

The importance of growth factors for the treatment of chronic wounds in the case of diabetic foot ulcers

Abstract

Introduction

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

Research questions

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

Methods

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

Results

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

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

The study duration ranged from twelve to 20 weeks and the study population included between 17 to 382 patients, average 130 patients. The treatment with becaplermin, rhEGF and skin implants Dermagraft and Apligraf showed in eight out of 13 studies an advantage concerning complete wound closure and the time to complete wound healing. Evidence for a benefit of treatment with bFGF could not be found. In four out of 14 studies the proportion of adverse events was 30% per study group with no difference between the treatment groups. The methodological quality of the studies was affected by significant deficiencies.

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

Discussion

Differences in standard wound care are complicating the comparison of study results. Taking into consideration the small to very small sample sizes and other methodological flaws with high potential of bias, the

Barbara Buchberger¹

Markus Follmann²

Daniela Freyer¹

Hendrik Huppertz¹

Alexandra Ehm¹

Jürgen Wasem¹

1 Institute for Health Care Management and Research, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany

2 German Cancer Society, Berlin, Germany

validity of the results with regard to effectiveness and cost-effectiveness has to be considered limited. The duration of treatment and follow-up examinations is not long enough to assess the sustainability of the intervention and the surveillance of ulcer recurrences or treatment related adverse events like the development of malignancy.

Conclusions

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

Keywords: diabetic foot, diabetes mellitus, diabetes mellitus type 01, diabetes mellitus type 02, diabetes mellitus, type 1, diabetes mellitus, type 2, diabetes mellitus, type I, diabetes mellitus, type II, diabetes related complications, wound healing, platelet activating factor, platelet-derived growth factor, recombinant proteins, controlled clinical trials, randomized, random allocation, review literature as topic, growth factor, therapy with growth factors, diabetes, foot ulcer, infection control, wound care, wound management, diabetic ulcer, diabetic foot ulcer, podology, hard healing wound, care, interdisciplinary team, efficiency, efficacy, cost-effectiveness, systematic review, HTA, Health Technology Assessment, health economics

Summary

Introduction

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

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

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

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

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

Research questions

Medical research questions

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

Economic research question

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

Ethical, social and juridical research questions

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

Methods

A systematic literature search for publications in English and German language since 1990 is conducted using the databases MEDLINE, EMBASE, AMED, BIOSIS Previews, MEDIKAT, Cochrane Library – Central, gms, SO-MED, CAB Abstracts+CAB, ISTPB+ISTP/ISSHP, ETHMED, GLOBAL Health, Deutsches Ärzteblatt, EMBASE Alert, SciSearch, CCMed, Social SciSearch, Karger-Verlagsdatenbank, Kluwer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank PrePrint, Thieme-Verlagsdatenbank, Derwent Drug File, IPA, gms Meetings, DIQ-Literatur, HECLINET, Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte, Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint, Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank. Especially HTA-reports, systematic reviews and health economic evaluations are searched in the databases Cochrane-Library CDSR, NHS-CRD-DARE, the International Agency for Health Technology Assessment NHS-CRD-HTA, the National Health Service in Great Britain NHSEED and the HTA-database of the German Agency for Health Technology Assessment (DAHTA). Two reviewers independently check the identified literature regarding subject and predefined inclusion and exclusion criteria. Studies about the safety and efficacy of therapies with growth factors for diabetic foot ulcers are included. While using full economic evaluations for answering the economic questions cost values are adjusted to the price level of 2008 and converted into Euro to establish comparability between the international studies. A review and an assessment of the quality of publications are following methods conforming to widely accepted standards for evidence-based medicine and health economics.

Results

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

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

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

is clearly shorter for patients with becaplermin treatment with statistically significant group differences.

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

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

There was no benefit for the treatment with bFGF.

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

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

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

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

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

Discussion

Taking into consideration the small to very small sample sizes and other methodological flaws with high potential

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

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

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

Conclusions

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

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

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

Corresponding author:

Dr. Barbara Buchberger
Institute for Health Care Management and Research,
University of Duisburg-Essen, Schützenbahn 70, 45127
Essen, Germany, Phone: +49(0)30/393-1552
barbara.buchberger@medman.uni-due.de

Please cite as

Buchberger B, Follmann M, Freyer D, Huppertz H, Ehm A, Wasem J.
The importance of growth factors for the treatment of chronic wounds
in the case of diabetic foot ulcers. *GMS Health Technol Assess.*
2010;6:Doc12.
DOI: 10.3205/hta000090, URN: urn:nbn:de:0183-hta0000909

This article is freely available from

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2010-6/hta000090.shtml>

Published: 2010-09-01

The complete HTA Report in German language can be found online

at: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta262_bericht_de.pdf

Copyright

©2010 Buchberger et al. This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Commons Attribution License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You
are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided
the original author and source are credited.

