



Niederenergetischer Ultraschall zur Wundbehandlung

Bei chronischen Wunden

Mai 2016

BERICHT –ULTRASCHALL WUNDEN

Dieses Assessment wurde von Experten des Hauptverbands produziert und gereviewt. Der Bericht folgt der Struktur und Methodik der EUnetHTA.

Disclaimer

Die Autorin ist beim Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherung angestellt. Die Bearbeitung erfolgt aus Sicht der Sozialversicherung (Krankenversicherung) entsprechend den Rahmenbedingungen des §133 (2) ASVG (Krankenbehandlung muss ausreichend und zweckmäßig sein und soll das Maß des Notwendigen nicht überschreiten).

Der Wissensgewinn erfolgt weisungsunabhängig und frei von parteilichen oder politischen Einflussnahmen.

Autorenteam

Autor(in)	Mag. Ingrid Wilbacher, PhD	
Reviewer(in)	DDr. Irmgard Schiller-Frühwirth	Dr. Gottfried Endel

Kontakt

AutorIn: ewggruppe@hvb.sozvers.at

Evidenzbasierte Wirtschaftliche Gesundheitsversorgung, EBM/ HTA
1031 Wien, Kundmanngasse 21
Kontakt: Tel. 01/ 71132-0
ewg@hvb.sozvers.at

Inhalt

Inhalt	3
1 Abkürzungsverzeichnis	5
2 Zusammenfassung	7
2.1 Einleitung	7
2.1.1 Indikation und therapeutisches Ziel	7
2.1.2 Beschreibung der Technologie.....	7
2.2 Methoden	7
2.3 Ergebnisse.....	8
2.3.1 Verfügbare Evidenz	8
2.3.2 Klinische Wirksamkeit	8
2.3.3 Kostenerstattung.....	10
2.4 Diskussion	10
3 Summary	11
3.1 Introduction	11
3.1.1 Health Problem	11
3.1.2 Description of Technology.....	11
3.2 Methods	11
3.3 Results.....	12
3.3.1 Available evidence	12
3.3.2 Clinical effectiveness.....	12
3.3.3 Reimbursement.....	14
3.4 Discussion	14
4 PICO Frage und Scoping Prozess	15
5 Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention	17
5.1 Daten aus Österreich	23
6 Beschreibung und technische Merkmale der Intervention	25
7 Klinische Wirksamkeit	28
7.1 Methodik	28
7.2 Ergebnisse.....	29
8 Sicherheit	35

8.1 Methodik	35
9 Zusatz	36
10 Potentielle ethische, organisatorische, soziale und rechtliche Aspekte	38
11 Anhang 1: Methodik und Beschreibung der EVIDENZ	40
11.1 Literatur.....	40
11.2 Datenextraktion.....	40
11.3 Berichtsform.....	40
11.4 Qualitätsbewertung	40
11.4.1 Dokumentation der Suchstrategie(n).....	41
11.4.2 Flow chart der Studienausswahl	44
11.4.3 Evidenztabelle aus den inkludierten Studien für Wirksamkeit und Sicherheit.....	45
11.4.4 Risk of Bias Tabelle	49
11.4.5 Anwendungstabellen.....	52
12 Referenzen	56

1 Abkürzungsverzeichnis

\$	Dollar
€	Euro
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Deutschland)
CCT	Kontrollierte klinische Studie
CD	Chirurgisches Debridement
CI	Konfidenzintervall
CONSORT	Qualitätscheckliste für Vergleichsstudien
Db	Datenbank
ESWT	Extrakorporale Stoßwellentherapie
EUnetHTA	European Network for HTA
FDA	Food and Drug Administration
G-I-N	Guidelines International Network
GRADE	Standardisierte Evidenzbeurteilung der Cochrane Gesellschaft
HbHm	Heilbehelfe/Hilfsmittel
HF	Hochfrequenz
HTA	Health Technology Assessment
Hz	Hertz
ICD	International Classification of Diseases
I-square, chi-square	Unterschiedsmaße
ITT	Intention to treat
KAL	Katalog ambulanter Leistungen
kHz	Kilohertz
LL	Low level
MHz	Megahertz
NCLF	Non-contact low frequency
P	Probability, Wahrscheinlichkeit
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit

POP Db	Datenbank für Planned und Ongoing Projects
PRISMA	Qualitätscheckliste für Systematic Reviews und Metaanalysen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Risk ratio
SD	Standardabweichung
SR	Systematic Review
STROBE	Qualitätscheckliste für Beobachtungsstudien
TcPO2	Transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung
US	Ultraschall
W	Watt

2 Zusammenfassung

2.1 Einleitung

2.1.1 Indikation und therapeutisches Ziel

Chronische, schlecht heilende Wunden (kein Wundverschluss binnen 6-8 Wochen) stellen eine Belastung für die betroffenen Patienten und eine Herausforderung im Wundmanagement dar. Ihre Entstehung ist häufig durch eine arterielle Durchblutungsstörung, durch eine venöse Rückflussbehinderung oder durch die verschlechterte Gefäßsituation bei Diabetes mellitus bedingt. Auch Druckgeschwüre bei immobilen Personen mit reduziertem Allgemeinzustand sind schlecht heilende Wunden. Näheres siehe Kapitel 5.

2.1.2 Beschreibung der Technologie

Niederfrequenter, nieder-energetischer Ultraschall als Adjuvans zum üblichen Wundmanagement soll dazu beitragen, die Wundheilung zu beschleunigen, sowie die Lebensqualität zu verbessern und die Behandlungskosten zu senken. Der genaue Mechanismus des Ultraschalls in der Wundheilung ist unklar, die feinen Schwingungen sollen granulationsfördernd wirken. Der Ultraschall wird entweder ohne direkten Kontakt mit Abstand zur Wunde oder direkt über eine Leitsubstanz (z.B. Salzlösung) lokal appliziert. Derzeit ist auch ein Gerät am Markt, das tragbar ist und bei dem mittels Pflaster der Ultraschall appliziert wird.

Durch den Einsatz des Produktes sollen teure Medikamente, Krankenhauskosten oder lange Krankenstände vermieden werden können.

Näheres siehe Kapitel 6.

2.2 Methoden

Es wurde eine Kurzbeurteilung erstellt, der Methodik für Rapid Assessments der EUnetHTA folgend:

- Systematische Suche in Pubmed, Cochrane Db, G-I-N, AWMF und POP Db
- Strukturierte Bearbeitung nach den Kapiteln Gesundheitsproblem, technische Beschreibung, Wirksamkeit, Sicherheit unter Berücksichtigung organisatorischer, sozialer und rechtlicher Aspekte
- Aus den inkludierten Studien wurde eine Datenextraktion zur Beurteilung des Grads der Wirksamkeit durchgeführt
- Zwei Guidelines, zwei Cochrane Übersichtsarbeiten, sechs systematic Reviews, ein RCT, ein CCT, 6 retrospektive Analysen und eine Fallserie wurden zur Beantwortung der Anfrage verwendet

Details siehe Kapitel 10.

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Verfügbare Evidenz

Die Beweiskraft der inkludierten Studien ist aufgrund des durchwegs mittleren bis hohen Verzerrungsrisikos unsicher, das bedeutet, dass weitere Studien mit höherer methodischer Qualität die Aussagen wahrscheinlich verändern.

2.3.2 Klinische Wirksamkeit

Chronische Wunden (nicht nach Genese getrennt):

Endpunkt Abheilung

Studien mit Vergleichsgruppe berichten eine Abheilung der chronischen Wunden mit Ultraschall bei 41% (Ennis in Ramundo 2008) bzw. 53% (Kavros 2008, retrospektive Analyse) der Patienten, mit Scheinultraschall eine Abheilung bei 14% der Patienten (Ennis in Ramundo 2008) bzw. mit Standardwundbehandlung ohne Ultraschall (US) bei 32% der Patienten (Kavros 2008, retrospektive Analyse).

Die Heilungszeit wird für Ultraschall mit 5,5 bis 21 Wochen berichtet, konkret mit durchschnittlich 147 Tagen (Kavros 2008), 11 Wochen (Cole 2009, retrospektive Analyse), 8,2 Wochen (Driver 2011, Metaanalyse), und 5.5 ± 2.8 Wochen (Kavros 2007, retrospektive Analyse). Mit Standardbehandlung betrug die Heilungszeit durchschnittlich 134 Tage (Kavros 2008) bzw. 11,7 Wochen (Cole 2009) bzw. 9.8 ± 5.5 Wochen. (Kavros 2007, retrospektive Analyse).

Die Unterschiede in den Heilungszeiten zwischen US und Standardbehandlung betragen 0,7 Wochen (Cole 2009), 13 Tage (Kavros 2008) und 4,3 Wochen (Kavros 2007).

38% der Wunden mit US Behandlung heilten in durchschnittlich 6,8 Wochen (Cole 2009, retrospektive Analyse)

59,3% der diabetischen Ulcera erfuhren 50% Wundverschluss binnen 4 Wochen Behandlung mit US. (Avrahami 2015, retrospektive Analyse)

Die Heilungsrate nach Funktion und Wundvolumen über die Zeit war für US schneller mit 1,4 versus 0,22 in der Standard Care Gruppe, Unterschied signifikant. (Kavros 2008)

Wundgebiet

Die mittlere Wundfläche wurde mit US um 79% von 2.5 auf 0.6 cm² (Bell 2008, retrospektive Analyse), um 88% (Cole 2009, retrospektive Analyse), um 79,7% (46,1-98,8%) (Driver 2011, Metaanalyse), um $94.9\% \pm 9.8\%$ (Kavros 2007) und mit Standard Care um $37.3\% \pm 18.6\%$ (Kavros 2007) reduziert.

Das mittlere Wundvolumen wurde mit US von 304mm³ auf 0 und mit Standard Care von 368mm³ auf 68 mm³ reduziert. (Kavros 2008)

Die Rate an Patienten mit einer Wundgranulation von mindestens 75% stieg von 32% vor US auf 46% nach US (Bell 2008, retrospektive Analyse), bzw. von 26 auf 80% (Cole 2009, retrospektive Analyse).

Nicht geheilte Wunden

Die Rate an nicht geheilten Wunden betrug nach 3 Monaten 41% mit US und 63% mit chirurgischem Debridement (signifikant), nach 3 Monaten 92% mit US und 89% mit Schein US; nach 5 Monaten 27% mit US und 50% mit CD (signifikant); nach 6 Monaten 21% mit US und 32% mit CD (nicht signifikant). (Voigt 2011, systematic Review)

Schmerzen

78-80% der Patienten berichteten eine Schmerzreduktion (Driver 2011, Metaanalyse). Die mittleren Schmerzwerte sanken von 8,07 (\pm 1,91) vor auf 1,67 (\pm 1,76) nach der Behandlung (Gehling 2007, retrospektive Analyse). Schmerzanstieg während der Behandlung 1,5-1,6 Punkte (VAS 10) mit US und 1,1-1,7 mit chirurgischem Debridement (Herberger 2011, RCT).

Venöse Ulcera:

Heilung

Heilung nach 8-12 Wochen: 9% mit US, 0% ohne US, nicht signifikant. (Cochrane CD001180)

Heilung nach 12 Monaten: 43% mit US, 46% mit Standard care, nicht signifikant. (Nelson 2011, syst. Review)

Heilung bei 40,7% mit, 14,3% ohne US. (Ennis in Kwan 2013, syst. Review)

Zeit bis zur Heilung

Zeit bis zur Heilung 5,7 Monate mit US, 8,13 Monate mit Standard care, signifikant. (Beheshti 2014, CCT)

Zeit bis zur Heilung 9 Wochen mit US, 11,7 Wochen ohne US, signifikant. (Kwan 2013, syst. Review)

71.1% erfuhren einen 50%igen Wundverschluß innerhalb von 4 Wochen mit US. (Avrahami 2015, retrospektive Analyse)

Wundgebiet

Die Wundgröße und der mittlere Schmerzwert waren nach 4 Monaten in der US Gruppe im Vergleich zur Gruppe mit Standard Care signifikant reduziert. (Beheshti 2014, CCT)

Sonstiges

Eine Wiederkehr der Ulcera erlebten 55% mit US und 45% mit Standard Care, nicht signifikant. (Nelson 2011, syst. Review)

Druckulcera:

Heilung

Heilungsrate 48% mit US und 42% mit Schein US (McDiarmid 1985, Analysis 1.2 in Cochrane CD001275) bzw. 40% mit US und 44% mit Schein US (ter Riet 1995, Analysis 1.1 in Cochrane CD001275). Gepooled ergibt dies ein relatives Risiko von 0,97 (95% CI 0,65 bis 1,45), nicht signifikant. (Analysis 2.1 in Cochrane CD001275).

Zeit bis zur Heilung

Die mittlere Heilungszeit betrug 32 Tage mit US und 36 Tage mit Placebo US, nicht signifikant. (Reddy 2008, syst. Review)

Keine Studie untersuchte die Endpunkte *Medikamentenkosten, Reduktion der Krankenstände* oder *Krankenhausaufenthalte*.

2.3.3 Kostenerstattung

Derzeit ist kein Ultraschall-Therapie-Gerät zur Wundbehandlung in der Liste der Heilbehelfe/ Hilfsmittel der SV angeführt.

