u> „Zudem können chronische Grunderkrankungen, die die Homöostase im Gewebe z. B. durch eine gestörte Durchblutung beeinträchtigen, oft in Kombination mit Druckbelastung, Ursache für eine chronische Wunde sein.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Zusatz „oft in Kombination mit Druckbelastung“ ist irreführend und trifft für viele Wunden nicht zu, beispielsweise für den Großteil der venösen Ulcera crurum oder die immunologisch bedingten Wunden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Zusatz streichen</p>
5.1.2 S.8	<p><u>Zitat:</u> „Während der Expertenstandard „Pflege von Menschen mit chronischen Wunden“ Wunden, die innerhalb von 4 bis 12 Wochen unter fachgerechter Therapie keine Heilungstendenz zeigen, als chronische Wunden definiert [18], verwendet die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung die Definition einer fehlenden Abheilung innerhalb von 8 Wochen [17].“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Beide Definitionen sind nur unvollständig, denn sie lassen den Verlauf der Wunden ausser Acht. Bei gegebener Pathologie ist eine rezidivierende Wunde bereits nach wenigen Tagen chronisch, da die Wundkrankung weiterbesteht.</p>
5.1.2.2 S.11-12	<p><u>Zitat:</u> „Dies führt in den Beinen und Füßen von Patientinnen und Patienten zu einer Nervenschädigung (Neuropathie), die mit einer verminderten oder aufgehobenen Schmerzempfindlichkeit einhergeht, weiterhin wird eine begleitende paVK begünstigt [17,24].“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Es ist unrichtig, dass eine unidirektionale Kausalkette von einer Ischämie des Fußes zu einer Neuropathie führt. Viele entwickeln sich diese in Wechselwirkung und ist ein wesentlicher Faktor für die Neuropathie auch die chronische metabolische Entgleisung.</p>

<p>5.1.2.2 S.12</p>	<p><u>Zitat:</u> „Weitere Ursachen für chronische Wunden sind z. B. dauerhafte immunsuppressive Therapie wie Chemotherapie und Glucocortikoide [21,72].“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die gruppenweise_Aufzählung der Wundentitäten ist nicht vollständig. Nicht berichtet werden beispielsweise die genetisch bedingten Wunden aufgrund angeborener Hautbarriere-defekte wie bei einer Epidermolysis bullosa.</p>
<p>5.1.3 S.16</p>	<p><u>Zitat:</u> Tabelle 2: In Studien zur Behandlung chronischer Wunden erhobene Endpunkte: „(...) Notwendigkeit einer Drainage (...)“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Notwendigkeit einer Drainage ist für chronische Wunden der Haut nicht von hinreichender Bedeutung, um diese als Endpunkt zu verwenden.</p>
<p>5.1.3 S.16</p>	<p><u>Zitat:</u> Tabelle 2: In Studien zur Behandlung chronischer Wunden erhobene Endpunkte: „Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen täglichen Aktivität“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Zeit bis zur Wiederherstellung der normalen täglichen Aktivität ist häufig kein geeigneter Parameter, weil eine komplette Wiederherstellung im Lichte der Wundenerkrankung oft möglich ist. Das Ausmaß der Verbesserung einer entsprechenden Funktionsfähigkeit ist als Endpunkt daher ebenfalls in Betracht zu ziehen.</p>

<p>5.1.3.2.3 S.22</p>	<p><u>Zitat:</u> „Des Weiteren sollte Schmerz – je nach klinischer Situation – für eine umfassende Beurteilung nicht ausschließlich in der Ruhephase der Patientinnen und Patienten erhoben werden, sondern auch bei Bewegung.“</p> <p><u>Anmerkung</u> Es ist richtig, dass der Wundschmerz nicht nur in Ruhe erhoben wird, sondern auch unter Belastung. Neben der Bewegung zählt hierzu aber auch der Schmerz bei Verbandswechsel und ggf. weiteren therapeutischen Maßnahmen. Dieser sollte mit erhoben werden. Im Übrigen gilt es auch den Zeithorizont der Schmerzbestimmung zu standardisieren sowie festzulegen, ob ein mittlerer Schmerz oder ein Schmerz-Maximum (PP NS) erfasst wird.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ergänzung wie benannt.</p>
<p>5.1.3.2.10 S.27</p>	<p><u>Zitat:</u> „Es existieren sowohl generische Instrumente als auch spezifisch entwickelte Instrumente für die Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden. Ein generischer, validierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der SF-36.“</p> <p><u>Anmerkung</u> Der SF-36 ist ein valides generisches Instrument, er ist aber für den Einsatz bei Menschen mit chronischen Wunden nur begrenzt geeignet, da sehr lang. Kürze mehrdimensionale generische Instrumente wie SF-12 oder generische Gesundheitsskalen wie EQ-5D-5L sind dann geeigneter.</p> <p>Für den gesamten Bericht gilt: Nicht erwähnt wird die Option der Erhebung von Lebensqualität durch Proxy-Befragungen. Sie ist in bestimmten Situationen notwendig, beispielsweise bei schweren Wunden von Kleinkindern wie sie bei der Epidermolysis bullosa oder immunologischen Wunden vorkommen.</p>

5.1.3.2.10 S.27	<p><u>Zitat:</u></p> <p>„Es gibt im Therapiegebiet chronische Wunden mehrere indikationsspezifische Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Jedoch sind viele hiervon nicht adäquat validiert. So fehlt beispielsweise in vielen Instrumenten eine hinreichende Patienteneinbindung bei der Entwicklung. Validierte Instrumente sind z. B. der Diabetic Foot Ulcer Scale Short Form (DFS-SF) [92], der Venous Leg Ulcer Quality of Life (VLU-QoL) [93] und der WOUND-Q [94,95].“</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das wichtigste, meisteingesetzte und am häufigsten validierte Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei chronischen Wunden ist der Wound-QoL. Es ist unverständlich, warum dieser überhaupt nicht erwähnt wird, denn er wurde in 68 wissenschaftlichen Publikationen eingesetzt, darunter über 20 methodischen Arbeiten zur Prüfung der Qualitätsmerkmale &lt;Literaturzitate 1-79&gt;.</p> <p>Bei der Bewertung von Instrumenten zur Erfassung der Lebensqualität ist es nicht hinreichend, auf die Leitlinie(n) Bezug zu nehmen, denn die Prüfung der Lebensqualitäts – Inventare ist in der Regel kein Gegenstand einer Evidenzsuche. Die deutsche S3-Leitlinie "Lokaltherapie schwerheilender und/oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes Mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz" (AWMF-Registernummer 091/001) erwähnt den Wound-QoL. Sie ist jedoch insofern fehlerhaft, als sie konstatiert: „... Allerdings muss auch bezüglich des Wound-QoL betont werden, dass dieser lediglich von den Autor*innen des Fragebogens getestet wurde.“ Diese Aussage ist sachlich falsch. Richtig ist vielmehr, dass unter den derzeit n=78 Publikationen zum Wound-QoL n=55 Publikationen ohne maßgebliche Beteiligung der Fragebogenentwickler publiziert wurden. Darunter sind n=50 ohne jegliche Entwicklerbeteiligung. Auch n=12 der insgesamt n=25 methodischen Publikationen zum Wound-QoL wurden ohne Entwicklerbeteiligung durchgeführt.</p> <p>Zusammengefasst liegen für den Wound-QoL die folgenden Arbeiten aus der Entwicklergruppe vor:</p> <p><b>(*fett markierte Literatur: methodische Studie des Wound-QoL)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>*Amesz SF, Klein TM, Meulendijks AM, Nguyen TV, Blome C, Roodbol PF, van Montfrans C. A translation and preliminary validation of the Dutch Wound-QoL questionnaire. BMC Dermatol 20(1):5, 2020.</b></li> <li>2. <b>*Augustin M, Baade K, Herberger K, Protz K, Goepel L, Wild T, Blome C. Use of the Wound-QoL instrument in routine practice: Feasibility, validity and development of an implementation tool. Wound Medicine 5:4-8, 2014.</b></li> <li>3. <b>*Augustin M, Conde Montero E, Zander N, Baade K, Herberger K, Debus ES, Diener H, Neubert T, Blome C. Validity and feasibility of the wound-QoL</b></li> </ol>
--------------------	--

	<p><b>questionnaire on health-related quality of life in chronic wounds. Wound Rep and Reg 25(5):852-57, 2017.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Augustin M, Keuthage W, Lobmann R, Lützkendorf S, Groth H, Möller U, Thomassin L, Bohbot S, Dissemond J, Blome C. Clinical evaluation of UrgoStart Plus dressings in real-life conditions: results of a prospective multicentre study on 961 patients. <i>J Wound Care</i>. 2021 Dec 2;30(12):966-978.</li> <li>5. Augustin M, Blome C, Storck M, Dissemond J, Heyer K, Herberger K, Mayer A, Wild T, Debus S, Schmitt J und die Konsensusgruppe. Empfehlungen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Behandlung des Ulcus cruris unter Praxisbedingungen. Congress: Wundversorgung 2016, Bremen.</li> <li>6. <b>*Blome C, Baade K, Debus SE, Price P, Augustin M. The “Wound-QoL”: A short questionnaire measuring quality of life in patients with chronic wounds based on three established disease-specific instruments. Wound Repair Regen 22:504–14, 2014.</b></li> <li>7. <b>*Conde Montero E, Sommer R, Augustin M, Blome C, Cabeza Martínez R, Horcajada Reales C, Alsina Gibert M, Ramón Sapena R, Peral Vázquez A, Montoro López J, Guisado Muñoz S, Pérez Jerónimo L, de la Cueva Dobao P, Kressel N, Mohr N. Validation of the Spanish Wound-QoL Questionnaire. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2021 Jan;112(1):44-51. English, Spanish.</b></li> <li>8. Humrich M, Goepel L, Gutknecht M, Lohrberg D, Blessmann M, Bruning G, Diener H, Dissemond J, Hartmann B, Augustin M. Health-related quality of life and patient burden in patients with split-thickness skin graft donor site wounds. <i>Int Wound J</i> 5(2):266-73, 2018.</li> <li>9. Janke TM, Kozon V, Barysch M, Valiukeviciene S, Rackauskaite L, Reich A, Stępień K, Jankechova M, van Montfrans C, Amesz S, Conde Montero E, Augustin M, Blome C. How does a chronic wound change a patient's social life? A European survey on social support and social participation. <i>Int Wound J</i>. 2023 Jul 20.</li> <li>10. <b>*Janke TM, Kozon V, Valiukeviciene S, Rackauskaite L, Reich A, Stepień K, Chernyshov P, Jankechová M, van Montfrans C, Amesz S, Barysch M, Montero EC, Augustin M, Blome C. Validation of the Wound-QoL-17 and the Wound-QoL-14 in a European sample of 305 patients with chronic wounds. Int Wound J. 2023 Dec 4;21(3):e14505.</b></li> <li>11. <b>*Janke TM, Kozon V, Valiukeviciene S, Rackauskaite L, Reich A, Stępień K, Chernyshov P, Jankechova M, Van Montfrans C, Amesz S, Barysch M, Montero EC, Augustin M, Blome C, Braren-von Stülpnagel C. Assessing health-related quality of life using the Wound-QoL-17 and the Wound-QoL-14-Results of the cross-sectional European HAQOL study using item response theory. Int Wound J. 2024 Aug;21(8):e70009.</b></li> <li>12. <b>*Janke TM, Kozon V, Valiukeviciene S, Rackauskaite L, Reich A, Stępień K, Chernyshov P, Jankechová M, Van Montfrans C, Amesz S, Barysch M, Montero EC, Augustin M, Blome C. Validation of the Wound-QoL-17 and the Wound-QoL-14 in a European sample of 305 patients with chronic wounds. Int Wound J. 2024 Mar;21(3):e14505.</b></li> <li>13. Reinboldt-Jockenhöfer F, Babadagi Z, Hoppe HD, Risse A, Rammos C, Cyrek A, Blome C, Benson S, Dissemond J. Association of wound genesis on varying aspects of health-related quality of life in patients with different types of chronic wounds: Results of a cross-sectional multicentre study. <i>Int Wound J</i>. 2021 Aug;18(4):432-439.</li> </ol>
--	---

14. Seckam AM, Twardowska-Sauchka K, Heggemann J, Süß-Burghart A, Augustin M. Clinical performance and quality of life impact of an absorbent bacteria-binding foam dressing. *Br J Nurs.* 2021 Mar 11;30(5):S21-S30.
15. **\*Sommer R, Augustin M, Hampel-Kalthoff C, Blome C. The Wound-QoL questionnaire on quality of life in chronic wounds is highly reliable. *Wound Rep and Reg* 25:730-2, 2017.**
16. **\*Sommer R, Hampel-Kalthoff C, Kalthoff B, Neht C, Scherfer E, Winkler M, & Blome, C. Differences between patient-and proxy-reported HRQoL using the Wound-QoL. *Wound Rep Regen* 26(3):293-6, 2018.**
17. **\*Sommer R, von Stülpnagel CC, Fife CE, Blasingame M, Anders MJ, Thompson D, Augustin M, da Silva N, Blome C. Development and psychometric evaluation of the U.S. English Wound-QoL questionnaire to assess health-related quality of life in people with chronic wounds. *Wound Repair Regen.* 2020 Sep;28(5):609-616.**
18. Stuermer EK, Bang C, Giessler A, Smeets R, Janke TM, Seki FD, Debus ES, Franke A, Augustin M. Effect of oral multispecies probiotic on wound healing, periodontitis and quality of life on patients with diabetes. *J Wound Care.* 2024 Jun 2;33(6):394-407.
19. **\*Topp J, Blome C, Augustin M, Mohr N, Debus ES, Diener H, Sommer R. Determining the Minimal Important Difference for the Wound-QoL Questionnaire. *Patient Prefer Adherence.* 2021 Jul 14;15:1571-1578.**
20. **\*von Stülpnagel CC, da Silva N, Augustin M, van Montfrans C, Fife C, Fagerdahl AM, Gamus A, Klein TM, Blome C, Sommer R. Assessing the quality of life of people with chronic wounds by using the cross-culturally valid and revised Wound-QoL questionnaire. *Wound Repair Regen.* 2021 May;29(3):452-459.**

Ferner liegen für den Wound-QoL die folgenden wissenschaftlichen Studien und Validierungsarbeiten aus anderen Forschungsgruppen als den Entwicklern vor:

**(\*fett markierte Literatur: methodische Studie des Wound-QoL)**

21. Agbi KE, Carvalho M, Phan H, Tuma C. Case Report: Diabetic Foot Ulcer Infection Treated with Topical Compounded Medications. *Int J Pharm Compd.* 2017 Jan-Feb;21(1):22-27. PMID: 28346194.
22. **\*Älgå A, Malmstedt J, Fagerdahl AM. Wound specific quality of life after blast or gunshot injury: Validation of the wound QoL instrument. *PLoS One.* 2022 Oct 31;17(10):e0277094.**
23. Alharbi ZI, Moshref LH, Badr RE, Zahran OA, Almaghrabi MT, Khamis SF. Post-Burn and Surgical Scar Reconstruction with Tissue Expanders: Review of the Literature and Our Local Experience. *Reports.* 2024; 7(1):1.
24. **\*Anetekhai C, Anarado A, Anetekhai W, Opara H, Mba U Onah I. Validation of Wound-QoL Questionnaire among Patients with Acute Wounds in Enugu, South-east Nigeria. *Afr J Biomed Res.* 2023 May 31; 26(2), 231–238.**
25. Armstrong DG, Orgill DP, Galiano RD, Glat PM, Kaufman JP, Carter MJ, DiDomenico LA, Zelen CM. Use of a purified reconstituted bilayer matrix in the management of chronic diabetic foot ulcers improves patient outcomes vs standard of care: Results of a prospective randomised controlled multi-centre clinical trial. *Int Wound J.* 2022 Jan 9.

<p>26. Armstrong DG, Orgill DP, Galiano RD, Glat PM, DiDomenico LA, Carter MJ, Zelen CM. A multi-centre, single-blinded randomised controlled clinical trial evaluating the effect of resorbable glass fibre matrix in the treatment of diabetic foot ulcers. <i>Int Wound J.</i> 2021 Aug 21.</p> <p>27. Armstrong DG, Galiano RD, Orgill DP, Glat PM, Carter MJ, Di Domenico LA, Reyzelman AM, Zelen CM. Multi-centre prospective randomised controlled clinical trial to evaluate a bioactive split thickness skin allograft vs standard of care in the treatment of diabetic foot ulcers. <i>Int Wound J.</i> 2022 May;19(4):932-944.</p> <p>28. Brandenburg VM, Sinha S, Torregrosa JV, Garg R, Miller S, Canals AZ, Bahr D, Joubert PH, Salcedo C, Carroll KJ, Gold A, Perelló J. Improvement in wound healing, pain, and quality of life after 12 weeks of SNF472 treatment: a phase 2 open-label study of patients with calciphylaxis. <i>J Nephrol</i> 32(5):811-21, 2019.</p> <p>29. <b>*Deufert D, Graml R, Matteucci Gothe R. Überprüfung der Test-Retest-Reliabilität des „Wound-QoL“ – Ein Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Menschen mit chronischen Wunden. <i>Pflegewissenschaft</i> 9-10:484-90, 2016.</b></p> <p>30. Eckert KA, Fife CE, Carter MJ. The Impact of Underlying Conditions on Quality-of-Life Measurement Among Patients with Chronic Wounds, as Measured by Utility Values: A Review with an Additional Study. <i>Adv Wound Care (New Rochelle).</i> 2023 Dec;12(12):680-695.</p> <p>31. <b>*Fagerdahl AM, Bergström G. Translation and Validation of a Wound-specific, Quality-of-life Instrument (The Wound-QoL) in a Swedish Population. <i>Ostomy Wound Manage</i> 64(5):40-6, 2018.</b></p> <p>32. <b>*Gamus A, Kaufman H, Keren E, Brandin G, Peles D, Chodick G. Validation of "Wound QoL" Hebrew version disease-specific questionnaire for patients with lower extremity ulcerations. <i>Int Wound J</i> 15(4):600-4, 2018.</b></p> <p>33. Gamus A, Keren E, Kaufman H, Brandin G, Peles D, Chodick G. Telemedicine versus face-to-face care for treatment of patients with lower extremity ulcers. <i>J Wound Care.</i> 2021 Nov 2;30(11):916-921.</p> <p>34. Hicks CW, Vavra AK, Goldsborough E 3rd, Rebuffatti M, Almeida J, Duwayri YM, Haurani M, Ross CB, Shah SK, Shireman PK, Smolock CJ, Yi J, Woo K. Current status of patient-reported outcome measures in vascular surgery. <i>J Vasc Surg.</i> 2021 Nov;74(5):1693-1706.e1.</p> <p>35. Huang J, Fan Q, Shi L, Shen J, Wang H. A novel chlorin derivative Shengtaibufen (STBF) mediated photodynamic therapy combined with iodophor for the treatment of chronic superficial leg wounds infected with methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>: A retrospective clinical study. <i>Photodiagnosis Photodyn Ther.</i> 2024 Aug;48:104300.</p> <p>36. Jockenhöfer F, Knust C, Benson S, Schedlowski M, Dissemond J. Influence of placebo effects on quality of life and wound healing in patients with chronic venous leg ulcers. <i>J Dtsch Dermatol Ges</i> 18(2):103-9, 2020.</p> <p>37. Kern JN, Weidemann F, O'Loughlin PF, Krettek C, Gaulke R. Mid- to Long-term Outcomes After Split-thickness Skin Graft vs. Skin Extension by Multiple Incisions. <i>In Vivo</i> 33(2):453-64, 2019.</p> <p>38. <b>*Knudsen JT, Johansen CW, Hansen AØ, Eshoj HR. The Danish wound-quality of life (Wound-QoL) questionnaire: Translation and psychometric properties. <i>Wound Repair Regen.</i> 2021 Nov;29(6):973-984.</b></p>
---

	<p>39. Kozon V, Fortner N. Wundmanagement – Handlungsfeld der professionellen Pflege. Österreichische Pflegezeitschrift, 4, 28-31.</p> <p>40. Krupová L, Pokorná A. Quality of Life in Patients with Non-Healing Wounds, with Particular Focus on Assessment Tools – A Literature Review. Cent Eur J Nurs Midw 11(2):94–103, 2020.</p> <p>41. Kudlová P, Kočvarová I. Quality of Life in Patients with Diabetic Foot Ulcers. Cent Eur J Nurs Midw 11(1):34–42, 2020.</p> <p>42. Lamotte S, Rappl A, Freiburger E, Sieber CC, Gehr TJ. Funktioneller Status und Lebensqualität von geriatrischen Patienten mit Wunden im Akutkrankenhaus : Ein Vergleich zwischen Patienten mit akuten und chronischen Wunden: eine Querschnittsstudie [Functional status and quality of life of geriatric patients with wounds in acute hospitals : A comparison between patients with acute and chronic wounds: a cross-sectional study]. Z Gerontol Geriatr. 2022 Feb;55(1):32-37. German.</p> <p>43. Liao C, Zhu M, Ding H, Li Y, Sun Q, Li X. Comparing the traditional and emerging therapies for enhancing wound healing in diabetic patients: A pivotal examination. Int Wound J. 2023 Nov 20;21(3):e14488.</p> <p><b>44. *Liu J, Li H, Zhang P, Bai R, Fu X, Guan H, Wen B, Ding Y, Qi X. Translation and validation of 17-item Wound-QoL questionnaire in a Chinese population. Int Wound J. 2022 Jul 26.</b></p> <p>45. Ma Y, He C, Gong Y, Qian L, Lu Q, Li J, Zong L, Song J, Yin Z, Shen Y. Effects of low-frequency pulsed electrical stimulation at the common peroneal nerve on chronic refractory wounds of the lower limb: A randomized controlled trial. Health Sci Rep. 2024 Sep 8;7(9):e7002.</p> <p>46. Mamaloudis I, Perivoliotis K, Zlatanov C, Baloyiannis I, Spyridakis M, Kouvata E, Samara AA, Christodoulidis G, Tepetes K. The role of alginate dressings in wound healing and quality of life after pilonidal sinus resection: A randomised controlled trial. Int Wound J. 2022 Jan 18.</p> <p>47. Meyer NJ. Lebensqualität! Ein wichtiger Faktor bei der Therapie von chronischen Wunden. 2020. Abschlussarbeit.</p> <p>48. Moeini S, Gottlieb H, Jørgensen TS, Aagaard TV, Kornø MR, Larsen MRB, Brorson S. Inforatio technique to promote wound healing of diabetic foot ulcers: study protocol for a parallel-group, evaluator-blinded, randomised clinical trial. BMJ Open. 2022 Sep 19;12(9):e062344.</p> <p>49. Omranifard M, Rasti Ardakani M, Jafari R. Postoperative Outcomes in Patients with Facial Vascular Malformation Regarding Quality of Scar, Satisfaction, and Quality of Life. Shiraz E-Med J.23(10):e122799.</p> <p>50. Oropallo A, Snyder RJ, Karpf A, Valencia D, Curtin CR, Cetnarowski W. Quality of life improvement in patients with hard-to-heal leg wounds treated with Prontosan wound irrigation solution and wound gel. J Wound Care. 2021 Oct 2;30(10):854-865.</p> <p>51. Panfil EM. Standardisierte Messinstrumente zur Erfassung der wundbezogenen Lebensqualität von Menschen mit chronischen Wunden allgemein sowie mit Dekubitus [Standardized instruments for measuring the wound-related quality of life of persons with chronic wounds, in general, and pressure ulcers]. Wund Management 9(5):194-8, 2015.</p> <p>52. Paulmann A, Strauss S, Limbourg A, Vogt PM. Platelet-derived concentrates influence human keratinocyte proliferation in vitro and induce wound healing in a</p>
--	--

prospective case series of chronic wounds of different entities in vivo. *Innov Surg Sci.* 2022 Oct 10;7(2):45-58.