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

Zusammenfassung

Einleitung

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

Forschungsfragen

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

Methodik

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

Ergebnisse

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

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

Für eine Behandlung mit Becaplermin, dem Wachstumsfaktor rhEGF und mit den Hautimplantaten Dermagraft und Apligraf zeigt sich im Vergleich zu einer Standardwundversorgung allein in jeweils acht von 13 Studien ein Vorteil hinsichtlich einer vollständigen Wundheilung und der Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung mit statistisch signifikanten Unterschieden. Ein Nachweis für den Nutzen einer Behandlung mit bFGF kann nicht erbracht werden. Die Rate unerwünschter Ereignis-

Barbara Buchberger¹

Markus Follmann²

Daniela Freyer¹

Hendrik Huppertz¹

Alexandra Ehm¹

Jürgen Wasem¹

1 Institut für
Medizinmanagement,
Universität Duisburg-Essen,
Essen, Deutschland

2 Deutsche Krebsgesellschaft
e.V., Berlin, Deutschland

se beträgt in vier der 14 Studien mehr als 30% je Studienarm, ist jedoch zwischen den Studiengruppen nicht unterschiedlich. Die methodische Qualität der Studien ist mit deutlichen Mängeln behaftet.

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

Diskussion

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

Schlussfolgerung/Empfehlungen

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

Schlüsselwörter: Randomisierung, Übersichtsliteratur, Diabetes mellitus, Diabetes mellitus, Typ 1, Diabetes mellitus, Typ I, Diabetes mellitus, Typ II, Diabetes mellitus, Typ 2, diabetischer Fuß, diabetesbezogene Komplikationen, Wundheilung, kontrollierte klinische Versuche, randomisierte, rekombinante Proteine, plättchenaktivierender Faktor, thrombozytogenen Wachstumsfaktor, Wachstumsfaktor, Therapie mit Wachstumsfaktoren, Diabetes, Fußulcus, Wundbehandlung, Wundversorgung, Wundversorgung in der Pflege, Wundversorgung bei Diabetes, Wundenmanagement, Infektionsschutz, diabetischer Ulcus, diabetischer Fußulcus, Podologie, chronische Wunde, schwer heilende Wunde, Pflege, interdisziplinäres Team, systematische Übersicht, Übersichtsarbeit, Effektivität, Wirksamkeit, Kosten-Effektivität, Kosteneffektivität, HTA, Health Technology Assessment, Gesundheitsökonomie

Kurzfassung

Einleitung

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

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

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

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

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

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

Forschungsfragen

Medizinische Forschungsfragen

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

Ökonomische Forschungsfragen

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

lung des diabetischen Fußulcus im Vergleich zu anderen Technologien?

Ethisch-soziale und juristische Forschungsfragen

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

Methodik

In den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, AMED, BIOSIS Previews, MEDIKAT, Cochrane Library – Central, gms, SOMED, CAB Abstracts+CAB, ISTEP+ISTP/ISSHP, ETHMED, GLOBAL Health, Deutsches Ärzteblatt, EMBASE Alert, SciSearch, CCMed, Social SciSearch, Karger-Verlagsdatenbank, Kluwer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank PrePrint, Thieme-Verlagsdatenbank, Derwent Drug File, IPA, gms Meetings, DIQ-Literatur, HECLINET, Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte, Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint, Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank wird eine systematische Literaturrecherche nach englisch- und deutschsprachigen Publikationen seit 1990 durchgeführt. Speziell nach HTA-Berichten (HTA = Health Technology Assessment), systematischen Reviews und gesundheitsökonomischen Evaluationen wird in den Datenbanken der Cochrane-Library CDSR, NHS-CRD-DARE, der International Agency for Health Technology Assessment NHS-CRD-HTA, des National Health Service in Großbritannien NHSEED und der HTA-Datenbank der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment) gesucht.