2.4 Diskussion

Die derzeitigen wissenschaftlichen Beweise für die Wirksamkeit von niederfrequentem, niederenergetischem pulsiertem Ultraschall im Einsatz bei chronischen Wunden sind schwach. Die inkludierten Studien haben ein teilweise hohes Risiko für eine Verzerrung (Bias). Das bedeutet, dass die Auswahl der beobachteten Patienten, die Einteilung in die Vergleichsgruppen, so vorhanden, und die Unbeeinflussbarkeit der Behandler und Ergebnis-Beurteilenden unbekannt oder fraglich waren.

Der Vergleich mit der Standardbehandlung, also gängiger Wundbehandlung, lässt üblicherweise für eine additive Therapie wie Ultraschall plus Standardbehandlung keine Verblindung zu. Deutlichere Beweise sind durch einen Vergleich mit Schein-Ultraschall gegeben, vor allem bei gleicher Ausstattung der Geräte und Verblindung der Beteiligten. In einigen Studien wird angemerkt, dass die Ultraschallbehandlung Schmerzen verursacht bzw. werden als Nebenwirkung lokale Entzündungen genannt. Dadurch wäre eine Scheinbehandlung auch mit Verblindung von der Ultraschallbehandlung unterscheidbar.

Die Ergebnisse zu Heilungsraten, Heilungszeit, Reduktion der Wundfläche oder des Wundvolumens sind inkonsistent, die weiteren verwendeten Endpunkte in den Studien sind heterogen und dadurch nicht vergleichbar.

Als Definition von chronischen Wunden gilt eine Heilungszeit von mehr als 6-8 Wochen, der „natürliche“ Verlauf ist unklar, weil nicht untersucht. Für chronische Wunden verursacht durch Durchblutungsstörungen, venösen Rückstau oder diabetische Gefäßerkrankungen ist primär die Basistherapie der Ursache von Einfluss auf die Entwicklung der chronischen Wunde.

Nicht außer Acht zu lassen ist, dass vor allem bei ambulanter Wundversorgung die Kooperation durch die Patienten wesentlich ist, z.B. das Einhalten regelmäßiger Verbandwechsel oder das Beachten besonderer hygienischer Voraussetzungen.

Unter Berücksichtigung des unklaren Nutzens scheinen die Kosten des Ultraschall-Gerätes sowie die Zusatzkosten pro Pflaster für die Ultraschall Applikation an die Wunde unverhältnismäßig hoch, zumal die Standardbehandlung nicht reduziert werden kann.

Die postulierte Reduktion der Medikamentenkosten, der Krankenstände und der Krankenhausaufenthalte kann derzeit nicht nachvollzogen werden.

3 Summary

3.1 Introduction

3.1.1 Health Problem

Chronic wounds (no healing within 6-8 weeks) are a challenge for patients and provider of wound management. The reasons for chronic wounds, typically on lower extremities, are disorders of the arterial vessels, venous insufficiency, diabetes mellitus or pressure ulcers. More details in chapter 5.

3.1.2 Description of Technology

Low level, low frequency ultrasound adjunvant to standard care is expected to reduce the healing time, the quality of life and the costs for wound management. Der mechanism behind is unclear, but the acustiv waves are reported to activeate granulation mechanisms.

Ultrasound (US) is applied via devices either non-contact or in direct contact to the wound. If there is direct contact, a connecting substance (like saline) is used. Currently there is a device available which is small enough to be carried by the patient, applying the US by patch.

It is also expected to reduce the costs for pharmaceuticals, sick leave and hospital stay by using US for chronic wound care.

More details chapter 6.

3.2 Methods

Rapid assessment following the methods of the EUnetHTA Core model^(R):

- Systematic research in Pubmed, Cochrane Db, G-I-N, AWMF and POP Db
- Structured data extraction following the domains health problem and current treatment, technical details, effectiveness, safety, taking into account the social, legal and organisational aspects.
- Two guidelines, two Cochrane reviews, six systematic reviews, one RCT, one CCT, six retrospective studies and one case serie were used.

More details chapter 10.

3.3 Results

3.3.1 Available evidence

It is likely that further studies with higher methodological quality could change the results.

3.3.2 Clinical effectiveness

Chronic wounds (mixed causes):

Healing

40.7% of wounds healed with US, 14.3% healed with sham US. 60% of the included patients in this study were NOT evaluated! (Ennis in Ramundo 2008)

53% of wounds healed with US healed in an average of 147 days, 32% with standard care within 134 days, significant. (Kavros 2008, retrospective analysis)

38% of wounds healed with US in an average of 6.8 weeks. (Cole 2009, retrospektive Analyse)

Average healing time was 11 weeks with US, 11.74 weeks with standard care (Ennis in Ramundo 2008).

Average healing time was 8.2 weeks. (Driver 2011, metaanalysis)

Average healing time was 5.5 ± 2.8 weeks with US and 9.8 ± 5.5 weeks with standard care, significant. (Kavros 2007, retrospective analysis)

59.3% of diabetic wounds healed by 50% within 4 weeks with US. (Avrahami 2015, retrospective analysis)

The rate of healing as seen by the function of volume over time, the US slope of 1,4 indicates a faster rate than the control of 0.22, significant. (Kavros 2008, retrospective analysis)

Woundarea

The mean wound area was reduced with US by 79% from 2.5 to 0.6 cm². (Bell 2008, retrospective analysis)

The mean wound area was reduced with US by 88%. (Cole 2009, retrospective analysis)

The mean wound area was reduced with US by 79.7% (46.1-98.8%) within 12 weeks. (Driver 2011, metaanalysis)

The mean wound area was reduced with US by $94.9\% \pm 9.8\%$ and with standard care by $37.3\% \pm 18.6\%$, significant. (Kavros 2007, retrospective analysis)

The mean wound volume was reduced with US from 304mm³ to 0 and with standard care from 368mm³ to 68 mm³. (Kavros 2008, retrospective analysis)

The rate of patients with at least 75% granulation tissue changed from 32% before US to 46% after US (Bell 2008, retrospective analysis), and from 26 to 80% (Cole 2009, retrospective analysis).

Non healed wounds

The rate of non-healed wounds was at 3 months 41% with US and 63% with surgical debridement (significant), at 3 months 92% with US and 89% with sham US; at 5 months 27% with US and 50% with surgical debridement (significant); at 6 months 21% with US and 32% with surgical debridement (not significant). (Voigt 2011, systematic Review)

Pain

78-80% of patients reported pain reduction (Driver 2011, metaanalysis). Average pain levels decreased from 8.07 (\pm 1.91) to 1.67 (\pm 1.76) after US treatment (Gehling 2007, retrospective analysis). Pain increase during treatment with US was observed by 1.5-1.6 points (VAS 10) and by 1.1-1.7 with surgical debridement (Herberger 2011, RCT).

Venous ulcera:

Healing

Healing after 8-12 weeks: 9% with, 0% without NFUS, not significant. (Cochrane CD001180)

Healing after 12 months: 43% with US, 46% with standard care, not significant. (Nelson 2011, syst. Review)

Healing in 40.7% with US, 14.3% without US. (Kwan 2013, syst. Review)

Time to healing

5.7 months with US, 8.13 months with standard care, significant. (Beheshti 2014, CCT)

9 weeks with US, 11.7 weeks without US, significant. (Kwan 2013, syst. Review)

71% had a 50% woundhealing within 4 weeks. (Avrahami 2015, retrospective analysis)

Wound area

Size of ulcer, in ultrasound therapy was decreased after the 4-month visit in comparison to the standard-treatment group. (Beheshti 2014, CCT)

Other outcomes

Wound recurrence: 55% with US and 45% mit standard care, not significant. (Nelson 2011, syst. review)

Pressure ulcera:

Healing

Healing rate 48% with US and 42% with sham US (McDiarmid 1985, Analysis 1.2 in Cochrane CD001275); 40% with US and 44% with sham US (ter Riet 1995, Analysis 1.1 in Cochrane CD001275). Pooled analysis shows a relative risk of 0.97 (95% CI 0.65 to 1.45), not significant. (Analysis 2.1 in Cochrane CD001275).

Time to healing

Mean healing time was 32 days with US and 36 days with sham US, not significant. (Reddy 2008, syst. Review)

None of the studies evaluated the outcomes *drug costs*, *reduction of sick leave*, *reduction of hospital stays*.

3.3.3 Reimbursement

Currently there is no ultrasound device for wound care reimbursed within the social health insurance organisations in Austria.

3.4 Discussion

The current evidence for the effectiveness of low level low frequency ultrasound in wound management of chronic wounds is weak. Most of the included studies have a moderate to high risk of bias. This means that the patient selection, the allocation into the compared groups (if available), and the objectivity of the involved persons are questioned.

An add on intervention to „standard care“ means usually that there is no blinding for patients or provider. Better evidence is given by comparing US with sham US, with blinding all involved persons, limited by the fact that in some of the studies US is described as being painful or reported complications of US like cellulitis. A sham treatment could be detected again with pain or adverse events.

The results for healing rates, time to healing, reduction of wound area or wound volume are inconsistent. Further outcomes evaluated are heterogeneous and not comparable.

A healing time of about 6-8 weeks is used as a definition for chronic wounds, but the natural course of disease is not described within studies. The first step of treating chronic wounds is the optimization of the management of the underlying disease (like diabetes).

It should be taken into account that – especially with ambulatory wound care – the compliance of the patient is one success factor. Compliance is i.e. meant with regular wound control attendance and fulfilling basic rules of hygiene.

The US device and eventually used additional patches are expensive in relation to the limited benefit on effectiveness, especially when used as add on but not reducing the basic costs for standard care.

The promised reduction of pharmaceutical costs, reduction of sick leave and hospital stays cannot be confirmed.

4 PICO Frage und Scoping Prozess

Ist niederenergetischer Ultraschall im Vergleich zu Standardbehandlung oder Schein Ultraschall bei PatientInnen mit chronischen schlecht heilenden Wunden effektiver und sicher hinsichtlich der Wundheilung und der Zeit bis zur Wundheilung?

Die Anfrage hat das Ziel, ein Gerät zur kontinuierlichen Applikation von niederenergetischem, niederfrequentem Ultraschall in den Katalog der Heilbehelfe/Hilfsmittel der Sozialversicherung aufzunehmen und die Erstattung/ Abgabe zu gewährleisten.

Beschreibung	Projekt Thematik
Population	Personen mit chronischen oder schlecht heilenden Wunden (L97, I83), definiert als 6-8 Wochen bestehend <i>Ulcus cruris, arteriell, venös oder diabetisch bedingt</i>
Intervention	Ultraschalltherapie (low level, low intensity)
Vergleich/ Comparison	<i>Sham-Ultraschall</i> <i>Kein Ultraschall als Add on, Standardwundversorgung alleine</i>
Endpunkte/ Outcomes	Primärer Outcome: Zeit zur Abheilung, Wundheilung. Outcome Sicherheit: Nebenwirkungen Weitere Outcomes: Größenreduktion der Wunde, Reduktion der Wundtiefe, Schmerzreduktion, Outcomes Erwartungen aus der Anfrage: Reduktion der Medikamentenkosten, Reduktion der Krankenhausaufenthalte, Reduktion der Krankenhausaufenthaltsdauer, Reduktion der Krankenstände
Studiendesign	Keine Einschränkung. Reihung nach Beweiskraft: <ol style="list-style-type: none"> 1. Systematische Übersichtsarbeit 2. Randomisierte kontrollierte Studie 3. Kontrollierte Studie 4. Beobachtung oder Fallserie ohne Kontrollgruppe

4.1 Forschungsfragen

Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention	
Element ID	Research question
A0002	Welche Krankheit/ Indikation ist die Grundlage für dieses Assessment?
A0003	Welche sind die bekannten Risikofaktoren dieser Erkrankung?
A0004	Wie ist der natürliche Krankheitsverlauf?
A0005	Wie äußert sich die Krankheitslast für das Individuum (Symptome)?
A0006	Wie äußert sich die Krankheitslast für die Gesellschaft?
A0023	Wie viele Menschen gehören zur Zielpopulation?
A0024	Wie wird die Krankheit derzeit üblicherweise diagnostiziert – anhand von Guidelines und in der Praxis?
A0025	Wie wird die Krankheit derzeit üblicherweise behandelt – anhand von Guidelines und in der Praxis?

Beschreibung der Intervention	
Element ID	Research question
B0001	Was sind die Intervention und ihre Alternativen?
B0002	Welche sind die (zugelassenen) Indikationen und der zu erwartende Nutzen der Intervention und ihrer Alternativen?
B0004	Wer bietet die Intervention und ihre Alternativen an?
B0005	In welchem Kontext oder Setting wird die Intervention angewandt?
B0009	Welche Art der Ausstattung und Unterstützung ist nötig für die Anwendung der Intervention und ihrer Alternativen?
B0010	Welche Art von Daten und Aufzeichnungen sind erforderlich, um die Intervention zu monitoren?
A0020	Wie ist der Status der Zulassung der Intervention?
A0021	Wie wird die Intervention derzeit erstattet?

Klinische Wirksamkeit	
Element ID	Research question
D0005	Wie beeinflusst die Intervention die Symptome und Beschwerden (Schwere und Frequenz des Auftretens) der Zielerkrankung?
D0017	Ist die Intervention ihren Einsatz wert?