53. Please HR, Vas Nunes JH, Patel R, Pluschke G, Tholley M, Ruf MT, Bolton W, Scott JA, Grobusch MP, Bolkan HA, Brown JM, Jayne DG. Chronic wounds in Sierra Leone: Searching for Buruli ulcer, a NTD caused by *Mycobacterium ulcerans*, at Masanga Hospital. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021 Oct 13;15(10):e0009862.

54. Pretzlaff K, West L, Nemeš MN, Srivastava D, Nijhawan RI. Wound care quality of life in aging patients undergoing electrodesiccation and curettage on the back. *Arch Dermatol Res.* 2021 Jun 5.

55. **\*Procházková R, Pokorná A. Česká verze dotazníku Wound-QoL. *Cesk Dermatol* 11(3):126-30, 2017.**

56. Ratliff CR, Rovnyak V. Impact of Complex Wounds on Health-Related Quality of Life: A Descriptive Study. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2021 Nov-Dec 01;48(6):504-509.

57. Reinboldt-Jockenhöfer F, Traber J, Liesch G, Bittner C, Benecke U, Dissemmond J. Concurrent optical and magnetic stimulation therapy in patients with lower extremity hard-to-heal wounds. *J Wound Care.* 2022 Jun 1;31(Sup6):S12-S21.

58. Romero-Collado À, Hernández-Martínez-Esparza E, Zabaleta-Del-Olmo E, Urpí-Fernández AM, Santemas-Masana R. Patient-Reported Outcome Measures of Quality of Life in People Affected by Diabetic Foot: A Psychometric Systematic Review. *Value Health.* 2022 Sep;25(9):1602-1618.

59. **\*Savadkoobi H, Barasteh S, Ebadi A, Ashrafizadeh H, Akbarzadeh Amirdehi M, Safdari A, Mollahadi M, Oghli SH. Psychometric properties of Persian version of wound-QOL questionnaire among older adults suffering from chronic wounds. *Front Psychol.* 2023 Jan 26;13:1041754.**

60. Schiffmann ML, Dissemmond J, Erfurt-Berge C, Hafner J, Itzlinger-Monshi BA, Jungkunz HW, Kahle B, Kreuter A, Scharffetter-Kochanek K, Lutze S, Rappersberger K, Schneider SW, Strölin A, Sunderkötter C, Goerge T. German S1 guideline: diagnosis and treatment of livedo vasculopathy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021 Nov;19(11):1668-1678.

61. Schlager JG, Kendziora B, Patzak L, Kupf S, Rothenberger C, Fiocco Z, French LE, Reinholz M, Hartmann D. Impact of COVID-19 on wound care in Germany. *Int Wound J.* 2021 Aug;18(4):536-542.

62. Simonsen NV, Klassen AF, Rae C, Dalaei F, Cano S, Poulsen L, Pusic AL, Sørensen JA. Further psychometric validation and test-retest reproducibility of the WOUND-Q. *Int Wound J.* 2024 Jan;21(1):e14354.

63. **\*Vogt TN, Santos PND, Mantovani MF, Tomim DH, Guimarães PRB, Kalinke LP. Psychometric properties of the Brazilian version of the Wound Quality of Life questionnaire. *Rev Rene.* 2020;21:e43855.**

64. Vogt TN, Koller FJ, Santos PND, Lenhane BE, Guimarães PRB, Kalinke LP. Quality of life assessment in chronic wound patients using the Wound-QoL and FLQA-Wk instruments. *Invest Educ Enferm.* 2020 Oct;38(3):e11.

65. Wang NN, Qin LJ, Liu K, Xing CY, Zhang J, Xiao YJ, Cui YG, Ning S, Yuan YG, Lu Y, Zhang ZH, Su ZL, Ye XX, Bian AN, Zeng M, Wang Q, Xu FY, Ren WK, Lyu XL, Wang L, Zhao J, Wang ML, Ma X, Liu CP, Wang XQ, Liang NX, Liu JY. [Multidisciplinary regenerative treatment and mechanisms for rescuing a severe calciphylaxis patient with human amnion-derived mesenchymal stem cells]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2022 Jul 26;102(28):2217-2221. Chinese.

66. \*Wei M, Yang Q, Ji H, Yu X, Qiu Y, Ji Y, Yang D. Psychometric evaluation of the Wound-QoL questionnaire to assess health-related quality of life in Chinese people with chronic wounds. *Int Wound J.* 2023 Aug;20(6):1903-1910.
67. Wolf S, Arbona de Gracia L, Sommer F, Schrempp MC, Anthuber M, Vlasenko D. Continuous and interrupted abdominal-wall closure after primary emergency midline laparotomy (CONIAC-trial): study protocol for a randomised controlled single centre trial. *BMJ Open.* 2022 Nov 23;12(11):e059709.
68. \*Yu-Lin Wu, Mei-Yu Hsu, Yu-Chen Kuo et al. Reliability and Validity of the Traditional Chinese Version of the Wound Quality of Life, 14 December 2022, PREPRINT (Version 1) available at Research Square

Vorgeschlagene Änderung:

Neue Formulierung:

Als häufigster und meistpublizierter validierter Fragebogen zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei chronischen Wunden wird der Wound-QoL empfohlen. Er ist für alle Entitäten chronischer Wunden geeignet und wurde auf seine Eignung sowohl in klinischen Studien wie auch in der Versorgungsroutine geprüft.

Für den Einsatz in chronischen Studien sollten nämlich Instrumente eingesetzt werden, die auch in der klinischen Praxis valide und praktikabel sind. Nur damit kann eine Anwender-Akzeptanz erreicht und ein Vergleich zum Standard of care hergestellt werden.

<p>5.1.4.1 S.29</p>	<p><u>Zitat:</u> „Mit RCTs kann ein Kausalitätsnachweis erbracht werden. Auch im Therapiegebiet chronische Wunden sind RCTs durchführbar und stellen den Standard dar.“</p> <p><u>Anmerkung</u> Dem ist zuzustimmen. Die Nutzung qualitativ hochwertiger Registerstudien sollte dennoch erwähnt werden.</p>
<p>5.1.4.2 S.31</p>	<p><u>Zitat:</u> „Allgemein führt eine fehlende Verblindung von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern, behandelnden Ärztinnen und Ärzten sowie Endpunkterheberinnen und -erhebem zu potenziell verzerrten Ergebnissen in klinischen Studien.“</p> <p><u>Anmerkung</u> Dieser Satz gilt ausschließlich für Bewertungen durch externe Personen, nicht aber durch den Patienten selbst. Er sollte in dieser Form nicht verwendet werden, da damit Patienten-berichtete Endpunkte von der Erhebung ausgeschlossen wären – ein Widerspruch auch innerhalb des vorliegenden Dokumentes.</p>
<p>5.1.4.4 S.34</p>	<p><u>Zitat:</u> „Für die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen sind dem aktuellen Versorgungskontext entsprechende Begleittherapien der chronischen Wunden (z. B. Wundversorgung, Analgetika) sowie der den chronischen Wunden zugrunde liegenden Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, chronisch-venöse Insuffizienz etc.) in allen Behandlungsarmen sicherzustellen.“</p> <p><u>Anmerkung</u> Es ist grundsätzlich richtig, dass die genannten Faktoren wie Wundversorgungskontext und Begleittherapien sowie Komorbidität Einflussfaktoren auf die Wundheilung darstellen. Dennoch kann aufgrund der Vielzahl dieser Faktoren und der fehlenden Kontrolle ihre Effektgrößen nicht auf alle potentiellen Einflussfaktoren adjustiert werden, wenn realistische Größenordnungen von Fallzahlen eingehalten werden sollen.</p>

<p>5.1.4.5 S.34</p>	<p><u>Zitat:</u> „Hierfür wird eine minimale Gesamtstudiendauer von 6 Monaten angenommen.“</p> <p><u>Anmerkung</u> Siehe auch vergleichbaren vorausgehenden Kommentar: bei intermediären Punkten, die in kurzzeitigen Phasen zu erreichen sind, beispielsweise Schmerzreduktion oder Wundinfektion ist ein Studien-Beobachtungs-Zeitraum von sechs Monaten unsachgemäß. Dies gilt insbesondere dann, wenn die Intervention mit ihren Effekten kurz ist und damit der lange Verlauf im Beobachtungs-Zeitraum gar nicht dieser Intervention zugeschrieben werden kann.</p>
<p>6 S.48</p>	<p><u>Zitat:</u> „Die Verbesserung von Symptomatik, sozialer Teilhabe und gesundheitsbezogener Lebensqualität stellt daher ein zentrales Therapieziel in der Behandlung von chronischen Wunden dar und sollte zentraler Bestandteil von klinischen Studien sein – Nutznachweise auf Basis dieser Endpunkte sind grundsätzlich möglich. Hierfür stehen bereits vereinzelt validierte Instrumente zur Verfügung.“</p> <p><u>Anmerkung</u> Es ist nochmals darauf hinzuweisen, dass die Ausführungen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie auch zu weiteren patientenberichteten Endpunkten unvollständig recherchiert wurden und hier die Literaturlage insbesondere zum Wound-QoL berücksichtigt werden sollte.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. \*Amesz SF, Klein TM, Meulendijks AM, Nguyen TV, Blome C, Roodbol PF, van Montfrans C. A translation and preliminary validation of the Dutch Wound-QoL questionnaire. *BMC Dermatol* 20(1):5, 2020.
2. \*Augustin M, Baade K, Herberger K, Protz K, Goepel L, Wild T, Blome C. Use of the Wound-QoL instrument in routine practice: Feasibility, validity and development of an implementation tool. *Wound Medicine* 5:4-8, 2014.
3. \*Augustin M, Conde Montero E, Zander N, Baade K, Herberger K, Debus ES, Diener H, Neubert T, Blome C. Validity and feasibility of the wound-QoL questionnaire on health-related quality of life in chronic wounds. *Wound Rep and Reg* 25(5):852-57, 2017.
4. Augustin M, Keuthage W, Lobmann R, Lützkendorf S, Groth H, Möller U, Thomassin L, Bohbot S, Dissemond J, Blome C. Clinical evaluation of UrgoStart Plus dressings in real-life conditions: results of a prospective multicentre study on 961 patients. *J Wound Care*. 2021 Dec 2;30(12):966-978.
5. Augustin M, Blome C, Storck M, Dissemond J, Heyer K, Herberger K, Mayer A, Wild T, Debus S, Schmitt J und die Konsensusgruppe. Empfehlungen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Behandlung des Ulcus cruris unter Praxisbedingungen. Congress: Wundversorgung 2016, Bremen.

6. **\*Blome C, Baade K, Debus SE, Price P, Augustin M. The “Wound-QoL”: A short questionnaire measuring quality of life in patients with chronic wounds based on three established disease-specific instruments. *Wound Repair Regen* 22:504–14, 2014.**
7. **\*Conde Montero E, Sommer R, Augustin M, Blome C, Cabeza Martínez R, Horcajada Reales C, Alsina Gibert M, Ramón Sapena R, Peral Vázquez A, Montoro López J, Guisado Muñoz S, Pérez Jerónimo L, de la Cueva Dobao P, Kressel N, Mohr N. Validation of the Spanish Wound-QoL Questionnaire. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021 Jan;112(1):44-51. English, Spanish.**
8. Humrich M, Goepel L, Gutknecht M, Lohrberg D, Blessmann M, Bruning G, Diener H, Dissemond J, Hartmann B, Augustin M. Health-related quality of life and patient burden in patients with split-thickness skin graft donor site wounds. *Int Wound J* 5(2):266-73, 2018.
9. Janke TM, Kozon V, Barysch M, Valiukeviciene S, Rackauskaite L, Reich A, Stępień K, Jankechova M, van Montfrans C, Amesz S, Conde Montero E, Augustin M, Blome C. How does a chronic wound change a patient's social life? A European survey on social support and social participation. *Int Wound J*. 2023 Jul 20.
10. **\*Janke TM, Kozon V, Valiukeviciene S, Rackauskaite L, Reich A, Stępień K, Chernyshov P, Jankechová M, van Montfrans C, Amesz S, Barysch M, Montero EC, Augustin M, Blome C. Validation of the Wound-QoL-17 and the Wound-QoL-14 in a European sample of 305 patients with chronic wounds. *Int Wound J*. 2023 Dec 4;21(3):e14505.**
11. **\*Janke TM, Kozon V, Valiukeviciene S, Rackauskaite L, Reich A, Stępień K, Chernyshov P, Jankechova M, Van Montfrans C, Amesz S, Barysch M, Montero EC, Augustin M, Blome C, Braren-von Stülpnagel C. Assessing health-related quality of life using the Wound-QoL-17 and the Wound-QoL-14-Results of the cross-sectional European HAQOL study using item response theory. *Int Wound J*. 2024 Aug;21(8):e70009.**
12. **\*Janke TM, Kozon V, Valiukeviciene S, Rackauskaite L, Reich A, Stępień K, Chernyshov P, Jankechová M, Van Montfrans C, Amesz S, Barysch M, Montero EC, Augustin M, Blome C. Validation of the Wound-QoL-17 and the Wound-QoL-14 in a European sample of 305 patients with chronic wounds. *Int Wound J*. 2024 Mar;21(3):e14505.**
13. Reinboldt-Jockenhöfer F, Babadagi Z, Hoppe HD, Risse A, Rammos C, Cyrek A, Blome C, Benson S, Dissemond J. Association of wound genesis on varying aspects of health-related quality of life in patients with different types of chronic wounds: Results of a cross-sectional multicentre study. *Int Wound J*. 2021 Aug;18(4):432-439.
14. Seckam AM, Twardowska-Sauchka K, Heggemann J, Süß-Burghart A, Augustin M. Clinical performance and quality of life impact of an absorbent bacteria-binding foam dressing. *Br J Nurs*. 2021 Mar 11;30(5):S21-S30.
15. **\*Sommer R, Augustin M, Hampel-Kalthoff C, Blome C. The Wound-QoL questionnaire on quality of life in chronic wounds is highly reliable. *Wound Rep and Reg* 25:730-2, 2017.**
16. **\*Sommer R, Hampel-Kalthoff C, Kalthoff B, Neht C, Scherfer E, Winkler M, & Blome, C. Differences between patient-and proxy-reported HRQoL using the Wound-QoL. *Wound Rep Regen* 26(3):293-6, 2018.**
17. **\*Sommer R, von Stülpnagel CC, Fife CE, Blasingame M, Anders MJ, Thompson D, Augustin M, da Silva N, Blome C. Development and psychometric evaluation of the U.S. English Wound-QoL questionnaire to assess health-related quality of life in people with chronic wounds. *Wound Repair Regen*. 2020 Sep;28(5):609-616.**
18. Stuermer EK, Bang C, Giessler A, Smeets R, Janke TM, Seki FD, Debus ES, Franke A, Augustin M. Effect of oral multispecies probiotic on wound healing, periodontitis and quality of life on patients with diabetes. *J Wound Care*. 2024 Jun 2;33(6):394-407.
19. **\*Topp J, Blome C, Augustin M, Mohr N, Debus ES, Diener H, Sommer R. Determining the Minimal Important Difference for the Wound-QoL Questionnaire. *Patient Prefer Adherence*. 2021 Jul 14;15:1571-1578.**
20. **\*von Stülpnagel CC, da Silva N, Augustin M, van Montfrans C, Fife C, Fagerdahl AM, Gamus A, Klein TM, Blome C, Sommer R. Assessing the quality of life of people with chronic wounds by using the cross-culturally valid and revised Wound-QoL questionnaire. *Wound Repair Regen*. 2021 May;29(3):452-459.**
21. Agbi KE, Carvalho M, Phan H, Tuma C. Case Report: Diabetic Foot Ulcer Infection Treated with Topical Compounded Medications. *Int J Pharm Compd*. 2017 Jan-Feb;21(1):22-27. PMID: 28346194.
22. **\*Älgå A, Malmstedt J, Fagerdahl AM. Wound specific quality of life after blast or gunshot injury: Validation of the wound QoL instrument. *PLoS One*. 2022 Oct 31;17(10):e0277094.**
23. Alharbi ZI, Moshref LH, Badr RE, Zahran OA, Almaghrabi MT, Khamis SF. Post-Burn and Surgical Scar Reconstruction with Tissue Expanders: Review of the Literature and Our Local Experience. *Reports*. 2024; 7(1):1.
24. **\*Anetekhai C, Anarado A, Anetekhai W, Opara H, Mba U Onah I. Validation of Wound-QoL Questionnaire among Patients with Acute Wounds in Enugu, South-east Nigeria. *Afr J Biomed Res*. 2023 May 31; 26(2), 231–238.**
25. Armstrong DG, Orgill DP, Galiano RD, Glat PM, Kaufman JP, Carter MJ, DiDomenico LA, Zelen CM. Use of a purified reconstituted bilayer matrix in the management of chronic diabetic foot ulcers improves patient

- outcomes vs standard of care: Results of a prospective randomised controlled multi-centre clinical trial. *Int Wound J.* 2022 Jan 9.
26. Armstrong DG, Orgill DP, Galiano RD, Glat PM, DiDomenico LA, Carter MJ, Zelen CM. A multi-centre, single-blinded randomised controlled clinical trial evaluating the effect of resorbable glass fibre matrix in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2021 Aug 21.
  27. Armstrong DG, Galiano RD, Orgill DP, Glat PM, Carter MJ, Di Domenico LA, Reyzelman AM, Zelen CM. Multi-centre prospective randomised controlled clinical trial to evaluate a bioactive split thickness skin allograft vs standard of care in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2022 May;19(4):932-944.
  28. Brandenburg VM, Sinha S, Torregrosa JV, Garg R, Miller S, Canals AZ, Bahr D, Joubert PH, Salcedo C, Carroll KJ, Gold A, Perelló J. Improvement in wound healing, pain, and quality of life after 12 weeks of SNF472 treatment: a phase 2 open-label study of patients with calciphylaxis. *J Nephrol* 32(5):811-21, 2019.
  29. **\*Deufert D, Graml R, Matteucci Gothe R. Überprüfung der Test-Retest-Reliabilität des „Wound-QoL“ – Ein Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Menschen mit chronischen Wunden. *Pflegewissenschaft* 9-10:484-90, 2016.**
  30. Eckert KA, Fife CE, Carter MJ. The Impact of Underlying Conditions on Quality-of-Life Measurement Among Patients with Chronic Wounds, as Measured by Utility Values: A Review with an Additional Study. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2023 Dec;12(12):680-695.
  31. **\*Fagerdahl AM, Bergström G. Translation and Validation of a Wound-specific, Quality-of-life Instrument (The Wound-QoL) in a Swedish Population. *Ostomy Wound Manage* 64(5):40-6, 2018.**
  32. **\*Gamus A, Kaufman H, Keren E, Brandin G, Peles D, Chodick G. Validation of "Wound QoL" Hebrew version disease-specific questionnaire for patients with lower extremity ulcerations. *Int Wound J* 15(4):600-4, 2018.**
  33. Gamus A, Keren E, Kaufman H, Brandin G, Peles D, Chodick G. Telemedicine versus face-to-face care for treatment of patients with lower extremity ulcers. *J Wound Care.* 2021 Nov 2;30(11):916-921.
  34. Hicks CW, Vavra AK, Goldsborough E 3rd, Rebuffati M, Almeida J, Duwayri YM, Haurani M, Ross CB, Shah SK, Shireman PK, Smolock CJ, Yi J, Woo K. Current status of patient-reported outcome measures in vascular surgery. *J Vasc Surg.* 2021 Nov;74(5):1693-1706.e1.
  35. Huang J, Fan Q, Shi L, Shen J, Wang H. A novel chlorin derivative Shengtaibufen (STBF) mediated photodynamic therapy combined with iodophor for the treatment of chronic superficial leg wounds infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A retrospective clinical study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2024 Aug;48:104300.
  36. Jockenhöfer F, Knust C, Benson S, Schedlowski M, Dissemond J. Influence of placebo effects on quality of life and wound healing in patients with chronic venous leg ulcers. *J Dtsch Dermatol Ges* 18(2):103-9, 2020.
  37. Kern JN, Weidemann F, O'Loughlin PF, Krettek C, Gaulke R. Mid- to Long-term Outcomes After Split-thickness Skin Graft vs. Skin Extension by Multiple Incisions. *In Vivo* 33(2):453-64, 2019.
  38. **\*Knudsen JT, Johansen CW, Hansen AØ, Eshoj HR. The Danish wound-quality of life (Wound-QoL) questionnaire: Translation and psychometric properties. *Wound Repair Regen.* 2021 Nov;29(6):973-984.**
  39. Kozon V, Fortner N. Wundmanagement – Handlungsfeld der professionellen Pflege. *Österreichische Pflegezeitschrift*, 4, 28-31.
  40. Krupová L, Pokorná A. Quality of Life in Patients with Non-Healing Wounds, with Particular Focus on Assessment Tools – A Literature Review. *Cent Eur J Nurs Midw* 11(2):94–103, 2020.
  41. Kudlová P, Kočvarová I. Quality of Life in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Cent Eur J Nurs Midw* 11(1):34–42, 2020.
  42. Lamotte S, Rappl A, Freiberger E, Sieber CC, Gehr TJ. Funktioneller Status und Lebensqualität von geriatrischen Patienten mit Wunden im Akutkrankenhaus : Ein Vergleich zwischen Patienten mit akuten und chronischen Wunden: eine Querschnittsstudie [Functional status and quality of life of geriatric patients with wounds in acute hospitals : A comparison between patients with acute and chronic wounds: a cross-sectional study]. *Z Gerontol Geriatr.* 2022 Feb;55(1):32-37. German.
  43. Liao C, Zhu M, Ding H, Li Y, Sun Q, Li X. Comparing the traditional and emerging therapies for enhancing wound healing in diabetic patients: A pivotal examination. *Int Wound J.* 2023 Nov 20;21(3):e14488.
  44. **\*Liu J, Li H, Zhang P, Bai R, Fu X, Guan H, Wen B, Ding Y, Qi X. Translation and validation of 17-item Wound-QoL questionnaire in a Chinese population. *Int Wound J.* 2022 Jul 26.**
  45. Ma Y, He C, Gong Y, Qian L, Lu Q, Li J, Zong L, Song J, Yin Z, Shen Y. Effects of low-frequency pulsed electrical stimulation at the common peroneal nerve on chronic refractory wounds of the lower limb: A randomized controlled trial. *Health Sci Rep.* 2024 Sep 8;7(9):e7002.
  46. Mamaloudis I, Perivoliotis K, Zlatanos C, Baloyiannis I, Spyridakis M, Kouvata E, Samara AA, Christodoulidis G, Tepetes K. The role of alginate dressings in wound healing and quality of life after pilonidal sinus resection: A randomised controlled trial. *Int Wound J.* 2022 Jan 18.
  47. Meyer NJ. Lebensqualität! Ein wichtiger Faktor bei der Therapie von chronischen Wunden. 2020. Abschlussarbeit.
  48. Moeni S, Gottlieb H, Jørgensen TS, Aagaard TV, Kornø MR, Larsen MRB, Brorson S. Inforatio technique to promote wound healing of diabetic foot ulcers: study protocol for a parallel-group, evaluator-blinded, randomised clinical trial. *BMJ Open.* 2022 Sep 19;12(9):e062344.