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

Ergebnisse

Es können insgesamt 25 Studien identifiziert werden, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Darunter fallen 14 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zur medizinischen Evaluation, neun Kosten-Effektivitäts-Analysen zur ökonomischen Evaluation und zwei Metaanalysen. In fünf der 14 RCT wird eine zur Standardwundversorgung adjunkte Therapie durch den Wirkstoff Becaplermin in verschiedenen Konzentrationen mit einer Standardwund-

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

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

Die Behandlung mit dem rekombinanten humanen epidermalen Wachstumsfaktor (rhEGF) in den Konzentrationen von 0,04% und 0,015% bewirkt im Vergleich zu einer Standardwundversorgung eine kürzere Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung, und in der Konzentration von 0,015% zeigt die Therapie auch Vorteile hinsichtlich des Anteils von Patienten mit einer vollständigen Wundheilung, alle Gruppenunterschiede sind statistisch signifikant. Ein Nachweis für den Nutzen einer Behandlung mit dem Wachstumsfaktor bFGF kann nicht erbracht werden. Eine ein Mal wöchentliche Applikation des biologisch aktiven Hautimplantats Dermagraft über acht Wochen ist im Vergleich zu einer Standardwundversorgung sowohl hinsichtlich des Anteils von Patienten mit einer vollständigen Wundheilung als auch in der Dauer bis zu einer vollständigen Wundheilung vorteilhaft mit statistisch signifikanten Gruppenunterschieden. Letztere können für die Therapie mit dem biologisch aktiven Hautimplantat Apligraf verglichen mit einer Standardwundversorgung nur in Bezug auf den Anteil von Patienten mit einer vollständigen Wundheilung und zugunsten des Implantats festgestellt werden. Die Rate unerwünschter Ereignisse beträgt in vier der 14 Studien mehr als 30% je Studienarm, ist jedoch zwischen den Studiengruppen nicht unterschiedlich. Die methodische Qualität der Studien ist mit deutlichen Mängeln durch fehlende Verblindung, unklare Angaben zum Concealment und fehlende Beschreibung des Randomisierungsverfahrens und der Intention-to-treat- (ITT)-Methode behaftet.

Die Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analysen der neun gesundheitsökonomischen Evaluationen zeigen, dass Becaplermin als kosteneffektiv angesehen werden kann und dass divergierende Kostengrundlagen und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relationen eine eindeutige Aussage zu Dermagraft und Apligraf unmöglich machen. Je nach Publikation ist bei beiden Präparaten entweder von einer Kosten-Effektivität auszugehen oder von einer für den Entscheidungsträger problematischen Relation. Unter bestimmten Voraussetzungen ist Becaplermin in Deutschland erstattungsfähig. In seiner Arzneimittelrichtlinie legt der Gemeinsame Bundesausschuss fest, dass die Verwendung von Becaplermin nur zweckmäßig ist, „wenn die Therapie diabetischer, neuropathischer Ulcera mit intensiver adäquater Wundbehandlung einschließlich ständiger Druckentlastung erfolglos geblieben ist.“ Becaplermin ist damit nur dann Therapie der Wahl, wenn andere Verfahren fehlgeschlagen sind. Apligraf ist nur in der Schweiz und den USA zugelassen, doch es gibt über opportunistische Verkäufe nach Deutschland einen Zugang zu der Therapie.

Diskussion

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

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

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

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

Schlussfolgerung/Empfehlungen

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

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

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

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

Zusätzlich zur Beobachtung klinisch relevanter Zielgrößen sollten in zukünftigen Studien die patientenrelevanten Parameter gesundheitsbezogene Lebensqualität, Akzeptanz, Zufriedenheit, Compliance und Toleranz der Behandlung untersucht werden, sowie auch weitere Stratifizierungen der Studienpopulationen vorgenommen werden

wie beispielsweise eine nach Diabetestyp oder Ulcuslokalisation getrennte Untersuchung.

Korrespondenzadresse:

Dr. Barbara Buchberger
Institut für Medizinmanagement, Universität
Duisburg-Essen, Schützenbahn 70, 45127 Essen,
Deutschland, Tel.: +49(0)30/393-1552
barbara.buchberger@medman.uni-due.de

Bitte zitieren als

Buchberger B, Follmann M, Freyer D, Huppertz H, Ehm A, Wasem J.
The importance of growth factors for the treatment of chronic wounds in the case of diabetic foot ulcers. *GMS Health Technol Assess.* 2010;6:Doc12.
DOI: 10.3205/hta000090, URN: urn:nbn:de:0183-hta0000909

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2010-6/hta000090.shtml>

Veröffentlicht: 01.09.2010

Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:

http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta262_bericht_de.pdf

Copyright

©2010 Buchberger et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.