Sicherheit	
Element ID	Research question
C0001	Welche Art von Schaden kann die Anwendung der Intervention den Patienten mit welcher Inzidenz, Schwere und Dauer zufügen?
C0040	Welche Risiken bestehen für die Öffentlichkeit oder die Umwelt?

5 Gesundheitsproblem und derzeitige Intervention

Methodik

Unter Verwendung der Literatur aus der systematischen Suche werden Basisinformationen und Definitionen ermittelt.

Zur Darstellung des „state of the art“ bzw. möglicher Alternativen zur Intervention werden Leitlinien herangezogen.

Welche Krankheit/ Indikation ist die Grundlage für dieses Assessment?

Chronische schlecht heilende Wunden können aufgrund verschiedener Ursachen entstehen. Die Definitionen variieren, eine gängige ist „*Integritätsverlust der Haut und einer oder mehrerer darunter liegenden Strukturen mit einer fehlenden Abheilung*“ innerhalb von 6 Wochen (Nelson 2008) oder 8 Wochen (AWMF Leitlinie 2012).

Wunden, die trotz üblicher Wundbehandlung schlecht heilen stellen eine Herausforderung dar, denn es muss zusätzlich zum üblichen Wundmanagement eine bessere Methode der Behandlung gefunden werden. Auch bei individualisierter Therapie je nach Ursache der Wunde, also Umlagerung bei Druckgeschwüren, guter Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit diabetischen Wunden oder Kompressionsbehandlung bei venösen Ulcera, heilen manche Wunden nur schlecht. (Bell 2008)

Als venöse Insuffizienz bezeichnet einen schlechten venösen Blutfluss (Stau) in den unteren Extremitäten. Der venöse Stau kann durch dysfunktionale Venenklappen, Abflussbehinderungen (Verengung) oder Funktionsverlust der Pumpfunktion der Muskeln in den Beinen entstehen. Die genaue Pathophysiologie zwischen der Entstehung der Wunden und der venösen Insuffizienz ist unklar. (Cochrane Bericht CD001180)

Beinulcera stehen mit venöser Grunderkrankung im Zusammenhang, nur ein Fünftel der Patienten mit Beinulcus hat eine arterielle Erkrankung zusätzlich oder ausschließlich. (Nelson 2008)

Druckgeschwüre (Dekubitus Geschwüre) sind Bereiche lokaler Schädigung der Haut und des darunterliegenden Gewebes, verursacht durch länger andauernden Druck, durch Scherkräfte oder Reibung. Sie entstehen vorwiegend an Stellen über einem Knochen wie z.B. sakral, an den Hüften, Ellbogen und Fersen, und oft bei immobilen älteren Personen, Patienten, die aufgrund schwerer Erkrankung länger liegen müssen (z.B. Patienten auf Intensivstationen) und bei Personen mit neurologischen Störungen (z.B. mit Querschnittlähmung). (Cochrane Bericht CD001180)

Diabetes mellitus ist eine Krankheit, die verschiedene Komplikationen verursacht, Beinulcera sind eine der häufigsten und können sogar zu Amputationen führen. Die Prävalenz von Beinulcera beträgt bei Patienten mit diagnostiziertem Diabetes zwischen 4% und 10%. Die jährliche Inzidenz in der Bevölkerung beträgt zwischen 1 und 4,1%, die Lebenszeitinzidenz kann bis zu 25% erreichen. Mindestens 15% der Personen mit Diabetes entwickeln irgendwann eine Art von Beingschwür. (Moretti 2009)

Welche sind die bekannten Risikofaktoren dieser Erkrankung?

Venöse Beinulcera entstehen durch eine Dysfunktion der Venenklappen, die einen Blutrückfluss und Stau verursacht, und/oder durch eine Abnahme der Pumpfunktion der Muskeln, was einen Anstieg des Venendrucks bewirkt. Diese Veränderungen resultieren in einer Ausweitung der venösen Gefäße und venösem Blutstau, einer Überansammlung weißer Blutzellen (Leukozyten), und damit zur vermehrten Ausschüttung proteolytischer Enzyme, die das Gewebe zerstören. Die Erweiterung der Gefäßinnenwand führt zu Ablagerungen von Fibrin und Makromolekülen, die Wachstumsfaktoren beinhalten, welche dann für die Wundheilung fehlen. (Behesthi 2014)

Druckgeschwüre führen bei längerem Andauern zu Muskelzerstörung und Knochenschäden. Druckgeschwüre sind bedingt durch lang anhaltenden Druck auf das betreffende Gewebe, z.B. durch langes Liegen. (Cochrane Bericht CD001180)

Wie ist der natürliche Krankheitsverlauf?

Eine über 6 bis 8 Wochen bestehende nicht heilende Wunde wird als chronische Wunde bezeichnet. Der natürliche Verlauf ohne jegliche gezielte lokale Behandlung ist in Studien nicht untersucht, weder für venöse, noch für arterielle oder diabetisch verursachte Ulcera. (AWMF Leitlinie 2012)

Wie äußert sich die Krankheitslast für das Individuum (Symptome)?

Lang anhaltende Wunden verursachen neben den üblichen Wundschmerzen und den Unannehmlichkeiten beim Verbandwechsel verschiedene Beeinträchtigungen der Lebensqualität. Möglich sind geringere Bewegungsfreiheit, Geruchsbelastung, häufige Verband- und Wäschewechsel bei Exsudat, höherer Zeitaufwand für Arztbesuche, mehr Hygieneaufwand und geringere soziale Beteiligung.

Wie äußert sich die Krankheitslast für die Gesellschaft?

Die Kosten durch die Behandlung von venös bedingten Ulcera werden auf 2% bis 3% der Gesundheitsausgaben geschätzt. Das Management chronischer Wunden ist durch die chronische häufig wiederkehrende Genese und die damit verbundene hohe Frequenz der Wundversorgung, an Hausbesuchen/Arztbesuchen und an Spitalsaufnahmen teuer. (Cochrane Bericht CD001180)

Wie viele Menschen gehören zur Zielpopulation?

Beinulcera betreffen etwa 1,5-1,8% der Erwachsenen in Industrieländern (Watson 2011) und etwa 1,1-1% der Weltbevölkerung. (Behesthi 2014)

Die Prävalenz der venösen Beinulcera wird auf 1,5/1000 geschätzt, ist höher bei Frauen und steigt mit zunehmendem Alter auf 20/1000 bei Personen über 80 Jahre. Die Inzidenz venöser Ulcera in der älteren Population wird auf 0,76/100 Personenjahre für Männer und auf 1,42/100 Personenjahre für Frauen geschätzt. (Cochrane Bericht CD001180)

Druckgeschwüre treten bei 5-32% der Patienten auf, die im Spital aufgenommen werden (Schätzung aus einem Distriktkrankenhaus in England), abhängig von der Schweregrad-Verteilung, und bei 4-7% der Patienten in der Gemeinde (niedergelassener Bereich, Pflegeheime, Anm.). (Cochrane Bericht CD001180)

Der Anteil an allen chronischen Wunden am Unterschenkel betrifft mit 37 – 80% jene venöser Genese mit einer Gesamtprävalenz des abgeheilten oder aktiven Ulcus cruris venosum zwischen von ca. 0,7% (2000 – 2002). Venöse Ulcera betreffen in der

erwachsenen Bevölkerung ca. 0,1%-0,05% mit einer Jahresinzidenz von 0,08 %. Dies entspricht hochgerechnet einem Bevölkerungsanteil von 50.000 bis 80.000 Betroffenen in Deutschland, also grob geschätzt einen Bevölkerungsanteil von 5.000 bis 8.000 Betroffenen in Österreich.

Die Prävalenz der peripheren arteriellen Durchblutungsstörung liegt bei etwa 3 – 10% der Gesamtbevölkerung, ab einem Alter von 70 Jahren steigt der Anteil auf 15 – 20%. (AWMF Leitlinie 2012)

Etwa 2-10% der diabetischen Population leidet an einem diabetischen Beinulcus, mit einer jährlichen Inzidenz von 2-6% unter DiabetikerInnen. (AWMF Leitlinie 2012)

Wie wird die Krankheit derzeit üblicherweise diagnostiziert – anhand von Guidelines und in der Praxis?

Der diagnostische Algorithmus (AWMF) beinhaltet: Anamnese – Diagnostik der Grunderkrankung – Erfassung und Hierarchisierung von Einschränkung der Lebensqualität – Wundbeurteilung nach Kausaldiagnose, gemessene Wundgröße, Beschreibung der sichtbaren Wundfläche, Wundrand und Wundumgebung, Exsudat, Geruch; Erhebung von Schmerzen. (AWMF Leitlinie 2012)

Der ICD10 Code bezeichnet den Diagnoseschlüssel zur Klassifikation der Krankheit.

Die Klassifikation nach Widmer und Widmer-Marschall klassifiziert die Stadien bei chronisch venöser Insuffizienz.

Tabelle 1: CVI Chronisch venöse Insuffizienz - Klassifikation nach Widmer und Widmer-Marschall

CVI Grad I	Stauungsekzem mit oder ohne klinisch nachweisbarem Ödem
CVI Grad II	Pigmentverschiebungen, Ekzem, ev. Ödem
CVI Grad III	Unterschenkelgeschwür/ bestehend oder verheilt
CVI Grad IV (alternativ)	Bestehendes Ulcus cruris

AWMF Leitlinie

Die Fontaine und die Rutherford-Klassifikationen bieten eine klinische Einteilung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit nach Symptomatik.

Tabelle 2: PAVK Periphere arterielle Verschlusskrankheit – Klassifikation nach Fontaine

Stadium I	Asymptomatisch
Stadium IIa	Gehstrecke >200m*
Stadium IIb	Gehstrecke <200m*
Stadium III	Ischämischer Ruheschmerz
Stadium IV	Ulcus Gangrän

*gilt nicht für Patienten mit diabetischer Polyneuropathie
AWMF Leitlinie

Tabelle 3: PAVK - Rutherford-Klassifikation

Grad 0 Kategorie 0	Asymptomatisch
Grad I Kategorie 1	Leichte Claudicatio intermittens*
Grad I Kategorie 2	Mäßige Claudicatio intermittens*
Grad I Kategorie 3	Schwere Claudicatio intermittens*
Grad II Kategorie 4	Ischämischer Ruheschmerz
Grad III Kategorie 5	Kleinflächige Nekrose
Grad III Kategorie 6	Großflächige Nekrose

*gilt nicht für Patienten mit diabetischer Polyneuropathie
AWMF Leitlinie

Für diabetische Ulcera existieren die Einteilungen der University of Texas Diabetic Wound Classification, die Klassifizierung nach Wagner modifiziert durch Armstrong, die Klassifizierung der Fußulcera modifiziert durch Meggitt-Wagner zu Wundtiefe, Ischämie und Infektion.

Tabelle 4: DFS diabetisches Fußsyndrom – Klassifikation nach Wagner

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

AWMF Leitlinie

Tabelle 5: DFS diabetisches Fußsyndrom – Klassifikation nach Wagner modifiziert nach Armstrong

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

AWMF Leitlinie

Die Einteilung nach Levin klassifiziert die Verlaufsstadien der diabetisch neuropathischen Osteoarthropathie.

Tabelle 6: Verlaufsstadien der diabetisch neuropathischen Osteoarthropathie - Levin

Stadium I	Akutes Stadium: Fuß gerötet, geschwollen, überwärmt
Stadium II	Knochen- und Gelenksveränderungen, Frakturen
Stadium III	Fußdeformität, ev. Plattfuß, Wiegefuß durch Frakturen und Gelenkszerstörungen
Stadium IV	Zusätzliche plantare Fußläsion

AWMF Leitlinie

Wie wird die Krankheit derzeit üblicherweise behandelt – anhand von Guidelines und in der Praxis?

Algorithmus der Behandlung (AWMF): Behandlung der Grundkrankheit - Wundreinigung – Debridement – Wundauflagen (AWMF Leitlinie 2012)

Auf die Behandlung der Grundkrankheit wird in diesem Bericht nicht näher eingegangen.

Venöse Ulcera:

Die Behandlung beinhaltet Kompressionsbandagierung zur Ödemreduktion, Reduktion des venösen Überdrucks und zur Unterstützung der muskulären Venenpumpe ist die Hauptbehandlungsform. (Behesthi 2014) Zusätzliche Behandlungsoptionen sind systemische Therapie mit Aspirin oder Pentoxifyllin, lokale autologe Hautdeckung, Kunsthaut, Therapie mit Wachstumsfaktoren und chirurgische Versorgung. (Behesthi 2014)

Druckgeschwüre:

Die Behandlung beinhaltet vier Hauptstrategien: (Cochrane Bericht CD001180)

1. Lokale Wundbehandlung, Wundverband
2. Druckentlastung durch spezielle Matratzen und Betten, häufiges Umlagern
3. Behandlung/ Behebung heilungshemmender Einflüsse wie Ernährungsmangel, Infektionen
4. Einsatz physikalischer Methoden

Diabetische Fußulcera: (AWMF Leitlinie 2012)

- Optimale Diabeteskontrolle sicherstellen
- Adäquate Blutversorgung sicherstellen
- Optimierte lokale Wundbehandlung und Patientencompliance sicherstellen
- Fußpflegeteam und Fußpfleges Schulung

AWMF Leitlinie:

Wundreinigung aktiv oder passiv dient zur Vorbereitung des Wundbodens für eine rasche Granulierung und der Infektionsvermeidung. Die dazu verwendeten Spüllösungen oder bio-chemischen Angebote sind hinsichtlich ihrer Wirksamkeit oder Vergleichbarkeit nicht ausreichend evaluiert, um klare Aussagen treffen zu können. Nicht die Art der Reinigung, sondern die Zielerreichung steht im Vordergrund.