49. Omranifard M, Rasti Ardakani M, Jafari R. Postoperative Outcomes in Patients with Facial Vascular Malformation Regarding Quality of Scar, Satisfaction, and Quality of Life. *Shiraz E-Med J*. 2023(10):e122799.
50. Oropallo A, Snyder RJ, Karpf A, Valencia D, Curtin CR, Cetnarowski W. Quality of life improvement in patients with hard-to-heal leg wounds treated with Prontosan wound irrigation solution and wound gel. *J Wound Care*. 2021 Oct 2;30(10):854-865.
51. Panfil EM. Standardisierte Messinstrumente zur Erfassung der wundbezogenen Lebensqualität von Menschen mit chronischen Wunden allgemein sowie mit Dekubitus [Standardized instruments for measuring the wound-related quality of life of persons with chronic wounds, in general, and pressure ulcers]. *Wund Management* 9(5):194-8, 2015.
52. Paulmann A, Strauss S, Limbourg A, Vogt PM. Platelet-derived concentrates influence human keratinocyte proliferation in vitro and induce wound healing in a prospective case series of chronic wounds of different entities in vivo. *Innov Surg Sci*. 2022 Oct 10;7(2):45-58.
53. Please HR, Vas Nunes JH, Patel R, Pluschke G, Tholley M, Ruf MT, Bolton W, Scott JA, Grobusch MP, Bolkan HA, Brown JM, Jayne DG. Chronic wounds in Sierra Leone: Searching for Buruli ulcer, a NTD caused by *Mycobacterium ulcerans*, at Masanga Hospital. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Oct 13;15(10):e0009862.
54. Pretzlaff K, West L, Nemeš MN, Srivastava D, Nijhawan RI. Wound care quality of life in aging patients undergoing electrodesiccation and curettage on the back. *Arch Dermatol Res*. 2021 Jun 5.
55. **\*Procházková R, Pokorná A. Česká verze dotazníku Wound-QoL. *Cesk Dermatol* 11(3):126-30, 2017.**
56. Ratliff CR, Rovnyak V. Impact of Complex Wounds on Health-Related Quality of Life: A Descriptive Study. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2021 Nov-Dec 01;48(6):504-509.
57. Reinholdt-Jockenhöfer F, Traber J, Liesch G, Bittner C, Benecke U, Dissemmond J. Concurrent optical and magnetic stimulation therapy in patients with lower extremity hard-to-heal wounds. *J Wound Care*. 2022 Jun 1;31(Sup6):S12-S21.
58. Romero-Collado À, Hernández-Martínez-Esparza E, Zabaleta-Del-Olmo E, Urpí-Fernández AM, Santemas-Masana R. Patient-Reported Outcome Measures of Quality of Life in People Affected by Diabetic Foot: A Psychometric Systematic Review. *Value Health*. 2022 Sep;25(9):1602-1618.
59. **\*Savadkoochi H, Barasteh S, Ebadi A, Ashrafzadeh H, Akbarzadeh Amirdehi M, Safdari A, Mollahadi M, Oghli SH. Psychometric properties of Persian version of wound-QOL questionnaire among older adults suffering from chronic wounds. *Front Psychol*. 2023 Jan 26;13:1041754.**
60. Schiffmann ML, Dissemmond J, Erfurt-Berge C, Hafner J, Itzlinger-Monshi BA, Jungkunz HW, Kahle B, Kreuter A, Scharffetter-Kochanek K, Lutze S, Rappersberger K, Schneider SW, Strölin A, Sunderkötter C, Goerge T. German S1 guideline: diagnosis and treatment of livedovascularopathy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021 Nov;19(11):1668-1678.
61. Schlager JG, Kendziora B, Patzak L, Kupf S, Rothenberger C, Fiocco Z, French LE, Reinholz M, Hartmann D. Impact of COVID-19 on wound care in Germany. *Int Wound J*. 2021 Aug;18(4):536-542.
62. Simonsen NV, Klassen AF, Rae C, Dalaei F, Cano S, Poulsen L, Pusic AL, Sørensen JA. Further psychometric validation and test-retest reproducibility of the WOUND-Q. *Int Wound J*. 2024 Jan;21(1):e14354.
63. **\*Vogt TN, Santos PND, Mantovani MF, Tomim DH, Guimarães PRB, Kalinke LP. Psychometric properties of the Brazilian version of the Wound Quality of Life questionnaire. *Rev Rene*. 2020;21:e43855.**
64. Vogt TN, Koller FJ, Santos PND, Lenhani BE, Guimarães PRB, Kalinke LP. Quality of life assessment in chronic wound patients using the Wound-QoL and FLQA-Wk instruments. *Invest Educ Enferm*. 2020 Oct;38(3):e11.
65. Wang NN, Qin LJ, Liu K, Xing CY, Zhang J, Xiao YJ, Cui YG, Ning S, Yuan YG, Lu Y, Zhang ZH, Su ZL, Ye XX, Bian AN, Zeng M, Wang Q, Xu FY, Ren WK, Lyu XL, Wang L, Zhao J, Wang ML, Ma X, Liu CP, Wang XQ, Liang NX, Liu JY. [Multidisciplinary regenerative treatment and mechanisms for rescuing a severe calciphylaxis patient with human amnion-derived mesenchymal stem cells]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2022 Jul 26;102(28):2217-2221. Chinese.
66. **\*Wei M, Yang Q, Ji H, Yu X, Qiu Y, Ji Y, Yang D. Psychometric evaluation of the Wound-QoL questionnaire to assess health-related quality of life in Chinese people with chronic wounds. *Int Wound J*. 2023 Aug;20(6):1903-1910.**
67. Wolf S, Arbona de Gracia L, Sommer F, Schrempf MC, Anthuber M, Vlasenko D. Continuous and interrupted abdominal-wall closure after primary emergency midline laparotomy (CONIAC-trial): study protocol for a randomised controlled single centre trial. *BMJ Open*. 2022 Nov 23;12(11):e059709.
68. **\*Yu-Lin Wu, Mei-Yu Hsu, Yu-Chen Kuo et al. Reliability and Validity of the Traditional Chinese Version of the Wound Quality of Life, 14 December 2022, PREPRINT (Version 1) available at Research Square**

**A.1.5 Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin e. V. – Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin**

**Autorinnen und Autoren**

- Karl, Thomas

## Stellungnahme zum Vorläufigen Rapid Report

**Berichtnr: A24-61**

### **Titel: Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung**

*Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorläufigen Rapid Report“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.*

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b>	
<i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>	
Karl, Thomas; Dr. med.	
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt</b> (bitte ankreuzen)	
<input checked="" type="checkbox"/>	<b>im Namen folgender Institution / Organisation:</b> Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin – Gesellschaft für operative, endovaskuläre und präventive Gefäßmedizin e. V.
<input type="checkbox"/>	<b>als Privatperson(en)</b>

***Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.***

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)**

***Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.***

Die DGG e.V. unterstützt die Bemühungen des IQWiG, durch Darstellung methodischer Grundlagen bei der Generierung dringend benötigter Evidenz, insbesondere für sogenannte sonstige Produkte zur Wundbehandlung (sPzW), die Durchführung entsprechend hochwertiger Studien zu unterstützen.

Das Fehlen hochwertiger Evidenz erschwert rationale Therapie- und Erstattungsentscheidungen bzw. macht diese sogar unmöglich. Dieser Umstand spiegelt sich auch in der aktuellen S3 Leitlinie zur Lokalthherapie chronischer Wunden wider, die mangels hochwertiger Studien kaum evidenzbasierte Empfehlungen mit hohem Empfehlungsgrad aussprechen kann. Eine Verbesserung der Evidenzgrundlage ist für die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden daher zweifelsfrei wünschenswert.

Die Forderung nach einem wissenschaftlichen Nutznachweis, insbesondere für sogenannte sonstige Wundprodukten nach AM-RL Va Gruppe 3 wird seitens der DGG umfänglich unterstützt.

Die in dem Rapid report im Absatz 5.1.3. ff dargestellten Studienendpunkte sind praxisrelevant und vollständig beschrieben. Auch sind die zentralen Merkmale zur Studiendurchführung in Absatz 5.1.4. ff auch für Studien zur Lokalthherapie chronischer Wunden wünschenswert.

Die beschriebenen grundlegenden Anforderungen an und Rahmenbedingungen für klinische Studien können aber nur bedingt auf Studien für die Lokalthherapie chronischer Wunden übertragen werden. Auch wenn dies prinzipiell möglich erscheint, ergeben sich bei konsequenter Anwendung der beschriebenen Studienendpunkte und insbesondere der Anwendung der beschriebenen Merkmale in Hinblick auf die Studiendurchführung zahlreiche spezifische Herausforderungen, denen Rechnung getragen werden muss.

So sind unter anderem Effekte auf relevante Studienendpunkte (z.B. Wundheilungsraten und Wundheilungsgeschwindigkeit, QoL, Amputationsraten und Mortalität) nicht nur von der angewandten Lokalthherapie, sondern in besonderem und vermutlich vorrangigem Maße von der stringenten und suffizienten Behandlung der zugrundeliegenden Ursache (z.B. einer chronisch venösen Insuffizienz oder arteriellen Durchblutungsstörung) sowie der Behandlung/ Beeinflussung/ Ausschaltung zahlreicher lokaler und systemischer Einflussfaktoren (z.B. Ernährungsstatus, Begleiterkrankungen und notwendiger Medikation, Alter, Immunkompetenz) abhängig.

Um derartige Effekte auf das Studienergebnis ausschließen zu können werden zum einen entsprechend hohe Patientenzahlen benötigt. Ausreichende Studiengrößen von vermutlich mehreren hundert Probanden pro Studienarm sind trotz der Vielzahl betroffener Menschen in Deutschland nur im Rahmen von multizentrischen (internationalen) Studien zu erzielen.

Da zum anderen Studienergebnisse von einer Wundentität nicht vorbehaltlos auf andere Wundentitäten übertragen werden können ist pro Entität (DFS, UCV, Decubitus, pAVK etc.) mindestens eine hochwertige Studie pro Produkt erforderlich. Die Finanzierung derartig umfangreicher und zahlreicher Studien ist insbesondere für kleinere, innovative Hersteller nicht zu gewährleisten.

Weiterhin liegt bei zahlreichen Wunden eine multifaktoriell bedingte Wunde vor (z.B. arterielle Durchblutungsstörung und Diabetes mellitus und eingeschränkte Mobilität), so dass oftmals keine eindeutige Zuordnung zu einer Wundentität möglich ist und zahlreiche Patienten dadurch als Studienteilnehmer ausgeschlossen werden müssten.

Da es sich bei Patienten mit chronischen Wunden oftmals um ältere Menschen handelt muss von einer zusätzlich hohen drop out Rate ausgegangen werden, die eine entsprechende Anpassung der Probandenzahl erfordert.

Zusätzlich bestehen bereits hinsichtlich der lokalen Standardtherapie (Kontrollgruppe), als auch in Hinblick auf die grundsätzlich für eine Wundheilung erforderliche Kausaltherapie zahlreiche länderspezifische und Institutionsspezifische Unterschiede. Daher sind die geforderten methodischen Rahmenbedingungen, wie sie z.B. bei pharmakologischen Interventionsstudien Anwendung (Medikament A vs. B) finden, für Interventionsstudien zur Lokaltherapie mit sonstigen Wundprodukten zeitnah und kurzfristig nicht realisierbar.

Der seitens der Medizinproduktehersteller seit Jahren nicht erbrachte Nutznachweis führt nun zu einer unmittelbaren Verschlechterung der Versorgungssituation, insbesondere im ambulanten Bereich.

Als medizinische Fachgesellschaft, die einen erheblichen Anteil chronischer Wunden behandelt, schätzen wir die sich aufgrund der fehlenden Verordnungsfähigkeit zahlreicher, in der täglichen Versorgungspraxis seit vielen Jahren etablierter Wundprodukte ergebenden Versorgungsbrüche als höchst problematisch ein. Es ist nicht nachvollziehbar, warum Produkte, die im stationären Sektor tagtäglich erfolgreich bei Wundinfektionen zur lokalen Behandlung eingesetzt werden und als Standardtherapie etabliert sind, bei der anschließenden ambulanten Versorgung nicht mehr verordnungsfähig sind.

Eines der entscheidenden Ziele bei der Versorgung chronischer Wunden ist die Vermeidung oder Behandlung einer Wundinfektion. Wundinfektionen sind ein signifikanter und entscheidender Faktor hinsichtlich Amputationsrisiko und stationären Behandlungskosten bei Ulcus cruris venosum und insbesondere dem diabetischen Fußsyndrom.

Berechtigterweise wird- nicht nur bei der Behandlung chronischer Wunden- ein restriktiver Einsatz von Antibiotika gefordert und ist bei einer lokalen Wundinfektion ohne systemische Infektionszeichen im Regelfall nicht erforderlich. Durch Einordnung nahezu aller antiinfektiös/ antiseptisch / antimikrobielle wirksamer Wundprodukte in Gruppe 3 AM-RL Va stehen nun im ambulanten Bereich keine pharmakologisch antiinfektiös wirksamen Lokaltherapeutika (z.B. Silber, Polyhexanid (PHMB), Octenidindihydrochlorid (OCT), Natriumhypochlorit/hypochlorige Säure (NaOCl/HOCl), PVP-Iod, Chlorhexidingluconat (CHG)) mehr zu Verfügung, die in Richtlinien und Konsensudokumenten zur Wund- und Schleimhautantiseptik zur Prophylaxe und Sanierung als Therapie der Wahl von Infektionen empfohlen werden.

Dieser Umstand wird zwangsläufig zu einer vermehrten Verordnung von Antibiotika, häufigeren stationären Einweisungen, Zunahme stationärer Behandlungstage und steigenden Kosten führen.

In Summe führt die fehlende Verordnungsfähigkeit derartiger, antimikrobiell wirkender Produkte zu einer Verschlechterung der Versorgungssituation für die Betroffenen, Effizienzminderung und Kostensteigerung in der Behandlung von Menschen mit chronischen Wunden.

Es ist unbestritten sinnvoll, dass für Verbandmittel, die durch pharmakologische, immunologische oder metabolische Eigenschaften aktiv Einfluss auf physiologische und pathophysiologische Prozesse der Wundheilung nehmen, eine neue gesetzliche Regelung geschaffen wurde, die einen Nutznachweis für ebendiese Produkte zur Generierung höherwertiger Evidenz in der Wundbehandlung unter Anpassung der Rahmenbedingungen auf die spezifischen, oben dargelegten Besonderheiten fordert.

Hiervon müssen mangels zu Verfügung stehenden gleichwertigen alternativen Wundprodukten aber die o.g. Produkte ausgenommen werden, die ihre antimikrobielle Wirksamkeit gegen Bakterien, Viren und Pilze im Rahmen von Zulassungsstudien o.ä. Bewertungen bereits zweifelsfrei nachgewiesen haben. Deren fehlende Verordnungsfähigkeit wird eine zunehmenden Resistenzentwicklung bei Antibiotika, Zunahme pharmakologischer Nebenwirkungen (z.B. Flourchinolone), Zunahme von Wundinfektionen und ein steigendes Amputationsrisiko zur Folge haben.

Es wäre dringend wünschenswert und erforderlich, dass derartige, in der täglichen Wundversorgung insbesondere bei Wundinfektionen unentbehrliche, antimikrobielle Wundprodukte -trotz fehlendem, in RCT's erbrachten Nutznachweis hinsichtlich der geforderten Endpunkte in der Wundbehandlung, aber ausreichendem Wirksamkeitsnachweis in anderer Form (u.a. RKI)- weiterhin verordnungsfähig und erstattungsfähig bleiben.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung:</u>  <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
	<u>Anmerkung:</u>  <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

### **A.1.6 Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie e. V. (DGPL)**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Mühlberger, Dominic
- Stücker, Markus



## Deutsche Gesellschaft für Phlebologie und Lymphologie

PD Dr. Dominic Mühlberger – Museumsstr. 18 – A-4020 Linz–

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237

50679 Köln

**Der Präsident**  
**PD Dr. med. Dominic Mühlberger**

MED PULS LINZ

Email: [REDACTED]

Homepage: <http://www.phlebology.de>

Sekretariat der DGP, [REDACTED]

Telefon [REDACTED]

Telefax [REDACTED]

Klinik und Poliklinik für Dermatologie

E-Mail: [REDACTED]

26.1.2025

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die Zusendung Ihrer Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung.

Wir nehmen zu folgenden Punkten Stellung:

- Wir sind nicht der Meinung, dass pro randomisierte kontrollierte Studie nur eine Fragestellung berücksichtigt werden kann. Vielmehr sollte es auch angesichts der Aufwändigkeit der Studien möglich sein, in einer Studie mehrere Fragestellungen zu prüfen.
- Die in den Studien verwendeten Endpunkte sollten am Therapieziel und der Zweckbestimmung der zu prüfenden Wundtherapie orientiert sein, da nicht immer ein Wundverschluss möglich oder primäres Therapieziel ist (z.B. palliativ oder antimikrobielle, zeitlich begrenzte lokale Therapie).
- Die Studiendauer ( $\geq 3$  oder  $\geq 6$  Monate) sollte sich auch aus der Fragestellung ergeben und sollte in begründeten Fällen auch abweichen können.
- Auf Grund der Multimorbidität der Menschen mit chronischen Wunden besteht ein sehr hohes Dropout-Risiko, was bei der Definition und Interpretation des Follow-up zur Rezidivvermeidung berücksichtigt werden sollte.
- Da ein MMP-Überschuss ein gemeinsames Merkmal chronischer Wunden ist, sind aus unserer Sicht Studien zu MMP reduzierenden Wundverbänden exemplarisch für chronische Wunden, so dass hier auch Rückschlüsse von einer Entität chronischer Wunden zu anderen chronischen Wunden möglich sein können.

Bankverbindung: [REDACTED]

- Real World Studien sollten ergänzend zu randomisierten kontrollierten Studien berücksichtigt werden. Dies kann zum Beispiel bei der Interpretation gleichgerichteter Effekte für andere Indikationen sinnvoll sein.

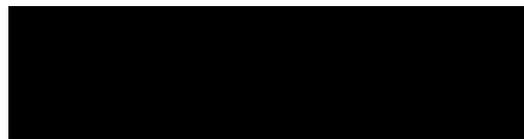
Grundsätzlich sollten Studienanforderungen verhältnismäßig und realistisch durchführbar sein. Dies ist aus unserer Sicht angesichts der definierten Parameter wie z. B. der Studiendauer und, wegen der häufigen Dropouts wg. Multimorbidität der Patienten unter Umständen nicht realisierbar.

Wir bitten daher, Ihre Vorgaben noch einmal auf ihre Umsetzbarkeit zu überprüfen.

Mit freundlichen Grüßen



PD Dr. med. Dominic Mühlberger



Prof. Dr. med. Markus Stücker

Bankverbindung:



### **A.1.7 Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V.**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Burckhardt, Marion
- Maier-Hasselmann, Andreas
- Nink-Grebe, Brigitte

**Stellungnahme zum Vorläufigen Rapid Report**

**Berichtnr: A24-61**

**Titel: Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im  
Therapiegebiet Wundbehandlung**

*Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorläufigen Rapid Report“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.*

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b> <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>	
Nink-Grebe, Brigitte	
Burckhardt, Marion Prof. Dr.	
Maier-Hasselmann, Andreas, Prof. Dr. med.	
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	<b>im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e.V.</b>
<input type="checkbox"/>	<b>als Privatperson(en)</b>

**Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.**

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)**

***Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.***

Die Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung e. V. (DGfW) begrüßt die Darstellung der methodischen Grundlagen für ein adäquates Studiendesign in der Wundtherapie / Wundbehnadlung. Insbesondere begrüßen wir die Feststellung, dass die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien auch im Bereich der Behandlung chronischer Wunden möglich ist und geringere Evidenzanforderungen als unbegründet angesehen werden. Sehr verdienstvoll ist die ausführliche Würdigung der Berücksichtigung von Surrogatparametern bei der Bewertung von Studienergebnissen.

Wir können auch den Autor\*innen zustimmen, spezifischere Standards mit Anforderungen für die Entwicklung und Prüfung von Produkten zur Wundbehandlung sowie Core Outcome Sets festzulegen. Wir stimmen auch uneingeschränkt der prospektiven Registrierung geplanter Studien und der Verpflichtung zur Veröffentlichung der wichtigsten Studiendaten zu.

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse und Schlussfolgerungen die seit Jahren in der Fachöffentlichkeit immer wieder hinterfragten Grundannahmen zu den Einschlusskriterien der S3-Leitlinie „Lokaltherapie schwer heilender und/oder chronischer Wunden bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus oder chronisch venöser Insuffizienz“, die seit 2012 RCTs und den Endpunkt „vollständiger Wundverschluss“ als wichtigste Grundlage für evidenzbasierte Empfehlungen berücksichtigt.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)**

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
Kap 7.	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die kontrovers diskutierte Berücksichtigung der Wundflächenreduktion /partieller Wundverschluss wird als zusätzlicher Endpunkt aufgenommen, was aus studienplanungspraktischen Gründen grundsätzlich möglich ist. Die geforderte Kombination mit einer Erfassung der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Aktivitäten des täglichen Lebens, von Schmerzen sowie eine spürbare Veränderung einer über die Größe hinausgehenden belastenden Wundeigenschaft (z.B. Ulzerationen) erscheint uns unverzichtbar.</p> <p>Das Problem der fehlenden standardisierten Technik zur Messung der Wundgröße wird thematisiert, kann aber leider nicht zufriedenstellend gelöst werden. Die Reduktion der Wundgröße bleibt als Surrogatparameter für die Verwendung als alleiniger Endpunkt einer Studie vorläufig ungeeignet, es sei denn, die Validierung dieses Parameters gelingt durch eine Studie, die den dargestellten Bedingungen entspricht. Darüber hinaus ist zu hinterfragen, ob eine Kombination (Wundflächenreduktion und Verbesserung der Lebensqualität) ein sinnvoller Endpunkt für die Nutzenbewertung ist. Dies würde Tür und Tor öffnen, langfristig nicht heilende Wunden grundsätzlich in Kauf zu nehmen, wenn die Lebensqualität durch die Behandlung verbessert wird. Das wäre in palliativen Versorgungssituationen angemessen, nicht jedoch, wenn kurative Ziele bei den Patienten und Patientinnen im Vordergrund stehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Wir empfehlen, dies deutlicher herauszustellen, bis überzeugende Ergebnisse aus einer Surrogatvalidierungsstudie vorliegen.</p>

Kap 7	<p><u>Anmerkung:</u> Es gibt eine Reihe von Faktoren (z. B. die sich verändernde Durchblutungssituation), welche für die Wundheilung prognostisch bedeutend sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wir empfehlen, variable Prognosefaktoren (z. B. ABI, durchblutungsfördernde Maßnahmen oder HbA1c) für die Heilung chronischer oder schwer heilender Wunden zu Beginn und im Verlauf längerer RCTs zu erheben und zu berichten, um den Erfolg der Randomisierung und eine mögliche Ungleichbehandlung der Gruppen beurteilen zu können.</p>
-------	---

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### **Literaturverzeichnis**

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.*

### **A.1.8 Deutscher Wundrat e. V.**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Münter, Karl-Christian

**Deckblatt**  
**zur Stellungnahme zum Vorläufigen Rapid Report**

**Berichtnr: A24-61**

**Titel: Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im  
Therapiegebiet Wundbehandlung**

<b>Kontaktdaten einer Ansprechperson</b> (werden <u>nicht</u> veröffentlicht)	
Titel und Name:	Dr.med. Karl-Christian Münter
	_____
	_____

Vorläufiger Rapid Report des IQWIG vom 07.01.25

**Vorbemerkung**

Der Gemeinsame Bundesausschuß (G-BA) hat am 07.05.24 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) mit der Erstellung eines Rapid Reports beauftragt. Es sollten in einer wissenschaftlichen Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung mit einer Fokussierung auf eine Bewertung der Endpunkte Fragen der Gestaltung der Studien, der Endpunkte und insbesondere der Verwendung von Surrogatendpunkten geklärt werden.