Wundauflagen sollen regelmäßig gewechselt werden und das Wundgebiet feucht halten, aber kein Exsudat sammeln. Zu den verwendeten Materialien als Wundauflagen können in den vorhandenen Studien keine Vorteile gegeneinander nachgewiesen werden.

Es ist jedenfalls darauf zu achten, dass die Wundumgebung durch Inhalts- oder Klebstoffe nicht zusätzlich belastet wird.

Aus der umfangreichen detaillierten Recherche und Aufarbeitung sämtlicher Studien zu Wundreinigung und Wundauflagen in den AWMF Leitlinien kann gefolgert werden, dass die hohe Individualität der Wundbeschaffenheit und –Reaktion einheitliche Aussagen kaum ermöglicht.

5.1 Daten aus Österreich

Krankenhausaufenthalte aufgrund chronischer Wunden in Österreich 2014. (BIG Delta Insight)

ICD Code	10	Bezeichnung	Nur Hauptdiagnosen Absolutzahlen	Haupt- und Zusatzdiagnosen Absolutzahlen
L97		Ulcus cruris, anderenorts nicht klassifiziert	3.328 (0,39/1000 EW)	7.479 (0,88/1000 EW)
I83		Varizen der unteren Extremitäten mit Ulzeration	17.669 (2,08/1000 EW)	25.964 (3,05/1000 EW)

Für den ambulanten und niedergelassenen Versorgungsbereich gibt es ausschließlich Leistungsdaten, die nicht eindeutig auf eine bestimmte Art der Wunden Rückschluss geben.

Medikamentendaten (BIG Medikamentendaten)

Medikamente mit positivem Nutzen bei chronischen Wunden (nach Nelson 2011)	ATC Code	Anzahl Verordnungen (alle) 2014 über KV	Anzahl Kosten (alle) 2014 über KV
Pentoxifyllin	C04AD03	255.554	2.365.083
Flavonoid	C05CA	2.242.815	17.540.321
Soludexid	B01AB11	0	
Prostaglandin	C01EA01	2.089	310.255
Prostaglandin	G04BE01	143	6.089
Medikamente mit unbekanntem Nutzen bei chronischen Wunden (nach Nelson 2011)			
Rutoside	C05CA01	246.746	1.970.772
Stanozolol	A14AA02	0	

Krankenstände der Arbeiter und Angestellten 2014 (Statistisches Handbuch der SV, Kapitel 2.12)

Krankheiten der Haut und der Unterhaut		44.347 Fälle mit 491.736 Tagen
--	--	--------------------------------

6 Beschreibung und technische Merkmale der Intervention

Was sind die Intervention und ihre Alternativen?

Die Anfrage betrifft eine Technologie von niederfrequentem Ultraschall von geringer Intensität und ermöglicht den Anbietern zufolge eine Langzeitanwendung im Vergleich zur herkömmlichen Verwendung von Ultraschall in hoher Intensität über einen kurzen Zeitraum beim Arzt/bei der Ärztin oder beim Physiotherapeuten/bei der Physiotherapeutin.

Ultraschall in mittlerer oder niedriger Intensität und Frequenz – mit oder ohne direkten Hautkontakt – nutzt akustische Energie (Schallwellen) zur Entfernung abgestorbenen Gewebes aus dem Wundbett. Dies begünstigt die Wundheilung. Die Schallwellenfrequenz wird in Hertz gemessen, wobei 1 Hz = 1 Zyklus pro Sekunde. Menschen können üblicherweise Vibrationen zwischen 16.000 und 20.000 Hertz (16-20 kHz) hören. Die Ultraschallwellen in der Krankenbehandlung werden piezoelektrisch erzeugt. Diese Wellenfrequenzen sind mindestens 20 kHz oder höher und für das menschliche Ohr nicht hörbar. Diagnostische Ultraschallgeräte produzieren speziell hohe Frequenzen (200.000-400.000 kHz, also 20-40 MHz) für die Bilderstellung. Therapeutische Ultraschallgeräte produzieren niederfrequenten Ultraschall (25-40kHz) zur Wundheilung. Üblicherweise werden Salzlösungen zur Abdeckung zwischen Wunde und Gerät genutzt, der Schall produziert dann mechanische Schwingungen mit thermischen Effekten (Wärme). Die Art dieses Effekts ist beeinflusst von der Intensität der Schallwellen. So formen z.B. cavitationelle Effekte aus der Ultraschallenergie Gasbläschen in der Salzlösung, die sichtbar wachsen und platzen. Dies verursacht den mechanischen Effekt der Firbinzerstörung am Wundbelag bei direktem Kontakt zum Wundbett. Allerdings verursacht dieser direkte Effekt auch Wärme, die unangenehm wirken kann oder lokal das Gewebe schädigen kann. Diese Nebenwirkungen können vermieden werden, wenn der Schall langsam über das Wundbett bewegt wird. (Ramundo 2008)

Nieder frequente Schallwellen (um 25kHz) bei gleichzeitiger niedriger Intensität produzieren stabilere Bläschen, die sich nicht ausdehnen und implodieren oder nekrotisches Gewebe lösen, sondern nur akustisch-energetische Effekte produzieren, die eine Wundheilung durch gesteigerte Proteinsynthese, vermehrte Wachstumsfaktoren Produktion durch Makrophagen und gesteigerte endotheliale NO₂ Synthese bewirken sollen. Diese Art von Ultraschall wird ohne Wundkontakt erzeugt. (Ramundo 2008)

Die biologischen Wirkungen von Ultraschall hängen von den Schallparametern, dem beschallten Gewebe und dessen Temperatur ab. Die Schallerzeugung erfolgt durch piezoelektrische Wandler typischerweise im Frequenzbereich 1 MHz bis 3 MHz. Durch die Sicherheitsnorm wird die Ultraschallintensität auf 3 W/cm² begrenzt.

Zur Behandlung chronischer Wunden (Ulcus cruris, Dekubitus) findet neben den genannten hochfrequenten Schallwandlern auch niederfrequenter Ultraschall (etwa 25 kHz bis 150 kHz) Anwendung. Sonophorese bezeichnet die Erhöhung der transdermalen oder zellulären Aufnahme von Substanzen (z. B. Medikamente) unter dem Einfluss von Ultraschallwellen. Hierbei findet Ultraschall unterschiedlicher Frequenzen, vorwiegend im niederfrequenten Bereich, mit Intensitäten von 0,1

W/cm² bis 0,5 W/cm², aber auch im hochfrequenten Bereich (1 MHz bis 16 MHz) mit Intensitäten von 0,2 W/cm² bis 3 W/cm² Anwendung. (Yao 2012)

Biochemische und histologische Analysen in der Studie von Yao (2012) zeigen Trends zur Reduktion entzündungsbeteiligter Cytokine (IL-6, IL-8, IL-1beta, TNF-alpha und GM-CSF), Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Macrophagen als Antwort auf die Therapie mit NCLF-US (non-contact low-frequency ultrasound), konsistent mit Wundreduktion und im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Welche sind die (zugelassenen) Indikationen und der zu erwartende Nutzen der Intervention und ihrer Alternativen?

Nach Angaben der Firma erfolgt der Einsatz bei chronischen und akuten Wunden, bei diabetischen Wunden und Druckgeschwüren und soll zu einer beschleunigten Gewebeheilung führen.

Durch den Einsatz des Produktes wird versprochen, teure Medikamente, Krankenhauskosten oder lange Krankenstände vermeiden zu können.

Wer bietet die Intervention und ihre Alternativen an?

NanoVibronix, Inc.
Havel Healthcare GmbH hat den Vertrieb in Österreich.

In welchem Kontext oder Setting wird die Intervention angewandt?

In der Anfrage wird ein mobiles Batterie betriebenes Ultraschalltherapiegerät angeboten, das bei chronischen und akuten Wunden, diabetischen Wunden und Druckverbänden eingesetzt werden soll. In einem Pflaster ist ein Ultraschallwandler integriert, der an die Wunde angrenzend platziert wird. Die Idee ist, dass Personen mit chronischen Wunden das tragbare Gerät über einen längeren Zeitraum kontinuierlich einsetzen können und sich so eine additive Form der Wundbehandlung (zusätzlich zum üblichen Wundmanagement über Verbandswechsel, Betreuung der Grundkrankheit und gegebenenfalls Kompression) vom Gesundheitssystem zum Patienten nach Hause verlagert.

Welche Art der Ausstattung und Unterstützung ist nötig für die Anwendung der Intervention und ihrer Alternativen?

Auf der Internet Seite der Firma wird am 13.5.2016 für den US Markt ein Preis von 750 \$ für das Gerät angegeben. Auf der Seite der Vertriebsfirma für Österreich wird ein Preis von €954 für das Gerät genannt.

Nachdem der Applikator in Pflasterform direkt im Wundbereich zur Anwendung kommt, muss das Pflaster regelmäßig gewechselt werden. Die Kosten für die Pflaster mit dem Ultraschall-Applikator werden auf der Seite der Vertriebsfirma für Österreich mit €47 pro Pflaster angegeben.

Welche Art von Daten und Aufzeichnungen sind erforderlich, um die Intervention zu monitoren?

Wundgröße und Wundtiefe

Art der Wunde (venös bedingt, arteriell bedingt, diabetisch bedingt)

Dauer der Behandlung bis zur Ausheilung der Wunde

Wiederauftreten der Wunde

Art der Standardversorgung (Wundverband)

Anzahl der Arztbesuche

Anzahl der Verbandswechsel

Anzahl der Krankenstandstage aufgrund der Wunde

Anzahl der Krankenhausaufenthalte aufgrund der Wunde

Optional: Compliance (Handhabung des Geräts)

Wie ist der Status der Zulassung der Intervention?

Nach Angaben der Firma auf der Webseite hat das Produkt CE Kennzeichnung und FDA Approval. Im Register der FDA wurde das Produkt nicht gefunden (Screenshot existiert).

Wie wird die Intervention derzeit erstattet?

Derzeit wird im niedergelassenen Bereich kein Heilbehelf/Hilfsmittel für Ultraschalltherapie erstattet. (Quelle KAL Db HbHm Katalog)

7 Klinische Wirksamkeit

7.1 Methodik

Inkludierte Studien

Aus der Suche wurden 21 Studien zur Datenextraktion inkludiert, vier davon wieder exkludiert, da die Daten bereits in einem inkludierten Review verwendet und gepoolt zitiert wurden.

Es bleiben 17 Studien zur Inklusion:

- Zwei Cochrane Reviews
- sechs andere systematische Reviews
- Ein RCT
- Ein CCT
- Sechs retrospektive Analysen
- Eine Fallserie beigelegt in der Anfrage

Arten der Wunden:

- Chronische Wunden (2 systematic Reviews, 1 RCT, 1 Fallserie, 6 retrospektive Analysen)
- Venös bedingte Beinulcera (1 Cochrane Review, 3 systematic Reviews, 1 CCT)
- Druckgeschwüre (Decutbiti) (1 Cochrane Review, 1 systematic Review)

Art des Ultraschalls:

In sechs Studien (3 systematische Reviews, 1 RCT, 1 retrospektive Analyse, 1 Fallserie) werden keine detaillierten Angaben zu Intensität oder Frequenz des Ultraschalls gegeben. In drei Studien wird "non-contact low frequency ultrasound" genannt, in einer das verwendete Gerät.

Die Studien mit den technischen Details zum Ultraschall sind in der nachfolgenden Tabelle gelistet:

Studie	Intensität	Frequenz
Kavros 2008	0.1-0.8 W/cm ²	40kHz
Voigt 2011		20-40 kHz (20-60kHz)
Ramundo 2008	0,25-0,75 W/cm ²	25-40kHz
CD001275	0.10 W/cm ²	100Hz
Cole 2009	1,7 W/cm ²	40 kHz
Kwan 2013	1-25W/cm ²	40kHz
CD001180	0.1-1 Watt/cm ²	30 kHz - 1MHz
Gehling 2007	0.1 - 0.8 Watts/cm ²	40 kHz
Beheshti 2014	0.1–0.8 W/cm ²	40 kHz
Bell 2008		40-kHz
Avrahami 2015	0.0- 2.0 W/cm ²	1.0-3.0 MHz

Die Anzahl der untersuchten Patienten in den Studien bewegt sich zwischen 7 und 210.

Vergleichsbehandlung:

Standard Wundbehandlung, chirurgisches Debridement oder Schein-Ultraschall.

Standard Wundbehandlung beinhaltet:

- Feuchte Wundaufgabe und Kompression, enzymatisches Debridement, topische antimikrobielle Therapie, wenn notwendig (Gehling 2007)
- Feuchte Wundaufgabe, selektives Debridement, sequenzielle pneumatische Kompression, Kompressionsverband zur Ödemreduktion (Bell 2008)
- 1% Cetrimid in Salzlösung, Arachisöl für die Umgebungshaut, Bandage und Bewegungsanleitung (Callam 1987); Feuchter Verband mit Salzlösung, Kompression 1 g Flavonoid täglich (Dolibog 2008); medikamentöse Therapie, Wundbäder, feuchte Wundaufgabe aus Salzlösung, Kompressen aus Fibrolan, Chloramphenicol, Colistin, Gentamicin, Kompression (Franek 2004); medikamentöse Therapie mit Flavonoid, Wundaufgabe aus Salzlösung (Taradaj 2008); fibrinolytische Agenten, Antibiotika, Antiseptika, Kompression (Weichenthal 1997); alle in (Cochrane CD001180)

Unabhängigkeit der Studien:

Sechs Studien berichten keinen Interessenskonflikt (CD001180, CD001275, Beheshti 2014, Avrahami 2015, Kavros 2007, Ramundo 2008), bei fünf Studien ist unklar, ob ein Interessenseinfluss bestand (Driver 2011, Kavros 2008, Kwan 2013, Cole 2009, Covington 2012), bei sechs Studien sind Angaben zu einem potentiellen Interessenskonflikt gegeben (Reddy 2008, Gehling 2007, Herberger 2011, Bell 2008, Voigt 2011, Nelson 2011).

Einzeltherapie oder Zusatz:

Unklarheit besteht bezüglich einer Einzelanwendung bei acht Studien (Avrahami 2015, Beheshti 2014, CD001275, Nelson 2011, Reddy 2008, Kwan 2013, Herberger 2011, Bell 2008), Einzel- und Add-on Anwendungen gemischt finden sich in zwei Übersichtsarbeiten (CD001180 und Driver 2011), und klar als Add-on bezeichnet angewandt wurde der US in sieben Studien (Kavros 2007, Ramundo 2008, Kavros 2008, Gehling 2007, Voigt 2011, Cole 2009, Covington 2012).

7.2 Ergebnisse

Morbidität

Wie beeinflusst die Intervention die Symptome und Beschwerden (Schwere und Frequenz des Auftretens) der Zielerkrankung?

Cochrane Reviews:

Venöse Ulcera:

Outcome „geheilt nach 7 oder 8 Wochen“: 13/186 mit US, 41/193 ohne US, keine RR berechnet (Analyse 1.1, CD001180)

Outcome "Niederfrequenz US vs. kein US, Komplettheilung nach 8 - 12 Wochen": 3/31 mit LF US, 0/30 ohne US, RR 3,91 (0,47; 32,85) (Analyse 3.1, CD001180)

→ Die gemessenen Unterschiede sind nicht signifikant

Druckgeschwüre:

Outcome „Heilung US vs. Schein US“:

McDiarmid 1985: 10/21 (48%) US vs. 8/19 (42%) Schein US (RR 1,13; 95% CI 0,57 - 2,26) (Analyse 1.2, CD001275).

ter Riet 1995: 18/45 (40%) US vs. 19/43 (44%) Schein US (RR 0,91; 95% CI 0,55 - 1,48) (Analyse 1.1, CD001275).

Gepoolte Analyse von McDiarmid 1985 und ter Riet 1995 (chi-squared 0,26; I-squared 0%) RR 0,97 (95% CI 0,65 - 1,45) (Analyse 2.1, CD001275).

→ Die gemessenen Unterschiede sind nicht signifikant

Systematische Reviews:

Reduktion des Wundvolumens: 79,7% (46,1-98,8%) in 12 Wochen; mittlere Heilungsdauer 8,2 Wochen; 78-80% berichtete Schmerzreduktion. (Driver 2011)

Heilungsdauer 12 Wochen: HR 0,99 (95% CI 0,70 - 1,40), P = 0,97; Anteil der Personen mit geheilten Wunden nach 12 Monaten: 72/168 (43%) mit US, 78/169 (46%) mit Standard Care, P = 0,39; Wiederauftreten: 17/31 (55%) mit US, 14/31 (45%) mit Standard Care, P = 0,68; (Nelson 2011)

Anteil der geheilten Wunden: (40,7% US) vs. 14,3% (kein US); Heilungsdauer 11 Wochen (US) vs. 11,7 Wochen (kein US), signifikant. (Kwan 2013)

Nicht geheilte Wunden nach 3 Monaten: 23/56 (US) vs. 38/60 (chirurgisches Debridement) RR 0,64 (CI 0,46; 0,89); nach 5 Monaten: 15/56 (US) vs. 30/60 (chirurgisches Debridement), RR 0,52 (CI 0,32, 0,85); nach 6 Monaten: 12/56 (US), 19/60 (chirurgisches Debridement), RR 0,66 (0,36, 1,21); Nicht geheilte Wunden nach 3 Monaten: 36/39 (US) vs. 34/38 (Schein US) RR 0,74 (0,58; 0,95); (Voigt 2011)

50% Wundverschluss in Woche 12: 63% (US + Standard care) vs. 29% (Standard care); Personen mit Basis TcPO₂ Levels von <20mmHg mit Pflegebedarf („dependency“) hatten signifikant weniger Wahrscheinlichkeit >50% Heilung zu erreichen, egal bei welcher Intervention (Kavros 2007); Wundheilung mit US 40,7% vs. 14,3% mit Schein US. 78/133 Patienten wurden nicht evaluiert, nur 55 Patienten einbezogen; Mittlere Wundheilungszeit 11 (US) vs. 11,74 Wochen. Wunden, die mit US behandelt wurden hatten weniger Exsudat, und dieses war mehr serös im Vergleich zur Schein-US Gruppe mit mehr purulentem Exsudat. (Ennis 2005) (in Ramundo 2008)

Reduktion der Wundfläche um 40% mit US vs. 44% Placebo US (P = .61); Mittlere Heilungszeit 32 Tage mit US vs. 36 Tage für Schein US (P = .80) (Reddy 2008)

Anmerkung: Die Reviews von Kwan 2013, Voigt 2011 und Ramundo 2008 beinhalten dieselbe Studie (Ennis 2005), sie wurde in der Evidenzbeurteilungstabelle (GRADE) nur einmal berücksichtigt.

Die Reviews von Cochrane (CD001180) und Voigt 2011 beinhalten beide eine gleiche Studie (Perschen 1997), diese wurde ebenfalls in der Evidenzbeurteilungstabelle (GRADE) nur einmal berücksichtigt.

Die Reviews von Cochrane (CD001180) und Nelson 2011 beinhalten dieselben Studien zu Ultraschall. Gleiche Ergebnisse (Outcomes) werden in der Evidenztabelle (GRADE) jeweils nur einmal berichtet.

Die systematischen Übersichtsarbeiten von CD001275 und Reddy 2008 inkludierten dieselben zwei Studien. Gleiche Ergebnisse (Outcomes) werden in der Evidenztabelle (GRADE) jeweils nur einmal berichtet.

RCT:

Patienten-berichteter Outcome Schmerz: Anstieg während der Behandlung 1,5-1,6 Punkte (VAS 10) mit US) und 1,1-1,7 (chirurgisches Debridement), keine Unterschiede im Patienten-Nutzen Index zwischen den Gruppen; Klinische Wirksamkeit: kein Unterschied zwischen den Gruppen (4,2 vs. 4,3 Punkte am verwendeten Score von 0-5 beurteilt vom behandelnden Arzt, 5=sehr gute Wirkung). (Herberger 2011)

CCT:

Mittlere Heilungszeit betrug in der Standardgruppe 8,13 (SD 1,40) Monate, 6,10 (SD 1,47) Monate in der HFUS Gruppe und 5,70 (SD 1,57) Monate in der MIST Gruppe ($p < 0,0001$). Die Wundgröße, mittleres Schmerzniveau und Ödembildung verringerten sich bei den mit Ultraschall behandelten Patienten nach 4 Monaten im Vergleich zur Standard Care. ($p = 0,01$, $p < 0,0001$ und $p < 0,0001$). Keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf die Wiederkehr der Wunden nach 6 Monaten. ($p = 0,37$). (Beheshti 2014)

Retrospektive Analysen:

50% Wundverschluss nach 4 Wochen: bei 16 (59,3%) Patienten mit diabetischen Beinulcera und bei 27 (71,1%) Patienten mit venösen Beinulcera mit US und elektrischer Stimulation kombiniert. (Avrahami 2015)

Mittlere Therapiedauer mit Noncontact Ultraschall 4,3 Wochen. Mittlere Reduktion der Wundfläche um 79% vom Start bis Ende der Behandlung mit US (von 2,5 auf 0,6 cm²). Die Rate der Patienten mit mehr als 75% Granulationsfläche stieg von 32% vor der US Behandlung auf 46% danach. (Bell 2008)

Die mittleren Schmerzwerte sanken von 8,07 ($\pm 1,91$) vor der Behandlung auf 1,67 ($\pm 1,76$) danach ($P = 0,0003$). Kein Patient berichtete eine Schmerzverschlechterung. (Gehling 2007)

Die mittlere Behandlungszeit mit Standard Care betrug 9,8 (SD $\pm 5,5$) Wochen versus 5,5 (SD $\pm 2,8$) Wochen mit US (noncontact low-frequency ultrasound) ($P < ,0001$). Die mittlere Wundvolumenreduktion mit Standard Care betrug 37,3% (SD $\pm 18,6\%$) versus mit US 94,9% (SD $\pm 9,8\%$) ($P < ,0001$). (Kavros 2007)

38% der Wunden heilten binnen 6,8 Wochen, die mittlere Wundvolumenreduktion betrug 88%, Anstieg der Wunden mit mehr als 75% Granulationsgewebe von 26 auf 80%, Anstieg der Wunden mit normaler Wundumgebungshaut von 25% auf 54%; Rate der Wunden mit mehr als 50% Fibrinbelag konnte von 50% auf 9% reduziert werden. Referenzwert ist die Studiendauer von August 2006 bis Oktober 2007. (Cole 2009)

Komplettheilung bei 53% in der US Gruppe in einer mittleren Zeit 147 Tagen im Vergleich zu 32% in der Vergleichsgruppe mit 134 Tagen ($p=.009$). Bei Evaluierung nach Wundarten war der Unterschied nur bei Wunden venöser Genese signifikant. Der Anteil der mittleren Volumenreduktion war in der MIST Gruppe höher. Das mittlere Wundvolumen betrug zu Beginn in der Kontrollgruppe 368mm³ und am Ende 68 mm³, versus in der Gruppe mit MIST zu Beginn 304 mm³ und 0 mm³ am Ende. Die mittlere

Volumenreduktion war bei neuropathischen Wunden größer als bei anderen. Die Heilungsrate definiert durch die Volumenfunktion über die Zeit zeigt für die MIST Kurve mit 1,4 eine schnelleren Verlauf als für die Kontrollgruppen Kurve mit 0,22 ($p=,002$). (Kavros 2008)

Fallserie (aus der Anfrage empfohlen):

Die Wundoxygenierung durch niederenergetischen Ultraschall via Salzlösung zeigt einen Anstieg der PaO₂ Werte im Median um 59,7%, ein Maximum von 116%, und eine mittlere absolute Differenz bei 10,8 mmHg PaO₂ ($p=0,018$). Die Autoren untersuchten nicht die klinische Antwort auf die verbesserte Wundoxygenierung, also z.B. Reduktion der Wundgröße oder Verbesserung der Granulation. (Covington 2012)

Ist die Intervention ihren Einsatz wert?

Die beiden Argumente aus der Anfrage, nämlich dass niederfrequenter und niederenergetischer Ultraschall zur Wundbehandlung die Dauer der Krankenstände und die Zahl der Krankenhausaufenthalte zu reduzieren vermag, wurde in keiner Studie als Endpunkt untersucht.

Die nachfolgende Tabelle beinhaltet die Evidenzbeurteilung anhand des GRADE Schemas für die primären Endpunkte Wundheilung und Abheilungszeit.