Als regulierende Behörde hat der G-BA ein Interesse an klaren, nachprüfbaren Kriterien, die zulassungsrelevante Studien zu erfüllen haben. Ein intrinsisches Interesse an der Gewinnung von Evidenz in der Wundbehandlung hat der G-BA hingegen nicht.

Der Deutsche Wundrat (DWR) versteht sich als Interessenvertretung der von chronischen Wunden betroffenen Menschen. Der DWR hat ein großes Interesse daran, dass klinische Studien im Gebiet der Wundbehandlung durchgeführt werden. Der DWR begrüßt, dass das IQWIG nunmehr Kriterien vorschlägt, deren Anwendung in Zukunft die Anerkennung der Zulassungsrelevanz sichern würde.

**Beschreibung relevanter chronischer Wundentitäten**

Das IQWIG chronische Wunden ein in solche, denen eine konkrete kausale Ursache zugrunde liegt (z.B. pAVK), solche, die durch über einen längeren Zeitraum bestehende körperliche Einschränkungen verursacht werden (z.B. Dekubitalulcera) und solche, die durch Entzündungen oder im Rahmen von Tumorerkrankungen entstehen.

## **Relevante Endpunkte im Therapiegebiet chronischer Wunden**

Das IQWiG benennt 10 relevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Schmerz, Hospitalisierung, Amputation, Infektion, Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens und der sozialen Teilhabe, Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, unerwünschte Wirkungen)

### **Stellungnahme des DWR:**

Die Beschreibung der Wundentitäten ist akzeptabel.

Die Liste der Endpunkte erscheint vollständig.

Unter dem Endpunkt Morbidität beschreibt das IQWiG den vollständigen Wundverschluss als primäres Therapieziel, das für die Patienten auch die höchste Bedeutung hätte. Eine ausreichend lange Zeit der Nachbeobachtung soll die dauerhafte Erreichung dieses Ziels gewährleisten.

Allerdings gibt das IQWiG den Hinweis, dass auch ein partieller Wundverschluss, zwar nicht an sich aber in Verbindung mit einem patientenrelevanten Aspekt („hierbei sind insbesondere die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Aktivitäten des täglichen Lebens, von Schmerzen sowie eine spürbare Veränderung einer über die Größe hinausgehenden belastenden Wundeigenschaft (z. B. Ulzerationen) zu nennen“) als Endpunkt verwendet werden kann.

Der DWR begrüßt diese Möglichkeit im Interesse der praktischen Durchführung von Studien mit realisierbarer Laufzeit.

Das IQWiG betont die Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens und der sozialen Teilhabe. Da diese Aspekte in vielen Gebieten der Medizin zunehmend an Bedeutung gewinnen, ist dies nachvollziehbar und begrüßenswert.

Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität sollen durch validierte Instrumente wie den EQ-5D erfasst werden. Im Interesse der Vergleichbarkeit der Studien und deren eventuellen Zusammenfassung in Metaanalysen wäre der DWR hier und bei dem vorherigen Punkt für eine verbindliche einheitliche Lösung.

### **Studienmerkmale**

Das IQWiG fordert alle zulassungsrelevanten Studien als RCT durchzuführen .

Patientinnen und Patienten, deren Angehörige, Studienpersonal sowie die Personen , die die Endpunkterhebung vornehmen, sollten verblindet sein. Das IQWiG nennt in seinen Ausführungen einige Möglichkeiten wie Patienten, Angehörige und Studienpersonal auch bei Wundstudien verblindet werden könnten und fordert diese Verblindung ein .

Dem IQWiG zufolge kann die Studiendauer je nach Therapieziel flexibel sein. Während Studien mit dem Ziel des kompletten Wundverschlusses mindestens 6 Monate plus Nachbeobachtung benötigen,

könnten Studien, die auf den partiellen Wundverschluss unter Einbeziehung eines patientenrelevanten Zusatznutzens abzielen, eine Studiendauer von drei Monaten haben.

#### **Stellungnahme des DWR:**

Der DWR betont, dass Evidenz durchaus auch durch andere Methoden, z.B. prospektive Register, gewonnen werden kann. Allerdings sind RCT für Zulassungsverfahren am besten geeignet.

Die Verblindung von Patienten, Angehörigen und Studienpersonal dürfte in der Praxis an Fachkräftemangel sowie an organisatorischen und finanziellen Hürden scheitern. Dass die Personen, die letztlich die Endpunkterhebung vornehmen verblindet werden, ist jedoch möglich.

Eine sechsmonatige Studiendauer mit langer Nachbeobachtungszeit ist sowohl für Sponsoren und Studienzentren als auch für die Patienten kaum realisierbar. Eine dreimonatige Dauer unter den beschriebenen Bedingungen wäre eine gangbare Alternative.

#### **Surrogatvalidierungsstudie**

Da das IQWiG bei seiner Literaturrecherche keine Studie gefunden hat, in welcher Surrogatendpunkte (z.B. partieller Wundverschluss als Surrogat für kompletten Wundverschluss) ausreichend validiert worden sind, schlägt es die Durchführung einer solchen Studie vor und benennt hier auch die Voraussetzungen dafür.

Das IQWiG geht dabei sehr ins Detail und leistet somit schon eine erhebliche Vorarbeit.

In eng begrenzten Ausnahmefällen sieht das IQWiG auch Möglichkeiten für die Verwendung von Surrogatendpunkten ohne eine solche Studie.

#### **Stellungnahme des DWR:**

Die vom IQWiG vorgeschlagene Studie wird auch vom DWR vermisst. Wie das IQWiG ausführt, wäre sie aber auch nur sehr schwer durchführbar und kostenintensiv. Finanzierungsmöglichkeiten wären nicht leicht zu finden.

Die vom IQWiG genannten Möglichkeiten für die Anerkennung von Surrogatendpunkten ohne eine vorher durchgeführte derartige Studie dürften in der Wundbehandlung, wenn überhaupt, nur äußerst selten vorkommen.

#### **Abschließende Stellungnahme des DWR**

Der DWR erkennt im Rapid Report des IQWiG den Versuch, klare Regeln für die Durchführung von Wundstudien, deren Ergebnisse auch als zulassungsrelevant vom G-BA anerkannt werden, aufzustellen.

Ohne diese Regeln aufweichen zu wollen, weist der DWR auf die in der Praxis auftretenden Probleme bei der Durchführung klinischer Studien im Bereich chronischer Wunden hin.

Der DWR macht sich daher insbesondere die Punkte zu eigen, die die Durchführung von zulassungsrelevanten Studien auch nach Meinung des IQWiG ermöglichen und erleichtern:

- dreimonatige Studiendauer, wenn der partielle Wundverschluss mit einem patientenrelevanten Aspekt gekoppelt wird.
- deutliche Betonung der Endpunkte Einschränkung der täglichen Aktivitäten und der sozialen Teilhabe, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

- Verblindung insbesondere der endpunkterhebenden Personen

Es ist Anliegen des Deutschen Wundrates, dass möglichst viele regelkonforme Studien zur Wundbehandlung in Deutschland durchgeführt und diese vom G-BA als zulassungsrelevant anerkannt werden können. Es ist zu hoffen, dass der G-BA unsere Lesart des Rapid Reports teilt.

### **A.1.9 Initiative Chronische Wunden e. V. (ICW)**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Dissemond, Joachim
- Gerber, Veronika
- Motzkus, Martin
- Rembe, Julian-Dario
- Teubner, Katja

## Stellungnahme zum Vorläufigen Rapid Report

**Berichtnr: A24-61**

### **Titel: Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung**

*Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorläufigen Rapid Report“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.*

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b> <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Dr. med. Julian-Dario Rembe
Prof. Dr. med. Joachim Dissemond
Katja Teubner
Veronika Gerber
Martin Motzkus
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b> <input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: Initiative Chronische Wunden e.V. (ICW) <input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

***Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.***

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)**

***Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.***

Die chronische Wundversorgung stellt eine immense medizinische, wirtschaftliche und gesellschaftliche Herausforderung dar. Trotz zunehmender Fortschritte in der Versorgung fehlt es nach wie vor an einem einheitlichen Konsens über die Definition und Bewertung von Endpunkten in klinischen Studien zur adäquaten Bewertung neuer Therapieverfahren oder Produkte. Dies erschwert die Vergleichbarkeit und Qualität der Forschung sowie die Implementierung evidenzbasierter Ansätze in der Versorgungspraxis. Des Weiteren führt es zu Problemen in der Definition der Erstattungsfähigkeit, Erstellung medizinischer Leitlinien und Stringenz in der Anwendung von Wundtherapeutika in der Versorgung von Menschen mit chronischen Wunden.

Die Fachgesellschaft Initiative Chronische Wunden e.V. (ICW) unterstützt in diesem Sinne die erbrachten Bemühungen und Leistung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), methodisch relevante Grundlagen wie studienrelevante Populationsgruppierungen und relevante Studienendpunkte aufzuarbeiten. Ohne eine initiale Festlegung dieses methodischen Fundaments ist der Aufbau einer belastbaren und dringend notwendigen Evidenzbasis für die moderne und zeitgemäße Versorgung von Menschen mit chronischen Wunden nicht erreichbar. Eine entsprechend hochwertige Studienbasis ist jedoch insbesondere für die Schaffung klar strukturierter und rationaler therapeutischer Strategien unabdingbar. Die aktuelle Novellierung der AWMF S3-Leitlinie zur Lokalthherapie schwerheilender und/oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus oder chronisch venöser Insuffizienz krankt ohne inertes Eigenverschulden, an eben diesem Mangel hochwertiger wissenschaftlicher Studien, welche die Basis für eine Empfehlung auf methodischem S3-Leitlinienniveau darstellen. Hierbei gibt es jedoch multiple strukturelle und inhaltliche Missstände zu adressieren.

Der Prozess der Neustrukturierung der Erstattungsfähigkeit von Produkten in der Wundbehandlung in den vergangenen Jahren hat diese Problematik noch verdeutlicht. Eine grundlegende Neustrukturierung und Abstufung in der Kategorisierung und Verordnungsfähigkeit von Verbandmitteln und Produkten der Wundbehandlung nach ihren Eigenschaften ist begrüßenswert und sinnvoll. Die Seitens des gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bis dato getroffenen Abstufungen gemäß Abschnitt P und Anlage Va der Arzneimittel-Richtlinie sind grundlegend sinnvoll. Eine geforderte Nutzenbewertung medizinisch-therapeutisch wirksamer Produkte (spezifisch hier „Sonstige Produkte zur Wundbehandlung“ – AM-Richtlinie Anlage Va Teil 3) auf Grundlage aussagekräftiger, wissenschaftlich korrekt erfolgter Studien ist in diesem Zusammenhang ebenfalls unabdingbar und wird durch die ICW e.V. umfänglich anerkannt und unterstützt.

Der nun veröffentlichte Rapid Reports zum Thema „Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung“ macht jedoch erneut deutlich, dass der Prozess der Ausgestaltung inklusive notwendiger Reglementarien zur Festlegung erwarteter Studieninhalte, -ausgestaltung und -umfang noch am Anfang steht. Hinsichtlich einer deutlichen Verbesserung der evidenz-basierten Versorgung von Menschen mit chronischen Wunden auf hochwertiger Studienbasis für die Entscheidungsfindung bedarf es noch umfangreicher Klärung. Mehrere Aspekte benötigen eine offene und breite Diskussion unter Einbezug aller betroffenen Professionen, Fachgesellschaften, Stakeholdern,

staatlichen Institutionen und nicht zuletzt Betroffener, an der sich die Initiative Chronische Wunden e.V. (ICW) mit ihrer langjährigen, interdisziplinären und interprofessionellen Expertise gerne beteiligt.

Unter diesem Aspekt ist der vorläufige Rapid Report des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) eine insofern begrüßenswerte wissenschaftliche Ausarbeitung, dass hiermit eine solide Diskussionsgrundlage für die Festlegung einiger fundamentaler Studienaspekte für die Erarbeitung von Studien zur Bewertung von Wundprodukten geschaffen wurde. Hierzu ist das IQWiG zu beglückwünschen und die getätigte Arbeit und Zusammentragung sowie partielle Bewertung der Aspekte sind überaus hilfreich. Hierfür gilt es den Beteiligten Dank auszusprechen.

Weiter muss jedoch betont werden, dass dies erst ein Teilaspekt des überaus notwendigen und zeitlich dringlichen Diskurses ist. Insbesondere unter dem Aspekt der Verunsicherungen, welche jüngste politische Entwicklungen mit sich brachten. Hierbei standen nicht nur Firmen vor großen Unklarheiten, sondern Versorgende aller Bereiche (ärztlich, pflegerisch, ambulant sowie klinisch), ganz zu schweigen von Betroffenen, welche, ob der aktuellen und in naher Zukunft fortbestehenden Erstattungsmöglichkeiten moderner Wundtherapeutika, mit Verunsicherung und Unklarheit konfrontiert sind.

Umso wichtiger ist die Notwendigkeit Klarheit bzgl. der zu erbringenden Anforderungen für Produkte und Therapien unter unabhängigen, evidenz-basierten, wissenschaftlich korrekten Gesichtspunkten zu schaffen. Schlussendlich wird selbst nach Erreichen eines solchen Meilensteins noch eine relevante Zeitspanne vergehen bis belastbare Evidenz zu bis dato unklaren Therapiekonzepten und Produktkategorien geschaffen werden konnte.

Mit konkretem Bezug auf den veröffentlichten Rapid Report des IQWiG ist festzuhalten, dass viele der gelieferten Inhalte bereits ein wertvolles Gerüst für die Planung klinischer Studien im Bereich der Wundbehandlung darstellen. Relevante Aspekte wie generelle Studienmerkmale i.S. einer geforderten Randomisierung, ausreichende Behandlungs- und Nachbeobachtungszeiten, Stratifizierung von Subgruppen in verschiedene Entitäten (sofern adressiert) und die Notwendigkeit einer nach bestem Standard behandelten Kontrollgruppe sind hierbei positiv zu nennen. Positiv hervorzuheben ist auch die Adressierung der verschiedenen Möglichkeiten einer Verblindung im Rahmen von Studien zur Wundbehandlung, welche häufig zu leichtfertig abgetan wird (vgl. 5.1.4.2). Eine Verblindung kann unter gegebenen Umständen eine Herausforderung darstellen, ist jedoch durch ein gutes Design durchaus umsetzbar und kann insbesondere in Bezug auf PROMs und Studienadhärenz deutliche Effekte zeigen.

In den folgenden Aspekten kann nach Ansicht der ICW e.V. noch nachgebessert werden bzw. sollten diese in weiterführende Überlegungen einbezogen werden:

- In der Aufarbeitung der relevanten Entitäten chronischer Wunden sind die kumulativ auf 20% kommenden atypischen Wundentitäten leider nicht ausreichend aufgeführt und ausgearbeitet. Dies gilt insbesondere unter dem Aspekt, dass diese heterogene Gruppe (und die Heterogenität der Studienpopulationen generell) ein relevanter Einflussfaktor in der Studienplanung und Beeinflussung der Ergebnisse (bei z.B. zu

breiter Populationsfassung oder fehlender Stratifizierung – wie unter 5.1.4.1 „Stratifizierung“ und 5.1.4.3 „Patientenpopulation“ selbst angemerkt) ist.

- Grundlegend stellen die übergeordneten identifizierten Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, Vermeidung eines Rezidivs, Amputations-freies Überleben, Lebensqualität und weitere die primäre Zielsetzung einer holistischen Wundtherapie dar. Deren Erfassung im Rahmen klinischer Studien ist absolut empfehlenswert.
- Insbesondere Produkte nach Teil 3 der Anlage Va der AM-Richtlinie haben die Zielsetzung einzelne oder mehrere spezifische Prozesse der Geweberegeneration zu beeinflussen. Hierunter fallen u.a. immunologische Aspekte, metabolische Prozesse und milieu-modulierende Einflüsse. Da die Geweberegeneration und Wundheilung keinen singulär geradlinigen Verlauf darstellt, sondern eine phasenunterteilte, überlappende Kombination mehrerer Prozesse, welche individuell oder in Kombination durch Therapeutika adressiert werden, benötigt es nicht nur eine Endpunktausrichtung auf das übergeordnete Ziel des vollständigen Wundverschluss, sondern auch eine adäquate Auseinandersetzung mit der Abbildung geeigneter Prozess- und phasenspezifischer (Zwischen-/Sekundär-)Endpunkte. Hierbei ggf. als kombinierte Endpunkte mit vollständigem Wundverschluss. Ähnlich der komplexen multimodalen Therapie einer malignen Erkrankung führt selten die optimale Adressierung eines Einzelaspekts allein zum durchschlagenden Gesamterfolg, wohl jedoch kann die relevante Verbesserung des Einzelaspekts (z.B. beeinflusst durch ein sonstiges Produkt der Wundversorgung) unter multiplen nicht-optimalen Versorgungsaspekten maskiert werden und in einem neutralen Gesamteffekt münden, der den positiven Teilaspekt der Intervention verkennt. Teilweise wurde dieser Aspekt bereits auf den Seiten 18 und 19 im Sinne der „Endpunktoperationalisierung“ angesprochen, wobei hier jedoch nur spezifisch die Flächenreduktion (partieller Wundverschluss) in Kopplung mit patientenrelevanten Endpunkten angesprochen wird. Weitere phasenspezifische Endpunktkombinationen sollten eruiert werden.
- In diesem Zusammenhang ist die Festlegung der Mindestanforderungen an eine Standardbehandlung im Sinne der Kontrollgruppe, welche in aussagekräftige RCTs erfolgen sollte, ebenfalls höchst relevant und sollte ausgeführt werden. Im Sinne der Kontrolle von bekannten Einflussvariablen und Confoundern ist dieser Aspekt höchst relevant und zu wenig abgebildet. Eine gewisse Varianz hinsichtlich der Standardbehandlung ist Entitäts- und Lokalitätsbedingt unumgänglich, eine Festlegung eines Frameworks mit bedingtem Spielraum ist jedoch umsetzbar und ermöglicht eine Eingrenzung dieser Varianz.
- Insgesamt sind bei allen Punkten der Studienplanung, begonnen bei der Eingrenzung der Population, der Endpunktfestlegung, ebenso wie Studienmodalitäten (Randomisierung, Verblindung) wesentliche biostatistische Implikationen zu beachten. Wenn auch nicht explizite Aufgabe des Reports, so ist dieser Aspekt immens wichtig, so dass erwogen werden sollte dem Report oder darauf aufbauenden Dokumenten eine detailliertere Empfehlung zu konkreten biostatistischen Planungs- und Auswertungsaspekten anzufügen, die über die recht allgemein gehaltenen Empfehlungen aus z.B. 5.1.3.3 oder 5.1.3.4 hinaus gehen.

Zusammenfassend bildet der gelieferte vorläufige Rapid Report des IQWiG eine gute Grundlage für die weiterführende Spezifizierung der nötigen Anforderungen an klinische Studien im Bereich der Wundbehandlung. Die Initiative Chronische Wunden e.V. (ICW) begrüßt dies ausdrücklich, möchte jedoch auch darauf hinweisen, dass eine noch weiterführende, detailliertere Ausgestaltung dieser ersten Grundlage mit umfangreicher Konkretisierung der Empfehlungen zwingend nötig ist.

Hierbei gilt es aus unserer Sicht ein Mindestmaß an spezifischen, konkreten Anforderungen für eine als ausreichend und hochwertig angesehene klinische Studie für den komplexen und spezifischen Bereich der (chronischen) Wundversorgung auf übergeordneter Ebene im Sinne eines vorrangigen Patientennutzen zu definieren. Es sollte erwogen werden dieser „Dachstruktur“ konkrete Empfehlungen zieladaptierter Ausgestaltung hinsichtlich Studiendesign, Endpunkten und auch statistischer Ausgestaltung unterzuordnen, um Klarheit hinsichtlich Erwartungen und Anforderungen für alle beteiligten Stakeholder, Wissenschaftler und Behandelnden zu schaffen. Dabei sollten auch moderne Studiendesigns (z.B. adaptive Studiendesigns inkl. Zwischenauswertungen, Co-primäre oder kombinierte Endpunkte, Cross-Over Designs) als wichtig beachtet werden und ebenso der Wert von Registerstudien, Real-World Evidence und Plattform-Studien einbezogen werden.

Wie im Rapid Report dargelegt ist die Erstellung eines entsprechenden Frameworks bzw. empfehlender Richtlinien (ähnlich den ICH-Guidelines) für die Durchführung von klinischen Studien in der Wundbehandlung wünschenswert und dringend notwendig. Diese muss dabei aber die zentralen Therapieaspekte einer guten holistischen Behandlung adäquat adressieren. Die systemische Therapie der Grunderkrankung ebenso wie die spezifische, phasenadaptierte Lokaltherapie der modernen Wundbehandlung. Während ein großer Fokus auf das Studiendesign des ersten Aspekts und übergeordneter Studienziele gelegt wird, fehlt es vorrangig an einer strukturierten Fokussierung auf die Relevanz und Untersuchung der optimalen Lokaltherapie. Ohne jeden Zweifel ist die optimale Therapie der Grundproblematik (Blutzuckerkontrolle, Revaskularisation, Druckentlastung, u.a.) das Fundament, auf dem eine jede Behandlung fußt und am Ende einer als wertvoll zu bewertenden holistischen Therapie muss ein patientenrelevanter Endpunkt (Wundverschluss, Verbesserung der Lebensqualität, Rezidivprophylaxe) stehen. Die teilweise klinisch höchst-relevanten Effekte phasenspezifischer, vorübergehender Interventionen (z.B. Infektoresolution oder Gewebeaufbau zur Flächen- oder Tiefenreduktion) gehen dabei in den aktuellen Designs zu oft in der studientechnischen Abbildung der Gesamtkomplexität einer holistischen Therapie verloren. Dieser Missstand muss genauer adressiert werden und es müssen gemeinsame Lösungen gefunden werden, um alltagsgeprüfte Therapien wie die antiseptische Lokaltherapie, ähnlich dem Prozess der Vakuumversiegelungstherapie, zu klarifizieren und aus dem Graubereich herauszubewegen.

Hierfür benötigt es aus unserer Sicht eine noch weitere Konkretisierung der bisherigen erarbeiteten Ergebnisse mit einem offenen Diskurs aller relevanten Fachbereiche, Professionen, Expertisen und Stakeholder und einer Festschreibung von Vorgaben zur Lösung der aufgeführten Studienmängel im Sinne eines Frameworks.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)**

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
5.1.2.1, Seite 8	<p><u>Anmerkung:</u> Aktuell ist der Versorgungsreport 2024 der DAK mit dem Fokusthema chronische Wunde herausgegeben worden, welcher relevante epidemiologische Routine-Versorgungsdaten von DAK-Versicherten aus den Jahren 2017-2021 inkl. Hochrechnungen zu Prävalenz und Versorgung in Deutschland beinhaltet. Diese aktuelleren Zahlen legen sogar eine 20% höhere Zahl von Menschen mit chronischen Wunden in Deutschland (ca. 1 Million statt 800.000) nahe.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ggf. Aufnahme als aktuelle Versorgungsdaten in Deutschland. <a href="https://caas.content.dak.de/caas/v1/media/86682/data/5420fe7fee043eb318f60327035197e9/versorgungsreport-2024-chronische-wunden-report.pdf">https://caas.content.dak.de/caas/v1/media/86682/data/5420fe7fee043eb318f60327035197e9/versorgungsreport-2024-chronische-wunden-report.pdf</a></p>
5.1.2.2, Seite 10-12	<p><u>Anmerkung:</u> Während die genannten chronischen Wundentitäten den überwiegenden Anteil umfassen, ist doch der Bereich seltener und atypischer Wunden mit kumulativ 20% aller chronischen Wunden nicht zu verachten. Während hierunter sich multiple ursächliche Entitäten subsummieren, die jeweils spezifische Eigenschaften und Grundtherapien aufweisen ist im Sinne einer ordentlichen Populationsdefinition im Rahmen klinischer Studien zumindest deren dezidierte Adressierung zu nennen und darzustellen, wenn auch nur um auf die hohe Relevanz der sauberen Definition der Studienpopulation hinzuweisen. Mit geschätzten 20% Gesamtanteil an chronischen Wunden stellt diese heterogene Gruppierung einen relevanten Anteil und potenziellen Verzerrungsfaktor bei unsauberer Trennung der Patientenkohorten in Studien dar und bedarf daher einer etwas genaueren Aufschlüsselung und Erwähnung. Die Subsummierung unter „Chronische Wunden aufgrund von Entzündung“ oder „Weitere chronische Wunden“ (Seite 12) erscheint hier unzureichend, da eine der Hauptzielsetzungen „die Beschreibung relevanter chronischer Wundentitäten“ ist (Punkt 2 „Fragestellung“, Seite 2).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Erwägung der genaueren Aufschlüsselung der Gruppe „Seltener und atypischer chronischer Wunden“, ggf. gemäß dem Konsensdokument der European Wound Management Association (EWMA): <a href="https://ewma.org/wp-content/uploads/2024/02/JWC-EWMA-supplement_Atypical-Wounds_March-2019.pdf">https://ewma.org/wp-content/uploads/2024/02/JWC-EWMA-supplement_Atypical-Wounds_March-2019.pdf</a></p>

5.1.2.3, Seite 13-15	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Wie bereits im Text oben ausgeführt ist neben der grundlegenden Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung eine optimale Lokalthherapie einer chronischen Wunde von hoher Bedeutung. Diese Lokalthherapie folgt dem Prinzip ein optimales Milieu zur Geweberegeneration unter Beachtung der spezifischen Heilungsphasen (wie bereits korrekt unter 5.1.2 auf Seite 7 dargelegt: exsudativ, resorptiv, proliferativ, reparativ) herzustellen, zu erhalten bzw. pathologischen Disruptionen dieser Prozesse entgegenzuwirken. Insbesondere auf die Beeinflussung dieser Prozesse fokussieren sich Produkte der Gruppen 2 und 3 der Anlage Va der AM-Richtlinie und insbesondere zu diesen Gruppen und Prozessbeeinflussungen als Teil der Gesamttherapie benötigt es Klarheit hinsichtlich der adäquaten Studiengestaltung. Daher kommt in unseren Augen dieser Abschnitt zu kurz und behandelt dieses relevante zweite Standbein der modernen Wundtherapie nicht adäquat. Insbesondere diese lokalthérapeutischen Interventionen adäquat abzubilden und somit den Gesamteffekt phasengerechter Interventionen auf das Gesamt-Outcome darzustellen, z.B. im Sinne belastbarer, valider und zu empfehlender Surrogatendpunkte oder der Konstruktion sinniger Composite-Endpunkte, muss ein nahegelegenes Ziel in der Zukunft sein.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Differenzierte Darstellung der Aspekte einer guten Lokalthherapie, z.B. unter Zuhilfenahme einschlägiger, publizierter und weit verbreiteter Therapiekonzepte und -prinzipien, wie beispielsweise dem MOIST-Konzept:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dissemond J, Assenheimer B, Gerber V, Kurz P, Läuchli S, Panfil EM, Probst S, Traber J, Strohal R. Lokalthherapie chronischer Wunden: Das MOIST Konzept. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2023 Mar;148(07):400-5.</li> </ul> <p>oder anderen phasenadaptierten Therapiekonzepten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Giebeler C, Riecke S, Riedl S. Versorgung von chronischen Wunden und Wundheilungsstörungen. Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date. 2020 Oct;14(05):451-62.</li> </ul> <p>Im Rahmen dessen genauere Auseinandersetzung mit der Eignung von kombinierten Endpunkten („composite endpoints“) für diesen Aspekt und passenden Studiendesigns als mögliches Endpunktinstrument.</p>
-------------------------	---

<p>5.1.3.2.10, Seite 27</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden im zugehörigen Kapitel recht ausführlich der generische SF-36 dargestellt und mehrere Entitäten-spezifische Instrumente exemplarisch erwähnt (wie der DFS-SF oder der VLU-QoL). Des Weiteren wird ein validierter Fragebogen aus einem multizentrischen Projekt aus den USA, Canada, Niederlande und Dänemark exemplarisch dargestellt, welcher jedoch nicht in einer deutschsprachigen Version validiert zur Verfügung steht. Allerdings wird der seit 2014 existierende, aus Deutschland stammende und in deutscher Sprache validiert und international publizierte sowie in mehrere Sprachen übersetzte und revalidierte Wound-QoL nicht erwähnt. Angesichts dessen, dass dieses Instrument für die Lebensqualitätsmessung bei chronischen Wunden in Deutschland in der Alltagspraxis am weitesten verbreitet ist, ist dies schwer nachzuvollziehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aufnahme des Wound-QoL als vorgestelltes Instrument für die Messung von PROMs, auch gerne mit dem Hinweis der methodischen Lücken im Vergleich zum WOUND-Q und anderen Instrumenten, jedoch als das bisher valideste und meistgenutzte deutschsprachige Instrument für die wundbezogene Messung der Lebensqualität.</p> <p>Zugrundeliegende Publikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Augustin M, Baade K, Herberger K, Protz K, Goepel L, Wild T, Blome C. Use of the WoundQoL instrument in routine practice: feasibility, validity and development of an implementation tool. Wound Medicine. 2014 Jun 1;5:4-8.</li> <li>- Augustin M, Conde Montero E, Zander N, Baade K, Herberger K, Debus ES, Diener H, Neubert T, Blome C. Validity and feasibility of the wound-QoL questionnaire on health-related quality of life in chronic wounds. Wound Repair and Regeneration. 2017 Sep;25(5):852-7.</li> <li>- Blome C, Baade K, Sebastian Debus E, Price P, Augustin M. The “W ound-QoL”: A short questionnaire measuring quality of life in patients with chronic wounds based on three established disease-specific instruments. Wound Repair and Regeneration. 2014 Jul;22(4):504-14.</li> <li>- Sommer R, Augustin M, Hampel-Kalthoff C, Blome C. The Wound-QoL questionnaire on quality of life in chronic wounds is highly reliable. Wound Repair and Regeneration. 2017 Aug;25(4):730-2.</li> <li>- Sommer R, Hampel-Kalthoff C, Kalthoff B, Neht C, Scherfer E, Winkler M, Blome C. Differences between patient-and proxy-reported HRQoL using the wound-QoL. Wound Repair and Regeneration. 2018 May;26(3):293-6.</li> <li>- Topp J, Blome C, Augustin M, Mohr N, Debus ES, Diener H, Sommer R. Determining the minimal important difference for the wound-QoL questionnaire. Patient preference and adherence. 2021 Jul 14:1571-8.</li> </ul>
---------------------------------	---

	<p>- von Stülpnagel CC, da Silva N, Augustin M, van Montfrans C, Fife C, Fagerdahl AM, Gamus A, Klein TM, Blome C, Sommer R. Assessing the quality of life of people with chronic wounds by using the cross-culturally valid and revised wound-QoL questionnaire. Wound Repair and Regeneration. 2021 May;29(3):452-9.</p>
5.1.4.6, Seite 35	<p><u>Anmerkung:</u> Die Zitation [40] Jull et al. (2015) ist hier fälschlicherweise als Juli et al. geschrieben.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Korrektur</p>
Allgemein	<p><u>Anmerkung:</u> Die wertvollen, stellenweise konkreten Empfehlungen basierend auf den herausgearbeiteten Daten sind über das gesamte Dokument, stellenweise in umfangreichen Textpassagen enthalten. Eine übersichtliche tabellarische Darstellung der herausgearbeiteten Empfehlungen im Report wäre hilfreich.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Einfügen einer Tabelle, welche prägnant und themenbezogen die zentralen Empfehlungen zusammenfasst (z.B. Mindeststudiendauer 6 Monate, Kontrollgruppe, Stratifizierung der Gruppen, u.ä.)</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Literaturverzeichnis

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.*

Isoherranen K, O'Brien JJ, Barker J, Dissemond J, Hafner J, Jemec GB, Kamarachev J, Läuchli S, Montero EC, Nobbe S, Sunderkötter C. Atypical wounds. Best clinical practice and challenges. Journal of wound care. 2019 Jun 1;28(Sup6):S1-92.

Tisch & Nolting (2024) - Versorgungsreport 2024: Chronische Wunden – Versorgungssituation und Optimierungspotenziale. URL:

<https://caas.content.dak.de/caas/v1/media/86682/data/5420fe7fee043eb318f60327035197e9/versorgungsreport-2024-chronische-wunden-report.pdf>

Dissemond J, Assenheimer B, Gerber V, Kurz P, Läuchli S, Panfil EM, Probst S, Traber J, Strohal R. Lokalthherapie chronischer Wunden: Das MOIST Konzept. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift. 2023 Mar;148(07):400-5.

Giebeler C, Riecke S, Riedl S. Versorgung von chronischen Wunden und Wundheilungsstörungen. Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date. 2020 Oct;14(05):451-62.

Augustin M, Baade K, Herberger K, Protz K, Goepel L, Wild T, Blome C. Use of the WoundQoL instrument in routine practice: feasibility, validity and development of an implementation tool. Wound Medicine. 2014 Jun 1;5:4-8.

Augustin M, Conde Montero E, Zander N, Baade K, Herberger K, Debus ES, Diener H, Neubert T, Blome C. Validity and feasibility of the wound-QoL questionnaire on health-related quality of life in chronic wounds. Wound Repair and Regeneration. 2017 Sep;25(5):852-7.

Blome C, Baade K, Sebastian Debus E, Price P, Augustin M. The "W ound-QoL": A short questionnaire measuring quality of life in patients with chronic wounds based on three established disease-specific instruments. Wound Repair and Regeneration. 2014 Jul;22(4):504-14.

Sommer R, Augustin M, Hampel-Kalthoff C, Blome C. The Wound-QoL questionnaire on quality of life in chronic wounds is highly reliable. Wound Repair and Regeneration. 2017 Aug;25(4):730-2.

Sommer R, Hampel-Kalthoff C, Kalthoff B, Neht C, Scherfer E, Winkler M, Blome C. Differences between patient-and proxy-reported HRQoL using the wound-QoL. Wound Repair and Regeneration. 2018 May;26(3):293-6.

Topp J, Blome C, Augustin M, Mohr N, Debus ES, Diener H, Sommer R. Determining the minimal important difference for the wound-QoL questionnaire. Patient preference and adherence. 2021 Jul 14:1571-8.

von Stülpnagel CC, da Silva N, Augustin M, van Montfrans C, Fife C, Fagerdahl AM, Gamus A, Klein TM, Blome C, Sommer R. Assessing the quality of life of people with chronic wounds by using the cross-culturally valid and revised wound-QoL questionnaire. Wound Repair and Regeneration. 2021 May;29(3):452-9.

### **A.1.10 Kerecis Deutschland GmbH**

#### **Autorinnen und Autoren**

- Hunger, Wolfgang

**Stellungnahme zum Vorläufigen Rapid Report**

**Berichtnr: A24-61**

**Titel: Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im  
Therapiegebiet Wundbehandlung**

*Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorläufigen Rapid Report“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.*

<p><b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b> Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</p>
Hunger, Wolfgang
<p><b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: <b>Kerecis Deutschland GmbH</b> <b>Am Neumarkt 42, 22041 Hamburg</b></p> <p><input type="checkbox"/> als Privatperson(en)</p>

**Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.**

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)**

<b><i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i></b>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)**

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
---	---

<p>5.1.2. (S. 7)</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Text dieses Abschnitts werden verschiedene „relevante Wundentitäten“ ermittelt und dargestellt. „Relevanz“ wird dabei nicht definiert, vermutlich ist eine hohe Prävalenz gemeint. Die in der folgenden Tabelle 1 „exemplarisch“ dargestellten Wundentitäten aus verschiedenen Quellen beinhalten alle später genauer vorgestellten chronischen Wundarten. Allerdings zeigen bereits diese Darstellungen der Prävalenz, dass die Begrifflichkeiten oft nicht klar abgegrenzt sind. Beispiele sind die ausschließlich bei der AOK Hessen aufgelisteten posttraumatischen Wunden oder die nur von der Barmer GEK ausgewiesenen gemischt arteriell-venösen Ulcera cruris (hier: Mixed), die jeweils in den anderen Aufstellungen nicht zu finden sind. Die beiden genannten Aufstellungen zeigen und quantifizieren als einzige zudem eine Gruppe als „Andere“.</p> <p>Diese Gruppe wird teils unter „Weitere chronische Wundentitäten“ im weiteren Text abgehandelt. Darunter werden durch Tumor bedingte Wunden, durch Chemotherapie und Glukokortikoide verursachte und solche Wunden unbekannter Ursache zusammengefasst.</p> <p>Wir möchten darauf aufmerksam machen, dass es zudem auch weitere Wundtypen gibt, u.a. genetisch bedingte (Genodermatosen). Beispielhaft sei genannt die Epidermolysis bullosa (EB), diese bezeichnet eine Gruppe von Erkrankungen, die mit Blasenbildung und leichter Verletzlichkeit der Haut einhergehen. Diese ist selten mit einer geschätzten Prävalenz von 4.500 bis 5.000 Fällen pro Jahr. Die EB wird in 4 Formen unterteilt, je nachdem, welche Haut- oder Schleimhautschichten betroffen sind. Die häufigste und leichteste Form ist die EB simplex (EBS) mit eher oberflächlichen Läsionen. Die Kindler-EB (KEB), die junktionale EB (JEB) und die dystrophe EB (DEB) sind schwere Formen mit Blasenbildung an und in der gesamten Haut, an Schleimhäuten und inneren Organen [01, Has, 2023]. Aber auch andere seltene hereditäre Erkrankungen wie das Klinefelter-Syndrom, immunologische Erkrankungen wie das TAP-Mangel-Syndrom und die Leukozytenadhäsionsdefizienz-Syndrome, Hämoglobinopathien und quantitative Störungen der Hämoglobinsynthese sowie Vaskulopathien, Progeroidsyndrome und Bindegewebserkrankungen können differenzialdiagnostisch als Auslöser chronischer Wunden in Betracht kommen [02, Elskarhawi-Welt 2008].</p> <p>Mit dem Begriff Wundentitäten, der uns international weniger gebräuchlich erscheint, wird darüber hinweggegangen, dass die Ursachen für chronische Ulcera mannigfaltig sein können. Dissemond differenziert 2017 unter anderem: Vaskulitis, Livedo-Vaskulopathie, Pyoderma gangrenosum, Necrobiosis lipoidica, hypertensives Ulcus Martorell, Calciphylaxie, Infektionskrankheiten, Neoplasmen, Drogen, Hautartefakte und (wie schon angesprochen) genetische Defekte [03, Dissemond, 2017].</p> <p>Es ist evident, dass im Rahmen eines Rapid Report diese Entitäten nicht vollumfänglich ausdifferenziert werden können und sollen. Aber der Bericht sollte herausstellen, dass die genutzte Einteilung nicht umfassend und vor</p>
--------------------------	---

	<p>allem nicht abschließend ist. Auch wird es für seltene und sehr seltene Erkrankungen möglicherweise andere Anforderungen an Studien und Studiendesign geben müssen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Letzter Absatz, Seite 7 ergänzend: „Darüber hinaus gibt es zahlreiche weitere Ursachen für Wunden, wie auch seltene hereditäre Erkrankungen, beispielsweise die Epidermolysis bullosa (EB), deren Pathophysiologie und möglicherweise auch Behandlung von den genannten Entitäten teilweise abweichen. Bei seltenen und sehr seltenen Erkrankungen gelten ggf. abweichende Anforderungen“</p>
--	---

5.1.3.2.10. (S. 26)	<p>Anmerkung:</p> <p>Zu der Frage der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei Durchsicht der einschlägigen Paragrafen des Sozialgesetzbuches V fiel auf, dass der Begriff „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ nicht gefunden werden konnte. Es findet sich ausschließlich der Begriff „Lebensqualität“, die erhöht werden solle oder bei Bewertungen zu berücksichtigen sei.</p> <p>Bei den benannten generischen Instrumenten verwundert, dass der EQ-5D nicht neben dem SF-36 genannt wurde. Eine einfache Durchsicht in bibliographischen Datenbanken (u.a. <i>PubMed</i>) unter Prüfung, wie häufig der EQ-5D bei Studien zu Wunden als Instrument der Messung der Lebensqualität eingesetzt wurde, finden sich ähnliche Häufigkeiten, wie beim SF-36. Üblicherweise wird regelhaft offenbar nur einer der Tests eingesetzt, was ebenfalls durch Recherche in bibliographischen Datenbanken aufzeigbar ist, (siehe unten).</p> <p>Der Wound-QoL-17 wurde als spezifisches Instrument nicht gewürdigt, obgleich dieser in einer Vielzahl von vergleichenden Studien im Bereich Wundversorgung eingesetzt wurde. Bei einfacher Durchsicht in bibliographischen Datenbanken wie PubMed allerdings nicht so frequent wie der EQ-5D als generisches Instrument.</p> <p>Der Wound-QoL-17 wurde auf Grundlage dreier validierter Instrumente zur Lebensqualität bei chronischen Wunden entwickelt: dem Freiburger Lebensqualitätsassessment für chronische Wunden (FLQA-w, 04, Augustin, 2010), dem Cardiff Wound Impact Schedule in deutscher Version (CWIS, 05, Price, 2004) und dem Würzburger Wundscore (WWS, 06 Engelhardt, 2014). Die Entwicklung und erste Validierung des Wound-QoL-17 wurde 2014 vorgestellt (07, Blome, 2014). Weitere psychometrische Evaluationen wurden veröffentlicht (08, Augustin, 2014; 09, Augustin, 2017; 10, Sommer 2017). Bekannt sind darüber hinaus veröffentlichte Validierungen in wenigstens neun Sprachen (<a href="https://www.wound-qol.com/about/">https://www.wound-qol.com/about/</a>). Das Instrument ist gegen den SF-36 validiert [11, Lju, 2023] und inzwischen liegen vergleichende systematische Literaturdurchsichten zu SF-36, SF-12 und dem EQ-5D vor (12, Krupova, 2020). Die letztgenannte Arbeit unterstreicht die obengenannten Erkenntnisse: Bei sehr schwerheilenden Wunden wurde der EQ-5D häufiger eingesetzt als SF36/SF12 als generisches Instrument. Bei den spezifischen Instrumenten wurde der Wound-QoL-17 bevorzugt verwendet.</p> <p>Aus dem Text des Rapid Report geht hervor, dass eine hinreichende Patienten/-inneneinbindung in der Entwicklung eine Voraussetzung für eine adäquate Validierung sei. Es bleibt unklar, was unter dieser grundsätzlich begrüßenswerten Patienten/-inneneinbindung genau zu verstehen ist. Möglicherweise ist dieser Anspruch durch eine delphiartige Meinungserhebung selbst selektierter Experten evidenzfrei zustande gekommen und bedarf der Erläuterung.</p>
------------------------	---

	<p>Auch bei intensiverer Durchsicht der Literatur konnte nicht gefunden werden, dass Patienten/-innen mit chronischen Wunden an der Entwicklung des SF-36 oder des SF-12 beteiligt gewesen wären.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Würdigung des Wound-QoL-17. Darstellung der Parameter, die eine hinreichende Patienten/-inneneinbindung bei der Entwicklung begründen.</p>
--	---

<p>5.1.4.2. (S. 31)</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Es sei darauf hingewiesen, dass eine Verblindung von Patienten/-innen und Ärzten/-innen bei der Deckung chronischer Wunden durchaus nicht trivial ist. Wunddeckungsmaterialien lösen sich häufig im Verlauf auf spezifische Weise auf, was ein charakteristisches Aussehen hat. Produkte tierischen Ursprungs können in der Situation der Auflage z.B. einen gerade noch wahrnehmbaren Geruch der verwendeten Spezies (z.B. Fisch) verströmen.</p> <p>Im Gegensatz zu einer Placebo-Tablette, die schlicht die Hilfsstoffe des Originals enthalten kann, würde ein Wunddeckungsplacebo stets mit der Wunde interagieren. Ein sich in Wunden neutral verhaltenes Deckungsmaterial, das sich obendrein noch optisch ähnlich anderen Wunddeckungsmaterialien auflöst, ist nicht bekannt.</p> <p>Hier entsteht aber das Problem des Vergleiches mit einer bestmöglichen üblichen Versorgung (<i>standard of care, SOC</i>). Dieser ist mindestens erschwert, wenn eine Wunde mit einem wie auch immer gearteten Placebo-/Dummy versorgt wird, statt mit einer tatsächlich üblichen bestmöglichen Versorgung. Dies ist ein Unterschied zu der in der Chirurgie ausgiebig geführten Diskussion um die Verblindung durch Scheinoperationen (<i>sham procedures</i>) (13, Probst, 2016; 14, Heckerling, 2006). Diese sind zwar möglich und nicht ohne Risiko. Aber sie beeinflussen nicht eine chronische Wundsituation, wie dies durch jede Auflage auf eine aktive Wunde geschehen würde.</p> <p>Eine Durchsicht in bibliographischen Datenbanken (u.a. <i>PubMed</i>) ergab zwar zahlreiche Treffer für verblindete, randomisierte Studien in der Wundversorgung. Diese betrafen allerdings ausschließlich Verfahren, die oral einzunehmen, einzureiben oder zu infundieren waren, bzw. Maßnahmen, bei denen eine Scheinprozedur unaufwändig und vor allem ohne unbekanntes Risiko für die Patienten/-innen durchführbar war.</p> <p>Es findet sich zudem wenig Literatur zum Problem der akzidentiellen Entblindung bei der Wunddeckung. Diese könnte als systematisches Ereignis bei Versuchen der Verblindung bei Wunddeckungen gehäuft auf der Behandler/-innenseite auftreten, da Aussehen und optische Veränderung der Materialien typisch sind. Es ist schwierig einzuschätzen und Daten liegen offenbar nicht vor, ob die frequent akzidentiell entblindete oder die a priori unverblindete Studie sehr unterschiedlich zu bewerten sind.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es sollte gewürdigt werden, dass eine Verblindung bei vergleichenden Studien an chronischen Wunden sehr herausfordernd sein kann, nicht mit Prüfungen zwischen Pharmaka vergleichbar ist, aber bei nicht-Verblindung eine konkrete Begründung erforderlich ist.</p>
-----------------------------	--