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Strength of evidence
Efficacy							
Outcome: Anzahl geheilte Wunden chronische Wunden (gemischte Genese, aber vorwiegend venöse und diabetische Ulcera)							
3/116	RCTs in systematic reviews ^a	14/58 (US) vs. 4/58 (no US); RR 3.07 [1.22, 7.71] ^b	Die Autoren des Reviews beurteilen das Biasrisiko als mittel bis hoch	Heterogeneity: Chi ² = 0.13, df = 2 (P = 0.94); I ² = 0% ^b	Ja ^c	Nein	mittel
1/210	Retrospective CCT	1.65 [1.06, 2.57] ^b	Hohes Biasrisiko aufgrund unklarer Methodik	n.a. (1 Studie)	Ja ^d	Nein	Sehr niedrig
Outcome: Anzahl geheilter Wunden Druckulcera							
2/128	Systematic Review	pooled RR 0.97 (95% CI 0.65 to 1.45) ^e	Niedriges und mittleres Biasrisiko im Review beurteilt	chi-squared 0.26; I-squared 0% ^e	Nein	Nein	mittel
Outcome: Zeit bis zur Abheilung chronische Wunden (gemischte Genese, aber vorwiegend venöse und diabetische Ulcera)							
1/55	RCT in systematic Review	Mittlere Heilungszeit mit US 11 Wochen, mit Sham US 11,7 Wochen	Biasrisiko mittel bis hoch	n.a.	Keine ITT Analyse	Nein	niedrig
7/429	Systematic review aus retrospektiven Studien und 1 RCT	Mittlere Heilungszeit mit US 8,2 Wochen, Median 6,8 Wochen	Biasrisiko mittel bis hoch	Unklar ^f	Nein	Nein	niedrig
1/90	CCT	Mittlere Heilungszeit betrug in der Standardgruppe 8.13 (SD 1.40) Monate, und 5.70 (SD 1.57) Monate in der MIST Gruppe (p < 0.0001).	Biasrisiko hoch	n.a.	Nein	Nein	niedrig
Sicherheit							
Adverse events							
2/61	Systematic reviews aus 2 RCTs	Erytheme, lokale Schmerzen, und kleine Blutungsareale durch US berichtet	keine	Unklar, nur wenige Studien berichten Nebenwirkungen	Nein	nein	niedrig



1/62	RCT	Lokale Entzündungszeichen (<i>cellulitis</i>) in US Gruppe	Biasrisiko hoch	n.a.	Nein	Nein	niedrig
------	-----	--	-----------------	------	------	------	---------

^aEnnis 2005 (diabet. Wunden) 11/27 (40,7%) vs. 4/28 (14,3%) lt. Kwan 2013 (Tab.1); Peschen 1997 2/12 vs 0/12 (CD001180); Weichenthal 1997 1/19 vs 0/18 (CC001180)

^bEigene Berechnung aus den drei Studien in RevMan

^cIn Ennis 2005 wurden nur Patienten mit chronischen (diabet.) Wunden Wagner Grad 1 und 2 inkludiert, mit einer Definition von "chronisch" von 30 Tagen Dauer.

^dUnklare Patientenzuordnung in die beiden Vergleichsgruppen (163 versus 47)

^eAnalyse 2.1, CD001275

^fkeine Details zur Zeitanalyse im Review (Driver 2011)

8 Sicherheit

8.1 Methodik

Zusätzlich zur allgemeinen Suchstrategie wurde in Pubmed nach Einzelstudien oder Fallberichten zu Komplikationen oder adverse events durch die Ultraschallanwendung bei Wunden gesucht. Es wurden keine Ergebnisse zur untersuchten Intervention gefunden.

Aus den Texten der inkludierten Studien wurden berichtete Nebenwirkungen extrahiert, so vorhanden.

Patientensicherheit

Welche Art von Schaden kann die Anwendung der Intervention den Patienten mit welcher Inzidenz, Schwere und Dauer zufügen?

Als unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Ultraschall-Anwendung werden in den inkludierten Studien das Auftreten von Erythemen, lokalen Schmerzen (Kwan 2013) und kleinen Blutungsarealen (Nelson 2011), die Entwicklung von Gewebsentzündungen (Herberger 2011), zusätzlichen Wunden am Index-Bein (zweites vormals gesundes Bein), Wunddrainage berichtet (Kwan 2013).

Umweltsicherheit

Welche Risiken bestehen für die Öffentlichkeit oder die Umwelt?

Bei einigen Formen erfolgt die Applikation der lokalen Ultraschalltherapie bei Wunden über ein Pflaster, das in den Wundbereich geklebt wird. Anzahl der benötigten Pflaster und Art der Entsorgung dieser Pflaster sind nicht bekannt.

Über die Entsorgung der jeweiligen verwendeten Geräte zur Ultraschall-Applikation ist nichts bekannt.

9 Zusatz

Nach Ende der Recherche und Berichtserstellung wurden noch drei Literaturstellen übermittelt. Diese werden in diesem Kapitel als Update inkludiert.

Die Literaturstellen sind:

1. From the Histology Laboratory to the Wound Care Clinic: Pain Shield™ MD Diathermy. Jonathan Rosenblum, Leon T. Gilead, Constantin Reinus. Poster. Kein Hinweis auf Ort und Zeit der Publikation.
2. Acoustic Wave Patch Diathermy Generates Healing In Hard To Heal Wounds. Jonathan Rosenblum, Constantine Reinus. Poster. Kein Hinweis auf Ort und Zeit der Publikation.
3. NANOVI BRONIX ULTRASOUND TECHNOLOGY ENHANCES HUMAN SKIN REGENERATION. Keine Angabe von Autoren. Kein Hinweis auf Ort und Zeit der Publikation.

Ad 1. In dem Poster wird darauf hingewiesen, dass die Anwendung von Ultraschall zur physikalischen Wundheilung durch das tragbare Gerät, die Übertragung der Schallwellen per Pflaster und die damit einfache und kontinuierliche Handhabung den bisher verwendeten großen Standgeräten überlegen ist.

Untersucht wird eine Serie von Patienten mit chronischen Wunden, wovon eine seit 6 Monaten bestand. Wie viele Patienten untersucht wurden, ist nicht berichtet. Der Ultraschall wurde kontinuierlich angewandt, und mindestens 8 Stunden pro Tag unterbrochen. Nach einer Woche wurden die Patienten nachuntersucht.

Das Ergebnis wird als signifikant berichtet, mit einer Reduktion der eitrigen Sekretion und der Infektionszeichen um den Faktor 4. Nekrotisches Gewebe wich nach distal zurück, und die Wundgröße war wesentlich reduziert, mit epithelialisierendem Wundbett. Die Patienten erlebten eine signifikante Schmerzreduktion.

Die Autoren schließen, dass die adjunkte Therapie mit Pain Shield™ MD Diathermy^(R) bei der Wundbehandlung gute Erfolge zeigt. Diese werden mit einer Fotoserie von vier Bildern mit Vorher-Nachher Aufnahmen untermauert.

Anmerkung:

Es handelt sich um ein Poster. Die Zahl der untersuchten Patienten wird nicht berichtet, die signifikante Wundbesserung ist nicht mit Daten unterlegt. Die Art der erfolgten Wundbehandlung – US war adjunkt – wurde nicht berichtet. Keine Angaben zu Kosten, Medikamentenverbrauch, Krankenständen, Krankenhausaufenthalten. Das Setting der Studie (Krankenhaus, ambulant?) ist unbekannt.

Ad 2. Das Poster beschreibt eine histologische Untersuchung von Biopsien an Patienten mit diabetisch bedingten Beinulcera. Die Patienten wurden eine Woche mit Pain Shield™^(R) behandelt, dann wurde das Gewebe auf Epithelialisierung; Anzahl der in Mitose befindlichen Zellen und Kollagenanteil untersucht. Der US wurde über Pflaster appliziert und erfolgte über 8 Stunden täglich in einem halbstündigen on-off-Rhythmus.

Die Vorher-Nachher Analyse wird mit Zellfotos illustriert, die Autoren summieren den positiven Effekt von PainShield™^(R) auf die Epithelialisierung bei diabetischen Wunden und auf die Stimulation der Vorstufen für das Zellwachstum der Haut.

Anmerkung: Es handelt sich um ein Poster. Die Zahl der untersuchten Patienten wird nicht berichtet, die Besserung ist mit Fotos und nicht mit Daten unterlegt. Keine Angaben zu klinischen Endpunkten. Das Setting der Patienten-Behandlung (Krankenhaus, ambulant?) ist unbekannt.

Ad 3: Beschreibung eine in vitro Anwendung an Explantaten auf Kulturplatten. Als Referenz für die epidermale Stimulation wurde Retinol Tx verwendet.

Verglichen wurden

- Keine Anwendung
- Kontinuierliche Anwendung mit 10 Minuten Stimulation an den Tagen 1,2,3,6,7,8, und 9
- Intermittierende Anwendung mit 6-Minuten Zyklen von 3x2 Minuten Stimulation unterbrochen von 2 Minuten Intermission, Wiederholung an den Tagen 1,2,3,6,7,8 und 9.
- Retinol Tx

Ergebnis:

Mit 7 – 8 Zellagen (epidermal layers) zeigt die intermittierende Anwendung im Vergleich zur Referenz (14-15 Layers) die besten Ergebnisse vor der kontinuierlichen Anwendung (5-6 Layers) und keiner Anwendung (4-5 Layers), sowie Unterschiede in Epithelialisierung und Dichte der Kollagenfasern.

Die Autoren schließen daraus auf eine klare epidermale Aktivität und Hinweise auf die beginnende Hautgeweberegenerierung.

Anmerkung: Methodenbeschreibung kurz. In Vitro Versuch, keine klinischen Ergebnisse. Hinweise auf die physikalische Funktion, die US auf Hautgewebe hat.

Die drei Arbeiten bieten eine erklärende Grundlage für das Funktionieren von US bei der Wundheilung in vitro und bei einzelnen Patienten mit schlecht heilenden Wunden.

Der Vorteil der tragbaren Version eines Geräts zur Ultraschallanwendung wird betont. Für den Beweis der Unterschiedlichkeit zu üblicher Wundbehandlung im gleichzeitigen üblichen Heilungsverlauf bieten diese Arbeiten einen Ausgangspunkt.

Unklar ist der Zeitpunkt der Erstellung.

Die Berücksichtigung dieser drei Arbeiten verändert die Gesamtaussage des Berichts nicht.

10 Potentielle ethische, organisatorische, soziale und rechtliche Aspekte

1. Ethik	
Beeinflusst der Einsatz oder die Verweigerung der Behandlung mittels Intervention irgendwelche Ethiken oder Traditionen?	Nein
Gibt es Unterschiede zwischen Intervention und Vergleichsanwendung, die ethisch relevant sein können?	Nein
<p>Aufgrund der Chronizität und Wiederkehr der zu behandelnden Wunden, sowie aufgrund hygienischer Überlegungen erscheint eine Übertragung/ Mietform für das Gerät nicht geeignet.</p> <p>Eine Entscheidung für die Erstattung des Geräts beinhaltet daher auch Überlegungen zur Nachhaltigkeit der Investition.</p>	
2. Organisation	
Führt die Einführung der Intervention oder ihrer potentiellen Nutzung/ Nichtnutzung zu organisatorischen Veränderungen?	Ja
Gibt es organisatorisch relevante Unterschiede zwischen der Intervention und ihrer/n Alternative(n)?	Ja/Nein
<p>Das Ultraschallgerät müsste in den Katalog für HbHm aufgenommen werden, damit eine Erstattung möglich ist.</p> <p>Zusätzlich bedarf es der Klärung, wieviele Pflaster pro Patient/ Patientin und für welchen Zeitraum erstattet werden. Grundsätzlich scheint dies nicht allgemein schätzbar zu sein, da Wunden und Wundverlauf individuell sehr unterschiedlich sein können.</p> <p>Der zusätzliche Entsorgungsaufwand bzw. die Art der geeigneten Entsorgung des Spezialpflasters sind unbekannt.</p>	
3. Soziales	
Wirft die Einführung der Intervention neue soziale Fragen auf?	Ja
Gibt es Unterschiede in sozialen Aspekten zwischen der Intervention und ihren Alternativen?	Ja
<p>Einen Teil der Behandlung – nämlich die Anwendung des Ultraschalls – müsste der Patient/ die Patientin übernehmen. Dies betrifft die Handhabung von Gerät und Spezialpflaster, den regelmäßigen Pflasterwechsel, und die Organisation des Pflasters.</p> <p>Für HbHm besteht üblicherweise ein Selbstbehalt für den Patienten/ die Patientin.</p> <p>Über die Compliance der Patienten wird in keiner der inkludierten Studien berichtet.</p>	
4. Recht	
Wirft die Einführung der Intervention neue rechtliche Fragen auf?	Nein



Gibt es Unterschiede in rechtlichen Aspekten zwischen der Intervention und ihren Alternativen?	Nein

11 Anhang 1: Methodik und Beschreibung der EVIDENZ

11.1 Literatur

Verwendung der Literatur der anfragenden Geräte-Firma

Systematische Suche in Cochrane DB SR, Pubmed, POP Db, AWMF, G-I-N, eigene Db zu österreichischen HTA Berichten

Referenzen aus den Übersichtsarbeiten wurden mit den gefundenen Studien aus Pubmed abgeglichen (Doppelte verworfen).

Volltexte wurden priorisiert, um eine sinnvolle (kostenpflichtige) Bestellung einzugrenzen. Dabei wurden Systematic Reviews und Metaanalysen vor RCTs vor Studien geringeren Methodenlevels sowie Zielstudien (LL US, Wunden, Studien an Menschen) vor ESWT und Studien zur Basis der Therapie gereiht.

11.2 Datenextraktion

Studiendetails (Autor, Titel, Jahr, Land)
Studienart (RCT, Review,...)
Art der Wunden
Art des Ultraschalls (gepulst, niederfrequent, ...)
US-Werte (Angaben physikalischer Details)
Patienten (Indikation, Alter, Geschlecht)
Anzahl Patienten
Vergleichsbehandlung
Outcome(s)
Studienfinancier
Single therapy oder add on

11.3 Berichtsform

Rapid Assessment unter Verwendung des WP5 Core Model Templates aus EUnetHTA in HVB Format zur Pilotierung der Formatvorlage.