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Has C, Hess M, Anemüller W, Blume-Peytavi U, Emmert S, Fölster-Holst R, Frank J, Giehl K, Günther C, Hammersen J, Hillmann K, Höflein B, Hoeger PH, Hotz A, Mai TA, Oji V, Schneider H, Süßmuth K, Tantcheva-Póor I, Thielking F, Zirn B, Fischer J, Reimer-Taschenbrecker A. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Feb;37(2):402-410. doi: 10.1111/jdv.18637. Epub 2022 Nov 1. PMID: 36196047.
2. Elsharkawi-Welt K, Hepp J, Scharffetter-Kochanek K. Genetische Ursachen schwerer Wundheilungsstörungen. Seltene Differenzialdiagnosen der nicht heilenden Wunde [Genetic causes of impaired wound healing. Rare differential diagnosis of the non-healing wound]. *Hautarzt*. 2008 Nov;59(11):893-903. German. doi: 10.1007/s00105-008-1591-2. PMID: 18936901.
3. Dissemond J. Chronisches Ulcus cruris [Chronic leg ulcers]. *Hautarzt*. 2017 Aug;68(8):614-620. German. doi: 10.1007/s00105-017-4010-8. PMID: 28638953.
4. Augustin M, Herberger K, Rustenbach SJ, Schäfer I, Zschocke I, Blome C. Quality of life evaluation in wounds: validation of the Freiburg Life Quality Assessment-wound module, a disease-specific instrument. *Int Wound J*. 2010 Dec;7(6):493-501. doi: 10.1111/j.1742-481X.2010.00732.x. Epub 2010 Sep 30. PMID: 20880326; PMCID: PMC7951359.
5. Price, P. and Harding, K. (2004), Cardiff Wound Impact Schedule: the development of a condition-specific questionnaire to assess health-related quality of life in patients with chronic wounds of the lower limb. *International Wound Journal*, 1: 10-17. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481x.2004.00007.x>
6. Engelhardt, M., Spech, E., Diener, H., Faller, H., Augustin, M., & Debus, E. S. (2014). Validation of the disease-specific quality of life Wuerzburg Wound Score in patients with chronic leg ulcer. *Vasa*, 43(5), 372-379. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000378>
7. Blome C, Baade K, Debus ES, Price P, Augustin M. The "Wound-QoL": a short questionnaire measuring quality of life in patients with chronic wounds based on three

- established disease-specific instruments. *Wound Repair Regen.* 2014 Jul-Aug;22(4):504-14. doi: 10.1111/wrr.12193. PMID: 24899053.
8. Augustin M, Baade K, Herberger K, Protz K, Goepel L, Wild T, Blome C. (2014). Use of the WoundQoL instrument in routine practice: feasibility, validity and development of an implementation tool. *Wound Medicine* 5:4-8
  9. Augustin M, Conde Montero E, Zander N, Baade K, Herberger K, Debus S, Diener H, Neubert T, Blome C (2017). Validity and feasibility of the Wound-QoL questionnaire on health-related quality of life in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 25(5):852-7
  10. Sommer R, Augustin M, Hampel-Kalthoff C and Blome C (2017). The Wound-QoL questionnaire on quality of life in chronic wounds is highly reliable. *Wound Repair Regen* 25:730–32
  11. Liu J, Li H, Zhang P, Bai R, Fu X, Guan H, Wen B, Ding Y, Qi X. Translation and validation of 17-item Wound-QoL questionnaire in a Chinese population. *Int Wound J.* 2023 Mar;20(3):659-668. doi: 10.1111/iwj.13907. Epub 2022 Jul 26. PMID: 35883276; PMCID: PMC9927910
  12. Krupová L, Pokorná A. Quality of life in patients with non-healing wounds, with particular focus on assesment tools – a literature review. *Central European Journal of Nursing and Midwifery.* 2020;11(2):94-103. doi: 10.15452/cejnm.2020.11.0010.
  13. Probst P, Grummich K, Heger P, Zschke S, Knebel P, Ulrich A, Büchler MW, Diener MK. Blinding in randomized controlled trials in general and abdominal surgery: protocol for a systematic review and empirical study. *Syst Rev.* 2016 Mar 24;5:48. doi: 10.1186/s13643-016-0226-4. PMID: 27012940; PMCID: PMC4806514.
  14. Paul S. Heckerling, Placebo surgery research: A blinding imperative, *Journal of Clinical Epidemiology*, Volume 59, Issue 9, 2006, Pages 876-880, ISSN 0895-4356, <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.03.001>.

## **A.2 Stellungnahmen von Privatpersonen**

### **A.2.1 Schwarzkopf, Andreas**

## Stellungnahme zum Vorläufigen Rapid Report

**Berichtnr: A24-61**

### **Titel: Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung**

*Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorläufigen Rapid Report“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.*

<p><b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b>  <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i></p>
<p>Schwarzkopf, Andreas, PD Dr. med, Facharzt für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie, öffentlich bestellter und beeidigter Sachverständiger für Krankenhaushygiene, Beiratsmitglied der Initiative Chronische Wunde e.V.</p>
<p><b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)</b></p> <p><input type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> als Privatperson(en)</p>

**Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.**

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)**

**Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.**

Prinzipiell ist der Vorschlag der Betrachtung von Teilergebnissen mit Rückschlüssen auf das Endergebnis gut. Allerdings irritiert es, dass die Auswahl der angeblich relevanten Arbeiten nur von einer Person (ohne Angabe von Name, Qualifikation und ggf. Stellung im IQWiG) mit einer zweiten Lesung durch eine zweite Person (gleichfalls ohne weitere Angaben) getroffen wurden.

Die vorgeschlagenen Surrogatstudien werden auf Grund des multifaktoriellen Geschehens der Wundheilung als schwer durchführbar und in Bezug auf hochgradige Evidenz nicht als aussichtsreich angesehen. Dies ergibt sich aus dem logischen Schluss, dass, wenn es so einfach wäre, bereits höhere Evidenzgrade längst erlangt worden wären. Ein ausführliches begründetes Gutachten findet sich im Anhang „Eigene Anlage Schwarzkopf“ (1).

Die Evidenzanforderungen in ihrer jetzigen Form benachteiligen gesetzlich Versicherte und bevorzugen finanziell besser Gestellten, die sich längst bewährte, aber nicht mehr erstatte Mittel selbst beschaffen können.

Weiterhin ist zu besorgen, dass es vermehrt zu Therapiebrüchen bei Rückkehr in den häuslichen Bereich nach Entlassung aus der Klinik kommt. Dies führt zu Rezidiven, prolongierter Behandlung, verminderter Lebensqualität und letztlich höheren Kosten für die GKV.

Unstreitig wurde auch viel Geld ausgegeben, weil teure Verbandmittel unnötig kombiniert und/oder nicht bestimmungsgemäß bzw. indikationsgerecht eingesetzt wurden. Dies ist aber keine Frage der Evidenz, sondern der Finanzierung der Beratungsleistung von Homecare-Unternehmen und erstrangig der Ausbildung auf dem Gebiet der Wundversorgung allgemein, sowohl im ärztlichen wie im pflegerischen Bereich.

Zur Erhöhung und/oder Bestätigung der Therapiequalität wird die strenge, plausible, theoretische Ableitung (SPNTA) vorgeschlagen. Diese wird einer Kommission beim Robert-Koch-Institut und damit einer Bundesbehörde als Ersatz für RCT und andere Studientypen genutzt, dennoch gelten deren Empfehlungen gesetzlich als Stand der medizinischen Wissenschaft.

Ergibt sich ein einheitliches Bild bei vorhandenen Studien, SPNTA und erlebter Praxis, sollte eine Verordnungsfähigkeit gegeben sein.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)**



<p>5.2.3.3 S. 42</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Wirkung von antimikrobiellen Wundaufgaben ist trotz vieler Studien nur mit Evidenz „low“ oder „moderate“ versehen worden (2). Es ist nicht nachzuvollziehen, wieso sich das bei weiteren Studien ändern sollte. Daher sollten naturwissenschaftliche Daten mit einbezogen werden. Die Kommission für Infektionsprävention in medizinischen Einrichtungen und Unternehmen der Pflege und Eingliederungshilfe beim Robert-Koch-Institut (KRINKO, vormals Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention) hat auf Grund der weitgehend fehlenden Evidenz die strenge, plausible, nachvollziehbare Ableitung – SPNTA - postuliert (3). Dies erlaubt die Einbeziehung naturwissenschaftlicher Daten und Analogieschlüsse sowie praktischer Erfahrung bei der Planung und Darstellung von in diesem Fall Hygienemaßnahmen. Diese Darstellungen sind neben verfügbaren Studien in Empfehlungen zusammengefasst und gelten als Stand der medizinischen Wissenschaft (§ 23 Abs. 3 Infektionsschutzgesetz). Es gibt keinen nachvollziehbaren wissenschaftlichen Grund, warum das IQWiG nicht den gleichen Weg gehen sollte. Auf diese Weise könnten unnötige Studien mit entsprechender Belastung für Probanden und Personal vermieden werden, was Artikel 2 Satz 1 der RICHTLINIE 2005/28/EG DER KOMMISSION vom 8. April 2005 erfüllen würde:</p> <p><i>(1) Die Rechte, die Sicherheit und das Wohlergehen der Prüfungsteilnehmer haben Vorrang vor den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In den Fällen 2 und 3 können zu hinweisenden Studien (Kohortenstudien, RCT, Metaanalysen) auch strenge, plausible, nachvollziehbare theoretische Ableitungen (SPNTA) auf naturwissenschaftlicher Basis in die Bewertung mit einbezogen werden.</p> <p>Die in diesem Kontext in einer SPNTA dargelegten, auch ggf. <i>in vitro</i>-Daten umfassenden Fakten müssen zumindest mit hoher Wahrscheinlichkeit, besser mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auf die zu untersuchende Wundtherapie zutreffen.</p> <p>Davon ist auszugehen, wenn es zahlreiche Beschreibungen der erfolgreichen Anwendung der mit der SPNTA unterstützten Therapie gibt.</p>
--------------------------	--

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1) Schwarzkopf A. Eigene Anlage Schwarzkopf: Zum IQWiG Rapid Report (Projekt A24-61, Version 1.0, Stand 07.01.2025): „Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet Wundbehandlung“. 26.01.2025

2) S3-Leitlinie Lokalthherapie schwerheilender und/oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes Mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz. AWMF Registernummer 091 – 001. Version 2.1. 2023

3) Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut. Die Kategorien in der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention – Aktualisierung der Definitionen. Bundesgesundheitsbl 2010 · 53:754–756. DOI 10.1007/s00103-010-1106-z. Online publiziert: 30. Juni 2010

26. Januar 2025

Institut Schwarzkopf GbR

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln  
*per E-Mail*

**Zum IQWiG Rapid Report (Projekt A24-61, Version 1.0, Stand 07.01.2025):  
„Wissenschaftliche Ausarbeitung zu klinischen Studien im Therapiegebiet  
Wundbehandlung“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in oben genannter Angelegenheit gebe ich als öffentlich bestellter und beeidigter Sachverständiger, Medizinischer Mikrobiologe und Krankenhaushygieniker sowie seit 2005 Mitglied der Initiative Chronische Wunde (ICW e.V.), davon 8 Jahre im Vorstand, die nachfolgende Stellungnahme ab als „eigene Anlage“ gemäß Deckblatt des Stellungnahme-Formulars. Ich weise darauf hin, dass ich durch meinen Eid zu einer neutralen Beurteilung und Darstellung verpflichtet bin. Meiner Kernkompetenz folgend, werde ich den Report aus mikrobiologisch - hygienischer Sicht am Beispiel antimikrobieller Wundaufgaben betrachten. Beurteilt werden sollen die Machbarkeit der Ausführungen des genannten Rapid Reports bezüglich der Evidenzgewinnung für antimikrobielle Verbände in der tatsächlichen Praxis.

### 1. Situation

Durch den G-BA wurde die Verordnungsfähigkeit für Wundaufgaben, die metabolisch, immunologisch oder pharmakologisch wirksam sind, gestrichen. Hierunter fielen antimikrobielle Wundverbände mit Wirkstoffen. Dabei erhielten alle Hersteller solcher Wundaufgaben im fraglichen Diskussionszeitraum keine konkreten Hinweise, wie Studien, mit denen eine Verordnungsfähigkeit erlangt werden könnte, aussehen sollten.

So verloren viele dieser Produkte im Dezember 2024 die Verordnungsfähigkeit.

Zum 08.01.2025 wurde nun der IQWiG Rapid Report A24-61 vorgestellt, in dem nach eigenen Angaben ein Studienkonzept, nämlich die Surrogatstudie, als Möglichkeit zur beschleunigten Gewinnung als adäquat angesehener Daten präsentiert wird.

Durch Erfassung und Bewertung eines Teilerfolgs des zu erreichenden Endpunktes soll das Hochrechnen auf das vollständige Erreichen ebendieses Endpunktes möglich werden.

Beispielhaft wird ein Teilverchluss einer Wunde genannt, der das Abschätzen der Erreichung des Endpunktes „vollständiger Wundverschluss“ erlauben soll.

Institut Schwarzkopf GbR



Geschäftsführung:



Geschäftsstelle/ Postanschrift:



Zahlungsinformationen:



Bei der Erstellung des Rapid Reports wurden nach eigenen Angaben 6 Patienten und ein einziger Sachverständiger gehört, was *per se* mit der in Fachkreisen und von Fachgesellschaften geforderten interprofessionellen Wundbehandlung schlecht vereinbar erscheint und somit aus gutachterlicher Sicht eher orientierend als evidenzgebend zu bezeichnen ist.

## **2. Fragestellungen für diese Stellungnahme**

2.1 Wie spiegelt das im Rapid Report vorgestellte Anforderungsprofil an Evidenz die tägliche Realität von Wundbehandlern, insbesondere auch ambulanten Pflegediensten, wider? Die Berechtigung für diese Frage ergibt sich aus der im Rapid Report aufgestellten Forderung, dass zumindest in der Schmerztherapie (s. S. 21 des Reports)

2.2 Inwieweit sind die Vorträge im Rapid Report nachvollziehbar und praktikabel?

2.3 Gibt es eine anerkannte Alternative, die tatsächlich einen Beweischarakter entsprechend zumindest der hohen Wahrscheinlichkeit im Zivilrecht hat und somit ergänzend auch für Erstattungsfragen beigezogen werden kann?

2.4 Wie könnte ein Studiendesign zur Beurteilung des Effektes antimikrobieller Wundauflagen unter Berücksichtigung der Vorgaben im IQWiG-Report, soweit nachvollziehbar, aussehen?

## **3. Vorausbemerkungen**

3.1 Das Problem „Evidenz“ ist neuerer Natur und konterkariert einen eigentlich sinnvollen Ansatz, nämlich unbrauchbare, oder im Wesentlichen auf dem Placebo-Effekt beruhende Therapiemaßnahmen zum Wohle der Patienten und zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen zu vermeiden. Die Bezeichnung „Problem“ ist angemessen, da gerade in der Wundbehandlung trotz umfangreicher vorliegender Forschungsergebnisse nur Evidenzgrade „low“ oder „moderate“ erzielt werden (1), was sowohl für Behandler selbst als auch für Gutachter, die ungünstige Verläufe zu beurteilen haben, ungünstig ist.

Einerseits wird eine leitliniengerechte Behandlung gefordert, andererseits aber der Anwender verunsichert bzw. nicht ausreichend abgesichert, da Evidenzgrade „low“ oder „moderate“ nicht als hinreichend sichere Empfehlungen verstanden werden, aber das Funktionieren der so beurteilten lang bekannten und breit eingesetzten Ansätze täglich erlebt wird. Auch wird in Leitlinien dem gut bekannten Publikationsbias (als ungünstig eingestufte Resultate werden nicht publiziert), keine Rechnung getragen, dies wird im Rapid Report ausdrücklich erwähnt.

3.2 Letztlich wird so der politisch eigentlich nicht gewollten Mehrklassenmedizin Vorschub geleistet, da einige Bürger innovative, aber mangels Evidenz nicht erstattete Verfahren einer oft erfolgreichen Therapie bezahlen können, die meisten aber nicht. Dass dies Auswirkungen auf die Betroffenen bezüglich aller genannten, möglichen Endpunkte hat, ist selbstverständlich. Daher ist der Ansatz, einen Vorschlag zur leichteren Gewinnung von Evidenz zu machen, absolut lobenswert. Er muss aber auch einer sachlich-kritischen Auseinandersetzung standhalten.

3.3 In der Krankenhaushygiene gibt es für die wenigsten, täglich praktizierten und nach § 23 Abs. 3 IfSG (2) und TRBA250 (3) als „Basishygiene“ geforderten Maßnahmen, eine hochwertige Evidenz. Dennoch käme keiner auf die Idee, sie einfach zu unterlassen, und wenn, kann daraus leicht der Straftatbestand der fahrlässigen Körperverletzung und zivilrechtlich die Feststellung eines groben Behandlungsfehlers mit Schadensersatzpflicht erwachsen. Auch auf neue Erreger muss ohne RCT oder andere Studien unverzüglich reagiert werden, dies geschieht mittels Analogieschlüsse und praktischer Erfahrung sowie nachfolgender, stetiger Evaluation des Erfolges.

3.4 Wie bereits ausgeführt, lassen sich die Evidenzkriterien auf die wenigsten krankenhaushygienischen Maßnahmen anwenden. Die Kommission für Infektionsprävention in medizinischen Einrichtungen und Unternehmen und Einrichtungen der Pflege und Eingliederungshilfe (vormals Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention) beim Robert-Koch-Institut (KRINKO), deren Empfehlungen im Rahmen einer widerleglichen Vermutung nach § 23 Abs. 3 IfSG als Stand der medizinischen Wissenschaft gelten, ist sich dieses Mankos durchaus bewusst. Da aber hygienische Maßnahmen zum Teil auf eine jahrzehntelange Anwendung zurückblicken, ohne dass jemals ein RCT dazu stattfand, wurde als Alternative die

strenge, plausible, nachvollziehbare, theoretische Ableitung (SPNTA)

eingeführt (4). Diese Ableitungen werden im Idealfall ergänzend zu zumindest hinweisenden Studien eingesetzt, wobei diese Studien im Hinblick auf den infektionspräventiven Wert jeweils den Endpunkt „Vermeidung von Infektion des Patienten“ haben sollen.

Die Strenge einer Ableitung, aus der sich automatisch die Plausibilität und Nachvollziehbarkeit ergibt, ist durch das Beiziehen geeigneter Daten aus der Grundlagenforschung gegeben.

Dennoch bleibt sie theoretisch, das heißt, sie leitet ohne klinische Studien ab, bezieht aber sehr wohl – oft jahrzehntelange - klinische Erfahrungen mit ein und die Ergebnisse werden evaluiert.

3.5 Genau wie in der Krankenhaushygiene – eher noch mehr – gibt es verschiedenste, hochindividuelle Einflüsse auf den individuellen Prozess der Wundheilung in vivo. Unter Berücksichtigung der Gauß'schen Normalverteilung gibt es Trends, also Hinweise auf eine Wirkung einer bestimmten Intervention ohne Erreichung eines hohen Signifikanzstandards, eine starke Evidenz im derzeit verstandenen Sinne wird – wie ausreichend aus Sicht einer hohen Evidenz gescheiterte Versuche zeigen - oft gar nicht erreichbar sein.

3.6 Antimikrobielle Medizinprodukte müssen *in vitro* einen Reduktionsfaktor von 3 (5) erreichen. Unstreitig sind wesentliche Ziele eines Verbandes das Bedecken und Aufsaugen. Aber es kann sinnvoll sein, in bestimmten Fällen zusätzlich einen antimikrobiellen Wirkstoff im Verband zu haben, da zumindest einzelne Patientengruppen davon profitieren (6).

3.7 Das ist kein Freibrief, alles zu machen, was einem einfällt. Die Belastung der gesetzlichen Krankenkassen muss in erster Linie durch Therapiemaßnahmen erfolgen, bei denen ein Erfolg zumindest sehr wahrscheinlich ist. Allerdings bestehen gutachterlich Zweifel an der Rechtmäßigkeit, erhobene Daten willkürlich als Evidenz zu erklären oder eher nicht. Auf S. 4 des Reports wird ausgeführt:

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

Weder Namen, Qualifikationen noch Stellung innerhalb des IQWiG der beiden Personen werden genannt. Dies ist in der Wissenschaft unüblich und nicht dazu angetan, das Vertrauen in die Aussagen zu stärken.

3.8 Kann bei der Beurteilung einer Maßnahme keine akzeptable Evidenz gefunden werden, müssen fehlenden Daten durch eine andere, breit anerkannte Lösung ersetzt werden, um die Wirksamkeit einer Maßnahme zu belegen. Diese Lösung wird in meinem Fachgebiet Krankenhaushygiene nahezu täglich angewandt und diese werde ich vorstellen. Vorerst sollen aber die Ausführungen im Rapid Report geprüft und kommentiert werden.

## **4. Inhalte des Reports**

### 4.1 Wundentitäten

Zunächst werden verschiedene Wundentitäten vorgestellt. Genannt werden chronische Wunden (definitionsgemäß 4-12 Wochen, in Deutschland 8 Wochen ohne adäquate Heilung), deren Ursache eine Grunderkrankung ist, die den Heilungserfolg beeinflusst bzw. verhindert,

konkret das diabetische Fußulcus, Ulcus cruris (Ulcus cruris venosum, Ulcus cruris arteriosum, gemischt arteriell-venöser Ulcus cruris) und Dekubitus sowie Tumorwunden genannt. Es wird auch von infolge einer Vaskulitis oder Autoimmunerkrankung entzündeten Wunden gesprochen, Infektionen werden nicht genannt, chronifizierende postoperative Wunden auch nicht. Immerhin wird später die Infektion als Risiko für eine Chronifizierung genannt, neben Mikrozirkulationsstörungen.

Will man nun die Wirkung einer antimikrobiellen Wundbehandlung in der Reinigungsphase beurteilen, eignen sich nur Wundverläufe mit adäquater Kausalbehandlung, da eine alleinige antimikrobielle Wundbehandlung beim Vorliegen von Grunderkrankungen oder anderer Ursachen für Wundheilungsstudien nicht zur Wundheilung führen kann.