11.4 Qualitätsbewertung

In Reviews Übernahme der Q der Studien, Q-Bewertung des Reviews

Studien nach Studienart (PRISMA, CONSORT, STROBE oder Cochrane for qualitative studies)

11.4.1 Dokumentation der Suchstrategie(n)

25.4.2016

Cochrane Library

„ultrasound wounds“

CD001275

CD001180

POP Db

Keine Ergebnisse

AWMF Guidelines

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/091-001I_S3_Lokalthherapie_chronischer_Wunden_2012-verlaengert.pdf

G-I-N

„ultrasound therapy wounds“, „ultrasound wound“ – kein Ergebnis

„Wound“ – 1 Studie aus Pubmed

Österreichische HTA Berichte

„Wundverband“ 2008 (EBM_HTA)

Niedrigenergielaser in der Wundbehandlung 2009 (EBM_HTA)

extrakorporale Stoßwellentherapie zur Wundbehandlung 2010 (EBM_HTA)

Pubmed 25.4.2016

Selected: 67 by title and abstract

Prozessierung

Studienauswahl aus Pubmed nach Titel und Abstract (viele Ergebnisse trotz Limits keine Wunden oder Tierversuche) – n=67

Import dieser 67 Studien und der einen Studie aus G-I-N in die Literatur Db

Auswahl der Inklusion/Exklusion

Inklusionskriterien

Exklusionskriterien

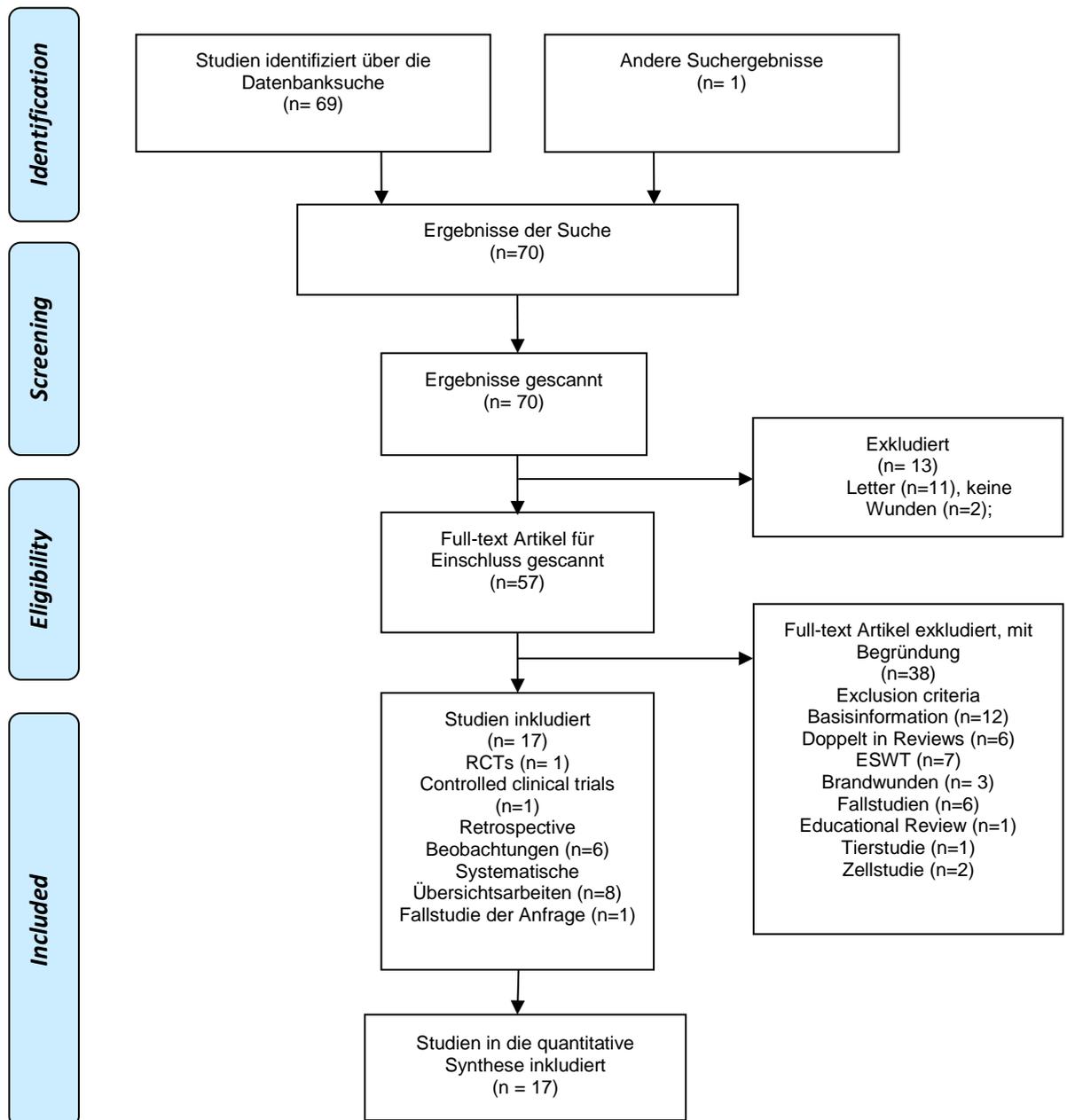
- Letter, no study
- Keine Wundbehandlung
- ESWT Studien, die bereits für EBM_HTA HVB Berichte verwendet wurden
- Studien, die in einem inkludierten Review vorkommen (Doppelte weg)
- Chirurgisches Wundmanagement

Pubmed Suche History

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#35	Add	Select 68 document(s) Filters: published in the last 10 years; Humans; English; German	68	09:16:32
#25	Add	Search ((wound AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang])))) AND (therapeutic ultrasound AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang]))) Filters: published in the last 10 years; Humans; English; German	914	09:15:52
#22	Add	Search (((((((((((pressure wound) OR wound therapy) OR wound care) OR skin wound) OR wound repair) OR surgical wound) OR chronic wound) OR wound management) OR diabetic wound) OR wound) OR wound healing)) AND (((focused ultrasound) OR therapeutic ultrasound) OR #16) Filters: published in the last 10 years; Humans; English; German	2308	08:40:44
#33	Add	Search (("Wound Healing/therapy"[Mesh] AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang])))) AND (((wound AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang])))) AND (therapeutic ultrasound AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang])))) AND ("last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang]))) Filters: published in the last 10 years; Humans; English; German	7	08:31:42
#28	Add	Search "Wound Healing/therapy"[Mesh] Filters: published in the last 10 years; Humans; English; German	2228	08:27:47
#24	Add	Search therapeutic ultrasound Filters: published in the last 10 years; Humans; English; German	10533	08:26:28
#23	Add	Search wound Filters: published in the last 10 years; Humans; English; German	231154	08:26:17
#21	Add	Search (((((((((((pressure wound) OR wound therapy) OR wound care) OR skin wound) OR wound repair) OR surgical wound) OR chronic wound) OR wound management) OR diabetic wound) OR wound) OR wound healing)) AND (((focused ultrasound) OR therapeutic ultrasound) OR #16) Filters: published in the last 10 years; Humans; English	2206	08:25:20
#20	Add	Search (((((((((((pressure wound) OR wound therapy) OR wound care) OR skin wound) OR wound repair) OR surgical wound) OR chronic wound) OR wound management) OR diabetic wound) OR wound) OR wound healing)) AND (((focused ultrasound) OR therapeutic ultrasound) OR #16) Filters: published in the last 10 years; Humans	2518	08:24:47
#19	Add	Search (((((((((((pressure wound) OR wound therapy) OR wound care) OR skin wound) OR wound repair) OR surgical wound) OR chronic wound) OR wound management) OR diabetic wound) OR wound) OR wound healing)) AND (((focused ultrasound) OR therapeutic ultrasound) OR #16) Filters: published in the last 10 years	2885	08:24:35
#18	Add	Search (((((((((((pressure wound) OR wound therapy) OR wound care) OR skin wound) OR wound repair) OR surgical wound) OR chronic wound) OR wound management) OR diabetic wound) OR wound) OR wound healing)) AND (((focused ultrasound) OR therapeutic ultrasound) OR #16)	5180	08:23:56

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#17	Add	Search ((focused ultrasound) OR therapeutic ultrasound) OR #16	68600	08:23:32
#16	Add	Search ultrasound treatment Schema: syn	47246	08:22:16
#15	Add	Search therapeutic ultrasound	31878	08:22:06
#14	Add	Search focused ultrasound	7614	08:21:54
#13	Add	Search ultrasound	488837	08:21:43
#12	Add	Search (((((((((pressure wound) OR wound therapy) OR wound care) OR skin wound) OR wound repair) OR surgical wound) OR chronic wound) OR wound management) OR diabetic wound) OR wound) OR wound healing	937727	08:21:23
#11	Add	Search diabetic wound	7791	08:20:10
#10	Add	Search wound management	132544	08:19:54
#9	Add	Search chronic wound	46493	08:19:42
#8	Add	Search surgical wound	333867	08:19:33
#7	Add	Search wound repair	137345	08:19:19
#6	Add	Search skin wound	70703	08:19:08
#5	Add	Search wound care	107175	08:18:53
#4	Add	Search wound therapy	568731	08:18:39
#3	Add	Search pressure wound	41566	08:18:26
#2	Add	Search wound healing	130463	08:18:13
#1	Add	Search wound	924771	08:18:05

11.4.2 Flow chart der Studienauswahl



11.4.3 Evidenztabelle aus den inkludierten Studien für Wirksamkeit und Sicherheit

Charakteristika der randomisierten Kontrollstudien

Studie	Studienart	Anzahl Studien (systematische Reviews)/ Patienten (Primärstudien)	Intervention	Vergleichs-behandlung	Patienten mit ...	Endpunkte
Baba-Akbari, 2006, CD001275	systematic review	3 RCTs	3 MHz (McDiarmid 1985); Laser (800 nm probe) 820nm laser diode versus Ultrasound/ultraviolet treatment alternated (nussbaum 1994); frequency 3.28 MHz, pulse duration 2ms, pulse repetition frequency 100Hz, spatial average temporal average intensity 0.10 W/cm ² (ter Riet 1995)	sham US (McDiarmed 1985); Standard wound care (Nussbaum 1994); sham US (ter Riet 1995)	Druckgeschwüren	Wundheilung
Al-Kurdi D 2008, CD001180	systematic review	8 RCTs	high und low frequency US	Standard care (Callam 1987); (Dolibog 2008); sham US (Eriksson 1991); topical pharmacotherapy und Standard care (Franeck 2004); sham US (Lundeberg 1990); sham	Venösen Beingeschwüren	Wundheilung zu verschiedenen Zeitpunkten

Studie	Studienart	Anzahl Studien (systematische Reviews)/ Patienten (Primärstudien)	Intervention	Vergleichs-behandlung	Patienten mit ...	Endpunkte
				US (Peschen 1997); topical pharmacotherapy und Standard wound care (Taradaj 2008); Standard care (Weichenthal 1997);		
Nelson 2011	systematic review	1 (Watson 2011) n=337	high-frequency US plus Standard care	Standard care	Venösen Beingeschwüren	Wundheilung, Zeit bis zur Abheilung, Wiederkehr der Wunden
Kwan 2013	systematic review	1 (Ennis 2005) n=55	MIST Therapiesystem	sham US	Venösen Beingeschwüren	Wundheilung, Zeit bis zur Abheilung
Voigt 2011	systematic review	4 RCTs mit insgesamt 193 Patienten	low-frequency (20-60 kHz) US mit niedriger oder hoher Intensität, 50-60 W/cm ²	Sham US + Standard care; vs. chirurgisches Debridement	Venösen Beingeschwüren	Wundheilung, Zahl der nicht-geheilten Wunden zum Meßzeitpunkt
Ramundo 2008	systematic review	2 Studien mit insgesamt 203 Patienten	non contact low intensity, low frequency US über 12 Wochen	Standard care	Chronischen Wunden unterschiedlicher Genese	Wundheilung
Reddy 2008	systematic review	2 RCTs mit insgesamt 128 Patienten	unklar	sham US	Druckgeschwüren	Reduktion der Wundgröße, Zeit bis zur Abheilung
Driver 2011	systematic review	4 retrospective single arm studies, 2 prospective single arm studies, 1 RCT, 1CCT mit	non-contact low frequency US	Keine Therapie, sham US, Standard care	Chronischen Wunden unterschiedlicher Genese	Reduktion der Wundgröße, Zeit bis zur Abheilung

Studie	Studienart	Anzahl Studien (systematische Reviews)/ Patienten (Primärstudien)	Intervention	Vergleichs-behandlung	Patienten mit ...	Endpunkte
		insgesamt 444 Patienten				
Herberger 2011	RCT	67 (62 evaluiert)	Sonoca ^(R)	chirurgisches Debridement	Chronischen Wunden unterschiedlicher Genese	Schmerz
Beheshti 2014	CCT	90	high-frequency US (1–3 MHz) und MIST US Therapie (40 kHz)	Standard care	Venösen Beingeschwüren	Wundheilung, Wundgröße, Schmerz,
Avrahami 2015	retrospective Analyse	62	Kombinierte modulierte US und Elektrostimulation (CUSEFS)	keine	Venösen oder diabetischen Beingeschwüren	Wundheilung
Bell 2008	retrospective Analyse	76	noncontact US (NCUT)	keine	Venösen oder diabetischen Beingeschwüren	Wundgröße, Granulationsgewebe
Gehling 2007	retrospective Analyse	15	noncontact, low-intensity, low- frequency US MIST Therapy®	keine	Chronischen Wunden unterschiedlicher Genese	Schmerz
Kavros 2007	retrospective Analyse	51	noncontact low-frequency US	keine	Chronischen Wunden unterschiedlicher Genese	Zeit bis zur Abheilung, Volumenreduktion
Cole 2009	retrospective Analyse	41	low-frequency US	keine	Chronischen Wunden unterschiedlicher Genese	Wundvolumen, Granulationsgewebe, Wundumgebung, Belag
Kavros 2008	retrospective Analyse	163	noncontact low-frequency US MIST Therapy®	keine	Chronischen Wunden unterschiedlicher Genese	Wundheilung, Wundvolumen
Covington 2012	Fallserie	7	Oxygenierung der Wunde über niederfrequenten US durch	keine	Chronischen Wunden	Oxygenierungsniveau in PaO ₂ ,