#### 4.2 Endpunkte

Genannt werden Mortalität, Morbidität (anzustreben ist ein vollständiger Wundverschluss und Vermeidung eines Rezidivs), partieller Wundverschluss mit deutlicher Verbesserung der Lebenssituation (allerdings nicht als Nutzen im Interventionsvergleich anerkannt), Schmerz, (erkrankungsbezogene) Hospitalisierung, Amputation, Wundinfektion, Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens und der sozialen Teilhabe, Aktivitäten des täglichen Lebens, Wundgeruch und Exsudat (Anstieg der Exsudatmenge und / oder Änderung der Farbe, allerdings nicht als Nutzen im Interventionsvergleich anerkannt), Gesundheitszustand (zu erfassen über die visuelle Analogskala des EQ-5D-Fragebogens) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zu erfassen sind weiterhin Nebenwirkungen und die Nachhaltigkeit (also das Ausbleiben von Rezidiven).

#### 4.3 Studienmerkmale

4.3.1 Klinische Studien im Therapiegebiet chronische Wunden sollten als RCTs durchgeführt werden. Möglichst sind Patientinnen und Patienten, Studienpersonal als auch die Personen, die die Endpunkterhebung vornehmen, zu verblinden. Dies wird im Report korrekt als besonders relevant für subjektiv erhobene Endpunkte wie z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität bezeichnet.

Konkrete Vorschläge für eine mögliche Verblindung werden gemacht, wobei eine Blickbehinderung für den Patienten beim Verbandwechsel sicherlich den größten Aufklärungsaufwand mit sich bringt, um Misstrauen und Ängste zu vermeiden und somit im Sinne der Psychoneuroimmunologie keine Risiken für die Wundheilung zu generieren.

4.3.2 Gefordert wird eine ausreichend lange Behandlungszeit inklusive einer sich anschließenden Nachbeobachtungszeit, wobei mindestens 3 Monate und als Richtwert 6

Monate angegeben werden. Dies ist nachvollziehbar, eine Ausnahme wird beim Endpunkt Schmerz gewährt.

Daher sollte es auch möglich sein, eine Ausnahme beim Endpunkt „überwiegend Granulationsgewebe auf dem Wundgrund“ zuzulassen, da nur so eine dem Medizinprodukterecht entsprechende Studie für antimikrobielle Wundauflagen mit Wirkstoffen aufgelegt werden kann. Denn eine Verwendung antimikrobieller Wundauflagen bei Vorhandensein der Granulationsphase oder darüber hinaus ist nicht bestimmungsgemäß und kann – wenn überhaupt – nur im Einzelfall mit dokumentierter Begründung erfolgen.

4.3.3 Die Vergleichstherapie in einer Studie sollte laut Report die Standardbehandlung für das Behandlungsstadium der jeweiligen chronischen Wunde gemäß dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse abbilden. Ein bedarfsgerechter Wechsel der Wundprodukte bzw. Behandlungsformen sollte hierbei immer möglich sein.

Dabei ist davon auszugehen, dass „der Stand der medizinischen Wissenschaft“ nicht dem Stand der geforderten Evidenz entspricht, anders können Ausführungen in den Leitlinien nicht interpretiert werden. Somit müssen ggf. neue Verfahren ohne Evidenz mit bekannten Verfahren ohne ausreichende Evidenz verglichen werden.

4.3.4 Aus dem Rapid Report: *Soll Evidenz aus einer bestimmten, einer Wundentität zugeordneten Intervention auf eine andere Wundentität übertragen werden, muss eine hinreichende Ähnlichkeit der herangezogenen Intervention oder Population mittels Mindestkriterien, nämlich Definition der Ausgangs- und Zielfragestellungen, die Durchführung einer systematischen Informationsbeschaffung sowie die umfassende Aufbereitung der spezifischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten und der chronischen Wunden vorliegen. Übertragung von Evidenz ist grundsätzlich mit einer hohen Unsicherheit behaftet.* In Bezug auf Infektionen allerdings stellt sich die bakterielle Besiedlung einer Wunde ziemlich unabhängig von der Wundentität, wohl aber abhängig vom Verhalten des Patienten, dar (7). Das Spektrum der Mittel zur Bekämpfung einer Infektion ist begrenzt, mit wenigen Ausnahmen können bei den genannten Wundentitäten die gleichen Antiseptika verwendet werden (5).

## **5. Surrogatstudien**

5.1 Surrogatstudien beleuchten die Erreichung eines Teilerfolges mit dem Ziel, eine Aussage zur vollständigen Therapie bis zur Erlangung des gewählten Endpunktes zu ermöglichen. Sie sind die vorgestellte Variante des Rapid Reports, deren Durchführung zum relativ schnellen Evidenzgewinn führen sollen. Die Idee ist nicht neu und die Probleme wurden bereits ausführlich dargestellt (8).

5.2 Die Studien sollen validiert sein. Der Begriff „Validierung“ wird in aktuellen, im Gesundheitswesen gültigen Rechtssystemen als „Nachweis der Wirksamkeit eines standardisierten Verfahrens“ verstanden.

5.2.1 Im Medizinprodukterecht soll eine Validierung gemäß § 8 MPBetreibV (9) sicherstellen, dass am Etablierungsort eines Aufbereitungsverfahrens bei korrekt ablaufenden Prozessen immer das gleiche Aufbereitungsergebnis, also eine definierte Desinfektion oder Sterilisation von Medizinprodukten erreicht wird. Dazu werden bei der Validierung auch begleitende Maßnahmen und durchzuführende Chargenkontrollen festgelegt.

5.2.2 In der Flächenreinigung und -desinfektion ist gemäß DIN 13063 und Empfehlung der KRINKO eine Validierung der Nachweis der Wirksamkeit vor allem eines Desinfektionsverfahrens am eingesetzten Ort. Auch hier gibt es zu beachtende Rahmenbedingungen (10).

5.3 Aus den gemachten Ausführungen ergibt sich, dass eine Validierung einen individuellen Nachweis der Wirksamkeit eines standardisierten oder zu standardisierenden Verfahrens ergibt, am eingesetzten Ort und im vorhandenen Umfeld.

In beiden Fällen ist die Anzahl der das Ergebnis beeinflussenden Faktoren gering und die Faktoren sind leicht einer Untersuchung zugänglich.

Daher ist es ein naheliegender Gedanke, dass eine Validierung bei multifaktoriellen Geschehen, wie etwa der Wundheilung, deutlich schwieriger ist, da von standardisierten Prozessen keine Rede sein kann.

Nachfolgende Grafik verdeutlicht dies:

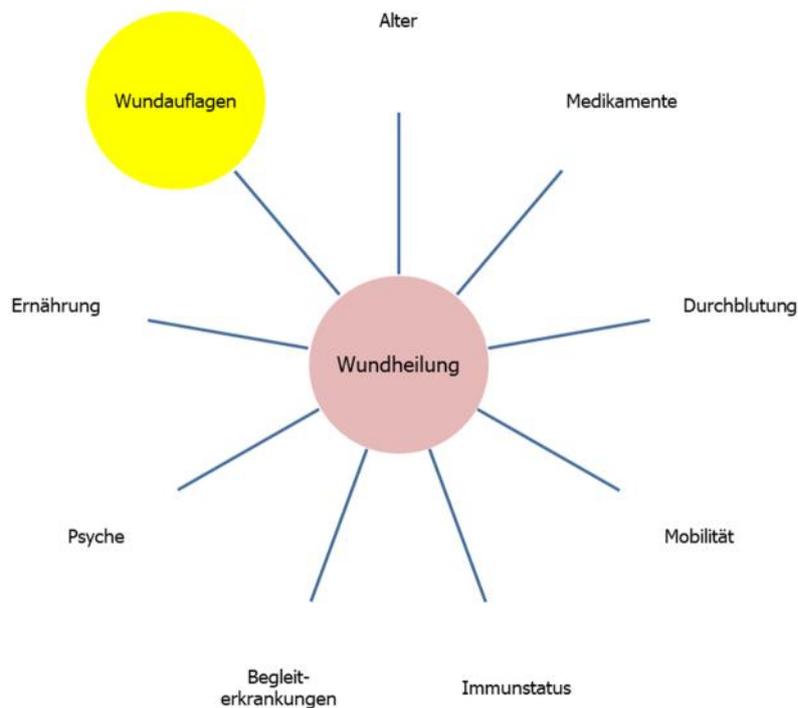


Abb.1 Einflüsse auf die Wundheilung (nach C. und A. Schwarzkopf, Vortrag auf dem Deutschen Wundkongress Bremen, 2024)

5.4 Damit ist klar, dass die Wahl der Wundauflage nur einen Teilaspekt der Wundheilung betrifft, allerdings im Falle von Fehlern auch Auswirkungen auf andere genannte Einflüsse hat. Im Report wird vorgeschlagen, einen Teilschritt des Heilprozesses als prognostischen Indikator für den Endpunkt Wundheilung zu betrachten.

Der Nachweis wurde versucht und die entsprechende Arbeit im Report zitiert (S. 38 f).

5.5 Gemeint ist die Analyse von Gwilym et al. 2023 [104]: Gwilym BL, Mazumdar E, Naik G et al. Initial Reduction in Ulcer Size As a Prognostic Indicator for Complete Wound Healing: A Systematic Review of Diabetic Foot and Venous Leg Ulcers. Adv Wound Care (New Rochelle) 2023; 12(6): 327-338. <https://doi.org/10.1089/wound.2021.0203>).

In der gleichen Passage wird diese Arbeit aber als ungeeignet erklärt, weil sie „nur ein RCT“ enthalte.

5.6 Die Anwendung der Logik erlaubt somit in Verbindung mit dem vorher im Rapid Report dargelegten Anforderungen den Schluss, dass die angebotene Lösung den gestellten Anspruch nicht zu erfüllen vermag. Auch die Ausführungen auf S.39 belegen das:

*„Damit sollte geprüft werden, ob der partielle Wundverschluss einen guten Prädiktor für den vollständigen Wundverschluss darstellt. Diese Art der Analyse ermöglicht es jedoch nicht, die Korrelation von Behandlungseffekten zwischen Surrogatendpunkt und interessierenden Endpunkt zu bestimmen. Um den partiellen Wundverschluss als Surrogat für einen vollständigen Wundverschluss zu verwenden, muss eine ausreichend hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf den partiellen Wundverschluss und den Effekten dieser Intervention auf den vollständigen Wundverschluss vorliegen [1,100,105,106]. Das heißt, eine Veränderung des Effektes für den Endpunkt partieller Wundverschluss geht mit einer gleichgerichteten und quantitativ hinreichend ähnlichen Veränderung des Effektes für den Endpunkt vollständigen Wundverschlusses einher [1,100,105,106]“.*

Dabei sind die Quellen 1 (Allgemeine Methoden, Version 7.0) und 100 (Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie) Eigenzitate des IQWiG. Quelle 105 stellt den „Surrogate threshold effect“ vor, definiert als Minimum notwendigen therapeutischen Erfolgs am Surrogatpunkt, um einen Effekt größer 0 am Endpunkt vorhersagen zu können. Quelle 106 ist nicht frei zugänglich.

5.7 Wiederum unter Anwendung der Regeln der Logik kann eine Korrelation zweifelsfrei nur nachgewiesen werden, wenn sowohl Zwischenergebnisse (teilweiser Wundverschluss) als auch Endergebnisse (vollständiger Wundverschluss) erfasst werden, woraus sich Konstanten ergeben sollten, die beim Zwischenergebnis erhoben werden können und dann – weil eben konstant – den weiteren Verlauf bis zum Endpunkt Wundverschluss vorhersagen lassen. Eben dies wird in Quelle 1 des Reports beschrieben.

5.8 Auf Grund der real existierenden Situation kann bezweifelt werden, ob im Falle der chronischen Wunden (verschiedene Ursachen, verschiedene Entitäten) das überhaupt erreichbar ist. Im Wesentlichen beruhen RCT auf dem Studienmodell „matched pairs“, d.h. man teilt zufällig Patienten in zwei Gruppen ein, von denen eine die zu prüfende und die andere eine bereits etablierte Vergleichsintervention erhalten. Während das immerhin unter strengen stationären Beobachtungskriterien in einer Klinik noch möglich erscheint, stellt sich die Frage, wie die im Rapid Report zu Recht erhobenen und nachfolgend beispielhaft dargestellten Forderungen und Postulate zu erfüllen sind.

*„Ein bedarfsgerechter Wechsel der Wundprodukte bzw. Behandlungsformen sollte hierbei immer möglich sein“ (S. xviii)*

Dies bedeutet logischerweise derzeit, dass keine Evidenz anlassbezogen durch keine akzeptiert hohe Evidenz ersetzt wird. Auch bleibt unklar, wie mit diesen Fällen statistisch umzugehen ist.

*„Die in der Studie eingesetzten Schmerzmittel sollten dabei der im Versorgungsalltag verwendeten Standardtherapie entsprechen“ (S.21).*

Schmerztherapien werden in Kliniken anders verlaufen als in Privatwohnungen. Immerhin gibt es auch hier Schmerzpumpen, Schmerzpflaster etc., aber keine Standardtherapie. Denn die Schmerztherapie ist hochindividuell, da sie vom persönlichen Schmerzempfinden der Patienten zumindest in der Dosierung abhängig ist. Auf S. 22 des Reports wird zu Recht auf die circadiane Periodik des Schmerzes hingewiesen, auch können andere Faktoren, etwa die Anwesenheit eines Haustieres, den Schmerzmittelbedarf verändern. Jedenfalls spielt die Psyche bei der Wundheilung – wie bei Gesundheitsfragen generell – eine große Rolle und die Effekte auf das psychische Wohlbefinden sind in der Klinik andere als im häuslichen Bereich.

*„Patientinnen und Patienten mit chronischen Wunden sind in ihren körperlichen Fähigkeiten und Bedürfnissen sehr heterogen, daher kann es sinnvoll sein, für jede Patientin und jeden Patienten individuelle Ziele zu vereinbaren“ (S. 25).*

Das ist unstrittig sinnvoll, offen bleibt aber, wie die Fülle der resultierenden Parameter in einer Surrogatstudie oder einem RCT aufgearbeitet werden sollen. Eine Ermittlung einer Korrelation dürfte nur im Ausnahmefall gelingen.

*„Die Endpunkte Wundgeruch und Exsudat (Anstieg der Exsudatmenge und / oder Änderung der Farbe) sind allein aus der direkten Messung des Geruchs bzw. des Exsudats (bspw. anhand von Skalen wie VAS oder Likert-Skalen bzw. mit einer Ja/Nein-Frage) nicht ausreichend, um einen Nutzen zu begründen“ (S. 26).*

Diese Ansicht kann man natürlich vertreten, werden aber wie im Report, die Endpunkte Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens, sozialen Teilhabe und die gesundheitsbezogene Lebensqualität genannt, ist diese – im Übrigen ja auch nicht begründete - Aussage schlicht falsch. Denn sowohl die Exsudatmenge als auch der Wundgeruch sind markante patientenrelevante Folgen mit weiteren Schädigungsmöglichkeiten, etwa dass die Druckentlastungsschuhe nicht getragen werden, weil sie immer „volllaufen“.

5.8 Soll ein RCT eine valide Aussage haben, muss auch der Endpunkt richtig gewählt werden. Der Endpunkt „Wundheilung“ vermag für die Beurteilung der Wirkung antimikrobieller

Interventionen, auch Wundverbänden, bei akuten Wunden noch brauchbar sein, wenn beachtet wird, dass der antimikrobielle Verband mit Erreichen der Granulationsphase, meist etwa am Tag 14, gegen ein diesbezüglich inertes Verbandmittel getauscht wird.

Bei chronischen Wunden ist die fehlende Heilung durch deutlich mehr Faktoren bedingt, von denen die bakterielle Kolonisation und die Komplikation Infektion nur Teilaspekte sind. Würde sie die Hauptrolle spielen, wäre ja jede chronische Wunde allein durch antiseptische Maßnahmen leicht zu verschließen, eben dies ist aber nicht der Fall (11). Wohl aber kann das Erreichen der Granulationsphase ermöglicht werden, der weitere Verlauf und die angestrebte Nachhaltigkeit hängen dann aber von anderen Interventionen (z.B. Stents, Kompression) ab. Dies wird im Rapid Report auch eingeräumt (Ziffer 5.1.4.4, S. 34).

5.9 Aus volkswirtschaftlicher Sicht müssen die Inhalte von Leitlinien auch auf die Bedingungen der ambulanten Pflege übertragbar sein. Im Rapid Report wird in Tabelle 1 dargestellt, dass die Mehrheit der Patienten ambulant versorgt wird (vergleiche Quellen 55 und 56 des Reports). Hier gibt es neben den ohnehin schon zahlreichen Einflüssen auf die Wundheilung weitere, hier beispielhaft dargestellte:

- Therapiebrüche durch die fehlende Möglichkeit, in der Klinik angewandte Verbandmittel im häuslichen Bereich weiter verordnen zu können
- Kompetenz des Pflegepersonals in Sprache und Fachlichkeit (durch die HKP-Richtlinie angegangen)
- Kompetenz der Ärzteschaft in Diagnostik, Therapie und Anordnung adäquater (Verband-) Mittel
- Compliance der Patienten bei Medikation der Grundkrankheiten und Anwendung von Hilfsmitteln
- Medikation von weniger wundrelevanten Erkrankungen, z.B. Morbus Parkinson
- Bedarfsmedikation, beispielsweise Schmerzmittel und „Wassertabletten“

## **6. Probleme bei der Auswertung von RCT**

6.1 Personen, die sowohl in den Naturwissenschaften wie auch in der Klinik zu Hause sind, fällt auf, dass bei der Planung von RCT oft Fehler bei der Wahl der Endpunkte und bei der Erfassung, Interpretation und Dokumentation der Ergebnisse gemacht werden.

Eine Ursache hierfür ist, dass erfolgreiche Wundbehandler in der Regel wenig über die molekulare Biochemie der Wunde sowie die Interaktion von Bakterien und Wundzellen wissen und somit in Bezug auf diese Thematik nach tradierten Methoden oder empirisch vorgehen.

Das heißt nicht, dass dieses Vorgehen keinen Erfolg haben kann.

Allerdings ist es eine gute Erklärung, warum die mit aufwendigen Studien erhobene Evidenz

vom Grad her unbefriedigend schwach bleibt und die Praktiker verunsichert zurücklässt (12).

Wer sich dagegen intensiv als Biochemiker, Mikrobiologe, Molekularbiologe oder Histologe mit der Wundheilung auseinandersetzt, kennt in der Regel den klinischen Alltag nicht.

Ein leuchtendes Beispiel für die Folgen der wechselseitigen Wissensdefizite ist die AWMF S3-Leitlinie unter Federführung der DGfW e.V. (1). Die Veröffentlichung der zum allergrößten Teil sorgfältig recherchierten Leitlinie führte zu einer Verkehrsauffassung wie „nichts ist ganz richtig“ und jeder machte so weiter, wie er es für opportun hielt. Erfolge wurden erzielt, weil zumindest intuitiv oder auf Erfahrung beruhend die Gesetze der Natur einer Wunde beachtet wurden.

Natürlich kam es auch zu Fehlern bzw. nicht bestimmungsgemäßigem Gebrauch, d.h. teure Verbandmittel wurden in nicht sinnvollen Kombinationen verordnet und eingesetzt. Das ist aber kein Problem der ohnehin nur schwachen Evidenz, sondern der Ausbildung. Auch die Vergütung von Homecare-Unternehmen, die beratende und z.T. wundpflegerische Leistungen ohne Abrechnungsmöglichkeit erbringen, sondern diese über den Umsatz finanzieren, spielte und spielt dabei eine Rolle.

6.2 Die Formulierung von Anforderungen an ein antimikrobielles Verbandmittel ist sowohl rechtlich als auch fachlich indiziert (SPNTA des Gutachters):

Es sollte:

- Keine Verfärbung bewirken (keine Beeinträchtigung der Wundbeurteilung)
- keine Schmerzen oder Wundirritationen (Heilungsbeeinträchtigungen) verursachen
- atoxisch und nicht allergisierend sein und keine Nebenwirkungen haben, auch bei längerer Anwendung
- Nicht zu sehr auf der Wunde kleben bzw. einwachsen
- bei verschiedenen Wundtypen einsetzbar sein
- Vitale Bakterien reduzieren, aber deren Zellreste nicht vollständig entfernen (Stimulus für Heilung)
- Möglichst wenig die Zellen der körpereigenen Abwehr irritieren
- Möglichst selten gewechselt werden können, dies allerdings nur bei entsprechendem Exsudatmanagement.

6.3 Der Wundverschluss ist als Endpunkt für RCT zum Thema antimikrobielle Wundauflagen generell ungeeignet, da ihr Einsatz nur bis zum Auftreten der Granulationsphase indiziert ist.

Denn mittlerweile ist es allgemein anerkannter Stand der Medizin, dass eine chronische Wunde phasengerecht behandelt werden muss.

6.4 Das Erreichen der Granulationsphase ist ein obligater Schritt in der Wundheilung, aber nicht zwingend gleichbedeutend mit einer Verkleinerung der Wundfläche, daher wäre der Nutzen in einer Surrogatstudie auch nicht so zu definieren. Tatsächlich bietet sich das Erreichen der Granulation selbst als Endpunkt an, da es sich um die Voraussetzung jeder Wundheilung handelt. Eine Korrelation zum Ermöglichen des Wundverschlusses ist somit gegeben, allerdings hängt das tatsächliche Eintreten des Wundverschlusses von multiplen Faktoren ab, die beispielhaft sowohl dem Rapid Report als auch Ziffer 5.3 dieses Dokuments zu entnehmen sind. Es kann auch wieder zum Verlust des Granulationsgewebes kommen, und dies unabhängig von der initial eingesetzten antimikrobiellen und mikrozirkulationsfördernden Therapie.

Beispielhaft sei eine Studie von Tang et al. (13) genannt, hier wurde der Einfluss eines Silbersulfat-haltigen Verbandes (SHV) gegen den Einsatz des damals bevorzugten – somit als Standardtherapie zu sehende - Silber-Sufadiazin-Behandlung (SSD) untersucht. Wesentlicher Unterschied waren außer der Silberverbindung auch die Verbandwechselrate, die im Beobachtungszeitraum im Mittel 14 bei SSD und 3 bei SHV betrug. Während der Vorteil von SHV gegenüber dem Vergleichsarm in den ersten 2 Wochen noch signifikant war, verlor sich dieser Vorsprung in Woche 3 und 4 vollständig.

Dies kann so interpretiert werden, dass der Einsatz antimikrobieller Verbände mit guter Freisetzungskinetik der Wirksubstanz nur bis zur Granulationsbildung einen Vorteil bringt, wird diese aber nicht erreicht oder trotzdem weiterbehandelt, geht der Vorteil verloren.

Aus der Studie kann aber auch abgeleitet werden, dass „Häufigkeit des Verbandwechsels“ ein interessanter Erfassungspunkt ist, so fordert die KRINKO einen möglichst späten postoperativen Verbandwechsel, um die initiale Wundheilung nicht zu gefährden (14). Diese Angabe lässt sich naturgemäß auch auf chronische Wunden übertragen, vor allem dann, wenn das Exsudat gut beherrschbar ist. Besonders in der häuslichen Pflege ist die Option eines selteneren Verbandwechsels interessant, während dieser Aspekt in Kliniken von untergeordneter Bedeutung ist.

6.5 In der Arzneimittelrichtlinie (§ 13 Verfahrensordnung,15) wird vorgegeben:

*<sup>1</sup>Der Nutzen einer Methode ist durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. <sup>2</sup>Dies sollen, soweit möglich, Unterlagen der Evidenzstufe I mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein. <sup>3</sup>Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. <sup>4</sup>Soweit qualitativ*

*angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen.*

Tatsächlich wurden aber Satz 4 und in Ausnahmefällen auch Satz 3 mit der Abschaffung der Verordnungsfähigkeit aus der Sicht des Gutachters missachtet, da die gebotene Prüfung der Nutzen-Schaden-Abwägung unterblieb bzw. nicht ausreichend und nachvollziehbar durchgeführt wurde. Aber da ja pauschal metabolisch, immunologisch und pharmakologisch wirksame Verbandmittel nicht mehr verordnungsfähig sein sollten, war diese Vorgehensweise in sich logisch. Damit sind die weiter ausgeführten Intentionen:

*<sup>1</sup>Die Bewertung der medizinischen Notwendigkeit erfolgt im Versorgungskontext unter Berücksichtigung der Relevanz der medizinischen Problematik, Verlauf und Behandelbarkeit der Erkrankung und insbesondere der bereits in der GKV-Versorgung etablierten diagnostischen und therapeutischen Alternativen. <sup>2</sup>Maßstab ist dabei auch die von der Anwendung der Methode bereits erzielte oder erhoffte Verbesserung der Versorgung durch die Gesetzliche Krankenversicherung unter Berücksichtigung der mit der Erkrankung verbundenen Einschränkung der Lebensqualität und den besonderen Anforderungen an die Versorgung spezifischer Patientengruppen unter Berücksichtigung der Versorgungsaspekte von Alter, biologischem und sozialem Geschlecht sowie der lebenslagen-spezifischen Besonderheiten.*

nicht erreichbar und ein Verstoß gegen die Verfahrensordnung ist festzustellen. Diese Vorgabe ist in Bezug auf bestimmte antimikrobielle Verbände zwar orientierend untersucht, die Problematik der Wundversorgung in der häuslichen Pflege, die von der Streichung der Verordnungsfähigkeit am härtesten betroffen ist, aber nicht evaluiert, genauso wenig werden ausreichend andere, gleich wirksame Behandlungsmethoden vorgestellt. Somit müssen die nach § 22 Verfahrensordnung geforderten zu berücksichtigenden Punkte der besonderen Situation bei der Wundversorgung angepasst werden. Stattdessen werden im Report die vorhandenen Kriterien zitiert, die aber Seitens des Gutachters als nicht einschlägig gesehen werden.

6.6 Auf Grund der Komplexität der Wundheilung ist auch bei einem wie auch immer optimierten Studiendesign nicht zu erwarten, dass sich an der Evidenzsituation gravierend etwas ändert. Daher sind obligat naturwissenschaftliche Daten zur Ergänzung heranzuziehen.

Wieder wird aus dem Rapid Report zitiert (S 41 ff):

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

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

Für die Fälle 1) und 2) müssen weitere Bedingungen erfüllt sein. So müssen statistisch signifikante Ergebnisse mindestens aus Kohortenstudien vorliegen, die sich auf Personen unter Therapie beziehen, Daten zum natürlichen Verlauf sind nicht ausreichend. Eine enge Spezifität von Intervention und Indikation wird nicht gefordert. Zusätzlich muss die Nachbeobachtungszeit ausreichend lang sein, um das Risiko für Eintreten des eigentlichen Endpunkts richtig zu erfassen. Zudem muss die Datengrundlage mindestens anhand einer fokussierten Recherche gewonnen worden sein.

Ein Beispiel für den Fall 2 ist der Surrogatendpunkt Sustained Viral Response (SVR) für den patientenrelevanten Endpunkt hepatozelluläres Karzinom (HCC) in der Indikation Hepatitis C (therapienaiv oder therapieerfahren, ohne Zirrhose für diverse Genotypen). Das Risiko für das Auftreten von HCC unter SVR ist deutlich geringer als ohne SVR, das Relative Risiko (RR) liegt bei 0,21. Zusätzlich ist das Risiko für HCC unter SVR vergleichbar mit dem Risiko für HCC der nicht erkrankten Population [108].

Beispiele für den Fall 3 sind der Surrogatendpunkt virologisches Ansprechen für den patientenrelevanten Endpunkt Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)-definierte Erkrankung / Tod bei Patientinnen und Patienten mit nicht vorbehandelten humanen Immundefizienzvirus (HIV)-Infektionen mit Virustyp 1 sowie der Surrogatendpunkt schwere Azidose für den patientenrelevanten Endpunkt unmittelbar eintretende schwere Beeinträchtigungen bei Herzfehlern bei Neugeborenen [109].“

6.7 Ein Zusammenhang mit Wunden oder den bekannten Mechanismen der Wundheilung oder deren Therapie kann bei den zitierten Beispielen nicht gesehen werden. Tatsächlich ist kein einziges Beispiel auf akute oder chronische Wunden anzuwenden, es geht auch nur um Arzneimittel und nicht um Medizinprodukte, sieht man von Diagnostika für „schwere Azidose“ ab, die aber keinerlei Zusammenhang mit dem vorgetragenen Endpunkt und schon gar nicht mit der Wundbehandlung haben.

## 7. Beantwortung der Fragen

### 7.1 Zu 2.1 Anforderungsprofil an Evidenz und täglichen Realität von Wundbehandletern

Zwar wird zurecht der Abgleich von Interventionen mit Standardtherapien gefordert, in der zunehmenden ambulanten Versorgung können aber die vorgetragenen Kriterien schon aus Personalmangel nicht erfüllt werden. Auf Grund von Psyche, Ernährung, Lebensqualität gibt es aber auf jeden Fall einen „Klinik-Bias“, d.h. in der Klinik erhobene Daten über Wundverläufe sind nur bedingt auf die allgemeine Praxis übertragbar.

Auch ist es erlaubt, die Frage zu stellen, wieso täglich beobachtete Phänomene noch einmal mittels RCT belegt werden sollen.

### 7.2 Zu 2.2 Rapid Report-Anforderungen nachvollziehbar und praktikabel?

Zur Beantwortung ist hier die Herstellerperspektive einzunehmen. Nachdem die Surrogatstudie für die Onkologie bereits 2011 publiziert wurde, stellt sich natürlich die Frage, wieso der G-BA dieses Dokument nicht bereits 2023 als Antworten auf die drängenden Fragen, wie denn Studien auszuführen seien, vorgelegt hat.

Der jetzige Report erscheint erst nach Streichung der Verordnungsfähigkeit für viele Produkte und enthält in den dargestellten Fällen 1-3 kein einziges wundbezogenes Beispiel für ein Studiendesign. Die Forderung nach einer Korrelation zum gewählten Endpunkt ist sinnvoll, gewährt aber für die meisten Produkte keine Erleichterung bzw. Möglichkeit, schneller auf die – falls überhaupt möglich – geforderten Evidenzgrade zu erreichen. Die Fülle der Faktoren, die auf die Wundheilung einwirken, wird dies – wie bisher - unmöglich machen.

Der Vergleich mit der belassenen und damit wohl als Standardtherapie anzusehenden Bedeckung von Wunden mit aufsaugenden Fähigkeiten ist zwar zulässig, wobei zu beachten ist, dass diese Methode auch nicht mit hoher Evidenz versehen ist. Nimmt das Verbandmittel z.B. Wundexsudat auf (saugende Wirkung), hat dies mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit folgende Effekte:

- ) *Metabolisch*: Erhöhung der Temperatur des Wundgrundes, Abfuhr von Schadstoffen, Flüssigkeitsentzug,
- ) *Immunologisch*: Verbesserung des Zutritts von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten, Entfernung eines Teils der Bakterien auf der Wunde, ohne diese abzutöten, jedoch können die Mikroorganismen nicht mehr auf die Wunde einwirken (passive Inaktivierung). Die Mikroorganismen werden im Verband kumulieren und sich vermehren, sofern keine antimikrobielle Dotierung vorhanden ist, obwohl es Hinweise gibt, dass mit aufgesaugte, neutrophile Granulozyten im Verband noch Bakterien reduzieren können.

Die Entfernung von Bakterien aus der Wunde durch saugende Verbände (bacterial trapping) hat

auch negative Konsequenzen, so wird der Endotoxingehalt als Stimulus für die Neoangiogenese (16) reduziert, ebenso die Anzahl der Granulozyten als „Abwehr vor Ort“ (17). Sonderfragen wie Verkleben mit der Wunde, Zerstörung der Extrazellulärmembran und Schmerzen sind da noch gar nicht berücksichtigt.

### 7.3 Zu 2.3 Anerkannte Alternative?

Diese Frage ist zu bejahen, die SPNTA ist als solche zu betrachten. Die Tatsache, dass die von einer Oberen Fachbehörde der Bundesrepublik Deutschland, dem Robert-Koch-Institut, herausgegebenen Empfehlungen der KRINKO in erheblichem Ausmaß darauf basieren, stellt eine allgemeine Anerkennung dar, die auch zur Aufnahme in Gesetz (§ 23 Abs. 3 IfSG) und Verordnung (§ 8 MPBetreibV) führte, und zwar als widerlegliche Vermutung. Damit ist nach Länderrecht den Krankenhaushygienikern die Möglichkeit gegeben, individuell erforderliche Variationen vorzunehmen.

Warum die Idee, fehlende Evidenz durch naturwissenschaftliche Forschungsergebnisse und breite klinische Erfahrung zumindest teilweise zu ersetzen, nicht auch zur Klärung von Fragen der Verordnungsfähigkeit herangezogen werden, bleibt unklar. Äußerungen wie: *So müssen statistisch signifikante Ergebnisse mindestens aus Kohortenstudien vorliegen, die sich auf Personen unter Therapie beziehen, Daten zum natürlichen Verlauf sind nicht ausreichend* (S. 41 des Reports) erscheinen somit der behaupteten Intention des G-BA nicht dienlich. Denn Arzneimittel und Medizinprodukte werden ja eingesetzt, um einen potenziell fatalen natürlichen Verlauf zu beeinflussen. Aber aus ethischen Gründen ist klar, dass heute nur eine Intervention mit einer anderen Intervention verglichen werden kann, dies eben, weil man die Folgen des „natürlichen Verlaufs“ genau kennt. Mit der besseren klinischen Nachvollziehbarkeit wäre auch die Implementation von Leitlinien leichter (18).

### 7.4 Zu 2.4 Studiendesign für antimikrobielle Wundauflagen unter Berücksichtigung der Vorgaben im IQWiG-Report?

7.4.1 Hier ist die Passage zu den Fällen (S. 41 ff) des Reports einzusehen.

Als Beispiel für Fall 3 kann aber auch der Einsatz einer antimikrobielle Wundauflage gesehen werden. Unstreitig wird eine Infektion die Heilung einer Wunde nicht voranbringen, weshalb Wundinfektionen seit Jahrtausenden mit unterschiedlichen, früher empirisch gefundenen Mitteln bekämpft und verhindert werden sollen.

Würde jetzt eine Surrogatstudie aufgelegt, könnte innerhalb relativ kurzer Zeit im Vergleich zweier Interventionen (antimikrobiell aktiv wirksam vs. saugend und bedeckend allein)

festgestellt werden, welche zu weniger Infektionen führt und in welchem Studienarm eher Granulationsgewebe als Endpunkt der Reinigungsphase einer Wunde erreicht wird. Denn der Eintritt des Surrogatendpunkts (Wunde zeigt weit überwiegend Granulationsgewebe) bedeutet hier unmittelbar und zwangsläufig auch den Eintritt des eigentlichen Endpunkts (Wunde zeigt weit überwiegend Granulationsgewebe), an dem antimikrobielle Maßnahmen beendet werden müssen, um die Wundheilung nicht zu stören. Auch im Rahmen einer Studie müssen Medizinprodukte, der geltenden Rechtslage entsprechend, bestimmungsgemäß eingesetzt werden. Mit Erreichen des überwiegenden Anteils der Wundfläche an Granulationsgewebe ist die Bestimmung erreicht, ein weiterer Einsatz ist nicht mehr bestimmungsgemäß und somit untersagt.

7.4.2 Die „Chronologie der Wundheilung“ wurde bereits vor längerer Zeit publiziert (19) und wird unverändert gelehrt und vor allem bei jeder Wunde beobachtet. Abweichungen sind nicht beschrieben, so dass hier die „Evidenz der Statistik“ gilt, weil der Ablauf in unzähligen Wunden beobachtet wurde und beobachtet wird und somit unstreitig erst das Gegenteil zu beweisen wäre, um diese Tatsache zu erschüttern. Ebenso unstreitig ist das Erreichen der Granulationsphase für jede Wunde ein obligater Schritt zum Erreichen der Heilung und damit Voraussetzung zum Erreichen des Endpunkts „Vollständiger Verschluss der Wunde“. In einer anderen Arbeit wird die Beobachtung wiedergegeben, dass Antiseptika Infektionen beenden und ein Fortschreiten der Wundheilung ermöglichen und gleichzeitig das Erstaunen darüber ausgedrückt, dass eine Cochrane-Analyse das Offensichtliche mit Anwendung der Prinzipien der Evidenz nicht bestätigen konnte (*Despite these considerations, a Cochrane review failed to find advantages for any dressing type compared with low-adherent dressings applied beneath compression*; 20).

Diese Verwunderung teile ich durchaus, das Ergebnis ist nur so zu erklären, dass nicht die Fakten beurteilt wurden, sondern nur eine aus gutachterlicher Sicht fragwürdige Beurteilung der Evidenz stattfand, dazu gibt es ja reichlich Beispiele in den Leitlinien.

7.4.3 Nun wird exemplarisch, dem Muster im Rapid Report folgend, eine Surrogatvalidierung zum Erreichen der Granulationsphase orientierend formuliert:

Einschluss: Wunden mit Infektionsgefahr (z.B. auf Basis des Wound at Risk-Scores (WAR), der ein in Bezug auf die genannten Risikofaktoren hohes Maß an Identität mit dem von der KRINKO formulierten Stand der medizinischen Wissenschaft hat;14).

Ausschluss: Systemische oder topische Gabe von Antibiotika, bestehende sich ausbreitende Infektionen (Erysipel, Phlegmone), systemische Infektionen (Lymphadenitis, Blutstrominfektion).

Indikation: Patientinnen und Patienten mit chronischer Wunde in der Reinigungsphase.

Intervention – Vergleich: Keine Einschränkung für Intervention oder Vergleich.

Endpunkt: Surrogatendpunkt: Überwiegend Granulationsgewebe auf der Wundfläche

Interessierender Endpunkt: Überwiegend Granulationsgewebe auf der Wundfläche

Studiendauer: 4 Wochen (hier auch Betrachtungszeit von bereits vorhandenen Studien bei einer Metaanalyse)

Studientyp: Meta-Analyse

*Um die Vollständigkeit des Studienpools zu gewährleisten, ist eine systematische Informationsbeschaffung unter Verwendung adäquater Suchstrategien notwendig. Die Vollständigkeit des Studienpools ist insbesondere im Bereich von Medizinprodukten herausfordernd, da keine grundsätzliche Registrierungspflicht für solche Studien besteht. Daher sind grundsätzlich Herstelleranfragen sinnvoll, um eine Vollständigkeit des Studienpools zu erreichen. (S. 43 des Rapid Reports)*

Primäre Informationsquellen:

- ) bibliografische Datenbanken
- ) Studienregister
- ) Herstelleranfragen

*Hersteller von für die Surrogatvalidierung relevanten Interventionen werden über eine orientierende Recherche identifiziert. Diese werden unter Angabe der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien aufgefordert, von ihnen durchgeführte relevante Studien für die vorliegende Fragestellung zu identifizieren und die entsprechenden Studiendaten in Form von Studienberichten vorzulegen.*

Statistische Analyse: Korrelationsbasierte Verfahren, Surrogate Threshold Effect (STE).

Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen: Im Bereich der chronischen Wunden ist laut Report davon auszugehen, dass eine Übertragbarkeit der Validität eines Surrogates auf einen Großteil der Wunden nicht oder nur eingeschränkt möglich ist. Dies gilt hier nicht, da alle Wunden für den nächsten Heilungsschritt die Granulationsphase erreichen müssen, unabhängig von der Wundentität.

Ableitung von Aussagen über das Surrogat „Erreichen von überwiegend Granulationsgewebe“:

Auf Basis der hier beschriebenen beispielhaften Surrogatvalidierung können nach Abschluss der Analysen Aussagen zur Validität als Surrogat für den vollständigen Wundverschluss getroffen werden.

## **8. Fazit**

Zusammenfassend ist festzustellen, dass eine Surrogatstudie für antimikrobielle Wundaufgaben nur im zitierten Fall 3 eine Beschleunigung des nochmaligen Nachweises ohnehin längst bekannter und täglich von Pflegekräften und Ärzteschaft erlebter Fakten ermöglichen würde. Diese bietet sich für den Einsatz von Antiseptika und/oder antimikrobieller Verbände in Verbindung mit anderen Maßnahmen wie Debridement und kausalen Elementen wie Diabeseinstellung oder Kompression an. Auf Grund der unzähligen Beschreibungen und Studien mit angeblich zu geringer Evidenz wird eine Metaanalyse vorgeschlagen.

Auch wird es nicht leicht sein, Leitlinien zu implementieren, die nicht logisch nachvollziehbar sind und nur auf einen gefühlten Bruchteil der Patienten passen. Gerade Ärzte, die lange im Beruf stehen, greifen auf einen großen Erfahrungsschatz zurück.

Ergänzend wird darauf hingewiesen, dass es für die aktuell zum Teil 3 kategorisierten Produkte (Hydrogele, Wundverbände mit Silber oder PHMB) in anderen europäischen Ländern kein vergleichbares Verfahren gibt, in dem bereits jahrelang erstattete Produkte auf Grund einer neuen Bewertung ihrer angeblichen klinischen Evidenz bzw. ihres Nutzens nach den aktuell im IQWiG Rapid Report geforderten Kriterien aus der Erstattung fallen.

Dabei kann auch der Ablauf in der Schweiz berücksichtigt werden: Hier wurden nach ca. 3 Jahren z.B. Silberverbände wieder in die Liste der Verordnungsfähigkeit (MiGeL) aufgenommen.

## **Literatur**

1) S3-Leitlinie Lokaltherapie schwerheilender und/oder chronischer Wunden aufgrund von peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Diabetes Mellitus oder chronischer venöser Insuffizienz. AWMF Registernummer 091 – 001. Version 2.1. 2023

2) Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 8v des Gesetzes vom 12. Dezember 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 359) geändert worden ist

3) TRBA 250 Biologische Arbeitsstoffe im Gesundheitswesen und in der Wohlfahrtspflege Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe – ABAS – [www.baua.de/abas](http://www.baua.de/abas). Ausgabe März 2014 GMBI 2014, Nr. 10/11 vom 27.03.2014, zuletzt geändert 4. Änderung vom 2.5.2018, GMBI Nr.

15

- 4) Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut. Die Kategorien in der Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention – Aktualisierung der Definitionen. Bundesgesundheitsbl 2010 · 53:754–756. DOI 10.1007/s00103-010-1106-z. Online publiziert: 30. Juni 2010
- 5) Kramer A, Dissemmond J, Kim S, Willy C, Mayer D, Papke R, Tuchmann F, Assadian O. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. Skin Pharmacol Physiol 31 (2018): 28-58
- 6) IGES Whitepaper. Ambulante Lokalbehandlung von infizierten Wunden und Wunden mit dem Risiko oder Anzeichen einer lokalen Infektion heute und morgen. IGES Institut GmbH, Berlin, Deutschland. April 2023
- 7) Schwarzkopf A. Die kontaminierte Wunde. Der Allgemeinarzt 17 (2006): 24-26
- 8) Gottrup F, Apelqvist J, Price P. Outcomes in controlled and comparative studies on non-healing wounds: recommendations to improve the quality of evidence in wound management. J Wound Care 2010; 19(6):237–268. <https://doi.org/10.12968/jowc.2010.19.6.48471>
- 9) Medizinprodukte-Betreiberverordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 21. August 2002 (BGBl. I S. 3396), die zuletzt durch Artikel 7 der Verordnung vom 21. April 2021 (BGBl. I S. 833) geändert worden ist
- 10) Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut. Anforderungen an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion von Flächen. Bundesgesundheitsbl 2022 · 65:1074–1115
- 11) Schwarzkopf A. Kritische Betrachtung zur „kritischen Kolonisation“. WUNDManagement 2023 17: 44-45
- 12) Schwarzkopf A, Schwarzkopf C. Von schwacher Evidenz und Wundverbänden - Der Beitrag der „strengen, plausiblen, nachvollziehbaren theoretischen Ableitung“ (SPNTA) zur Klärung metabolischer, immunologischer und pharmakologischer Wirksamkeit auf und in Wunden. WundManagement. 17. Jahrgang 2023, Supplement 1: 6-11
- 13) Tang H, Lv G, Fu J, Niu X, Li Y, Zhang M, Zhang G, Hu D, Chen X, Lei J, Qi H, Xia Z. An open, parallel, randomized, comparative, multicenter investigation evaluating the efficacy and tolerability of Mepilex Ag versus silver sulfadiazine in the treatment of deep partial-thickness

burn injuries. J Trauma Acute Care Surg. 2015 May;78(5):1000-7. doi: 0.1097/TA.0000000000000620. PMID: 25909422.



14) Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert-Koch-Institut. Prävention postoperativer Wundinfektionen. Bundesgesundheitsbl 2018 61:448–473 <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2706-2>

15) Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Oktober 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 03.02.2023 B3 in Kraft getreten am 4. Februar 2023

16) Mattsby-Baltzer I, Jakobsson A, Sörbo J, Norrby K. Endotoxin is angiogenic. Int J Exp Pathol. 1994 Jun;75(3):191-6. PMID: 7522030; PMCID: PMC2001811.

17) Hoekstra MJ, Hermans MH, Richters CD, Dutrieux RP. A histological comparison of acute inflammatory responses with a hydrofibre or tulle gauze dressing. J Wound Care. 2002 Mar;11(3):113-7. doi: 10.12968/jowc.2002.11.3.26384. PMID: 11933728.

18) Kenny NP. Does good science make good medicine? Incorporating evidence into practice is complicated by the fact that clinical practice is as much art as science. CMAJ. 1997 Jul 1;157(1):33-6. PMID: 9220939; PMCID: PMC1227659.

19) Clark RA. Biology of dermal wound repair. Dermatol Clin. 1993 Oct;11(4):647-66. PMID: 8222349.

20) Mosti G. Wound care in venous ulcers. Phlebology. 2013 Mar;28 Suppl 1:79-85. doi: 10.1177/0268355513477015. PMID: 23482540

Für Rückfragen stehe ich gerne zur Verfügung

Mit freundlichen Grüßen



PD Dr. med. A. Schwarzkopf  
Facharzt für Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie  
Ö.b.u.b. Sachverständiger für Krankenhaushygiene