Studie	Studienart	Anzahl Studien (systematische Reviews)/ Patienten (Primärstudien)	Intervention	Vergleichs-behandlung	Patienten mit ...	Endpunkte
			Salzlösung		unterschiedlicher Genese	keine klinischen Endpunkte

RCT – randomisierte kontrollierte Studie, US – Ultraschall, MHz – Megahertz, kHz – Kilohertz, CCT – kontrollierte Vergleichsstudie, MIST – mild intensity sound treatment, PaO2 - Sauerstoffpartialdruck

11.4.4 Risk of Bias Tabelle

Studienqualität

Systematic Reviews							
Studie	Suche in mehreren Datenbanken	Art der inkludierten Studien	Q-Bewertung der Studien im Review	Datenextraktion	Datenbereitstellung	Pooling	Evidenzsummierung, Interpretation
CD001180	ja	RCTs (8)	mittleres bis hohes Biasrisiko	ja	ja	ja	very low evidence
CD001275	ja	RCTs (3)	mittleres Biasrisiko	ja	ja	ja	very low evidence
Nelson 2011	ja	RCTs (3)	niedriges Biasrisiko	ja	ja	nein	high evidence for non-significance (nur US)
Kwan 2013	ja	RCTs (3)	mittleres Biasrisiko	ja	ja	ja	inadequate evidence for support
Voigt 2011	ja	RCTs (8)	hohes Biasrisiko	ja	nein	ja	evidence is in general of lower quality
Ramundo 2008	ja	RCTs (2)	keine	ja	ja	nein	insufficient evidence
Reddy 2008	ja	RCTs (12)	hohes bis mittleres Biasrisiko	ja	ja	nein	insufficient evidence
Driver 2011	ja	RCT (1), 5 retrospective observations, 2 prospective observations		ja	ja	ja	Konsistenz der positiven Ergebnisse in den Beobachtungsstudien

in Abwandlung der PRISMA Checklist



Risiko einer systematischen Verzerrung - Beobachtungs-Studien							
Studie	Adequate Patient Auswahl	Adequate Definition der Outcomes	Messung		Selectives Berichten von Outcomes unwahrscheinlich	adequate Studienzeit	Verzerrungsrisiko
			Studiengröße	missing data			
Covington 2012	nein	nein	inadequat	nein	nein	nein	hoch
Avrahami 2015	unklar	ja	inadequat	nein	unklar	ja	niedrig
Bell 2008	unklar	ja	unklar	unklar	nein	ja	hoch
Gehling 2007	nein	ja	inadequat	nein	ja	nein	hoch
Kavros 2007	unklar	ja	adequat	unklar	ja	unklar	hoch
Cole 2009	unklar	ja	unklar	nein	ja	ja	niedrig
Kavros 2008	unklar	ja	adequat	unklar	unklar	ja	hoch
comments: in Abwandlung der STROBE checklist http://www.who.int/bulletin/volumes/85/11/07-045120.pdf							
	Exclusion von Patienten mit infizierten Wunden, schlecht eingestelltem Diabetes, Thromboseanamnese, ect. Wurde als inadequat eingestuft	inadequater Outcome: QoL, Pain ohne Wundgröße oder Wundheilung	inadequat: Keine Angabe der geplanten Studiengröße bzw. <30	Bei Ergebnissen nur in Means ohne Angabe der Patientenzahl - unklar	Selectiv: ohne Wundstatus	zu kurz: 2-4 Wochen	



RCTs							
Trial	Adequate Randomisierung	Adequate Gruppenzuordnung	Verblindung		Selectives Berichten von Outcomes unwahrscheinlich	Keine weiteren Biaswahrscheinlichkeiten	Verzerrungsrisiko
			Patient	Untersucher			
Beheshti 2014	unklar	nein	nein	nein	unklar	unklar	hoch
Herberger 2011	unklar	nein	nein	nein	unklar	unklar	hoch

11.4.5 Anwendungstabellen

Inkludierte Studien zur Datenextraktion

Covington 2012	Covington S, Adams GL, Dixon K. Ultrasound-Mediated Oxygen Delivery to Lower Extremity Wounds. <i>WOUNDS</i> 2012;24(8):XXX–XXX
Beheshti 2014	Beheshti A, Shafigh Y, Parsa H, Zangivand AA. Comparison of high-frequency and MIST ultrasound therapy for the healing of venous leg ulcers. <i>Adv Clin Exp Med</i> . 2014 Nov-Dec;23(6):969-75. doi: 10.17219/acem/37353.
CD001180	Cullum NA, Al-Kurdi D, Bell-Syer SE. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2010 Jun 16;(6):CD001180. doi: 10.1002/14651858.CD001180.pub3.
CD001275	Baba-Akbari Sari A, Flemming K, Cullum NA, Wollina U. Therapeutic ultrasound for pressure ulcers. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2006 Jul 19;(3):CD001275.
Driver 2011	Driver VR, Yao M, Miller CJ. Noncontact low-frequency ultrasound therapy in the treatment of chronic wounds: a meta-analysis. <i>Wound Repair Regen</i> . 2011 Jul-Aug;19(4):475-80. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00701.x. Epub 2011 Jun 7.
Herberger 2011	Herberger K, Franzke N, Blome C, Kirsten N, Augustin M. Efficacy, tolerability and patient benefit of ultrasound-assisted wound treatment versus surgical debridement: a randomized clinical study. <i>Dermatology</i> . 2011;222(3):244-9. doi: 10.1159/000326116. Epub 2011 Apr 5.
Avrahami 2015	Avrahami R, Rosenblum J, Gazes M, Rosenblum S, Litman L. The Effect of Combined Ultrasound and Electric Field Stimulation on Wound Healing in Chronic Ulcerations. <i>Wounds</i> . 2015 Jul;27(7):199-208.
Bell 2008	Bell AL, Cavorsi J. Noncontact ultrasound therapy for adjunctive treatment of nonhealing wounds: retrospective analysis. <i>Phys Ther</i> . 2008 Dec;88(12):1517-24. doi: 10.2522/ptj.20080009. Epub 2008 Oct 10.
Gehling 2007	Gehling ML, Samies JH. The effect of noncontact, low-intensity, low-frequency therapeutic ultrasound on lower-extremity chronic wound pain: a retrospective chart review. <i>Ostomy Wound Manage</i> . 2007 Mar;53(3):44-50.
Kavros 2007	Kavros SJ, Schenck EC. Use of noncontact low-frequency ultrasound in the treatment of chronic foot and leg ulcerations: a 51-patient analysis. <i>J Am Podiatr Med Assoc</i> . 2007 Mar-Apr;97(2):95-101.
Cole 2009	Cole PS, Quisberg J, Melin MM. Adjuvant use of acoustic pressure wound therapy for treatment of chronic wounds: a retrospective analysis. <i>J Wound Ostomy Continence Nurs</i> . 2009 Mar-Apr;36(2):171-7. doi: 10.1097/01.WON.0000347658.79722.f9.
Kavros 2008	Kavros SJ, Liedl DA, Boon AJ, Miller JL, Hobbs JA, Andrews KL. Expedited wound healing with noncontact, low-frequency ultrasound therapy in chronic wounds: a retrospective analysis. <i>Adv Skin Wound Care</i> . 2008 Sep;21(9):416-23. doi: 10.1097/01.ASW.0000323546.04734.31.
Nelson 2011	Nelson EA. Venous leg ulcers. <i>BMJ Clin Evid</i> . 2011 Dec 21;2011. pii: 1902.
Kwan 2013	Kwan RL, Cheing GL, Vong SK, Lo SK. Electrophysical therapy for managing diabetic foot ulcers: a systematic review. <i>Int Wound J</i> . 2013 Apr;10(2):121-31. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01085.x. Epub 2012 Sep 7.
Voigt 2011	Voigt J, Wendelken M, Driver V, Alvarez OM. Low-frequency ultrasound (20-40 kHz) as an adjunctive therapy for chronic wound healing: a systematic review of the literature and meta-analysis of eight randomized controlled trials. <i>Int J Low Extrem Wounds</i> . 2011 Dec;10(4):190-9. doi: 10.1177/1534734611424648.
Ramundo 2008	Ramundo J, Gray M. Is ultrasonic mist therapy effective for debriding chronic wounds?. <i>J Wound Ostomy Continence Nurs</i> . 2008 Nov-Dec;35(6):579-83. doi: 10.1097/01.WON.0000341470.41191.51.

Reddy 2008	Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, Wu W, Anderson PJ, Rochon PA. Treatment of pressure ulcers: a systematic review. JAMA. 2008 Dec 10;300(22):2647-62. doi: 10.1001/jama.2008.778.
---------------	--

Exkludierte Studien

Titel	Autoren	Quelle	Grund für die Exklusion
Low-frequency ultrasound for patients with lower leg ulcers due to chronic venous insufficiency: a report of two cases.	Maher SF, Halverson J, Misiewicz R, Reckling T, Smart O, Benton C, Schoenherr D.	Ostomy Wound Manage. 2014 Feb;60(2):52-61.	2 cases, no message
Clinical effectiveness of noncontact, low-frequency, nonthermal ultrasound in burn care.	Waldrop K, Serfass A.	Ostomy Wound Manage. 2008 Jun;54(6):66-9.	6 cases with burns
A comparison of three different physiotherapy modalities used in the physiotherapy of burns.	Sar Z, Polat MG, Ozgul B, Aydogdu O, Camcoglu B, Acar AH, Yurdalan SU.	J Burn Care Res. 2013 Sep-Oct;34(5):e290-6. doi: 10.1097/BCR.0b013e3182789041.	burns
Pressure ulcers.	Cullum N, Petherick E.	BMJ Clin Evid. 2008 Mar 19;2008. pii: 1901.	double
Foot ulcers in the diabetic patient, prevention and treatment.	Wu SC, Driver VR, Wrobel JS, Armstrong DG.	Vasc Health Risk Manag. 2007;3(1):65-76.	educational review - what is/can be done, no message about ultrasound
The use of therapeutic ultrasound in venous leg ulcers: a randomized, controlled clinical trial.	Taradaj J, Franek A, Brzezinska-Wcislo L, Cierpka L, Dolibog P, Chmielewska D, Blaszczyk E, Kusz D.	Phlebology. 2008;23(4):178-83. doi: 10.1258/phleb.2008.008015.	in Cochrane CD001180 berichtet und damit inkludiert
Wound closure and gradual involution of an infantile hemangioma using a noncontact, low-frequency ultrasound therapy.	Serena T.	Ostomy Wound Manage. 2008 Feb;54(2):68-71.	infantile hemangioma
The effects of LIPUS on soft-tissue healing: a review of literature.	Khanna A, Nelmes RT, Gougoulas N, Maffulli N, Gray J.	Br Med Bull. 2009;89:169-82. doi: 10.1093/bmb/ldn040. Epub 2008 Nov 16.	no wounds, cell study
Evaluation of the combined use of ultrasound irradiation and wound dressing on pressure ulcers.	Maeshige N, Fujiwara H, Honda H, Yoshikawa Y, Terashi H, Usami M, Sugimoto M.	J Wound Care. 2010 Feb;19(2):63-8.	pilot with 5 cases
Acoustic pressure wound therapy for management of mixed partial- and full-thickness burns in a rural wound center.	Samies J, Gehling M.	Ostomy Wound Manage. 2008 Mar;54(3):56-9.	retrospective observation of 15 burn wounds patients, very heterogenic
Acoustic pressure wound therapy in the treatment of stage II pressure ulcers.	Thomas R.	Ostomy Wound Manage. 2008 Nov;54(11):56-8.	retrospektive case study n=6
The impact of	Serena T, Lee SK, Lam K,	Ostomy Wound Manage.	Tierversuch

Titel	Autoren	Quelle	Grund für die Exklusion
noncontact, nonthermal, low-frequency ultrasound on bacterial counts in experimental and chronic wounds.	Attar P, Meneses P, Ennis W.	2009 Jan;55(1):22-30.	
Treatment of ischemic wounds with noncontact, low-frequency ultrasound: the Mayo clinic experience, 2004-2006.	Kavros SJ, Miller JL, Hanna SW.	Adv Skin Wound Care. 2007 Apr;20(4):221-6.	in Ramundo 2008
Use of weekly, low dose, high frequency ultrasound for hard to heal venous leg ulcers: the VenUS III randomised controlled trial.	Watson JM, Kang'ombe AR, Soares MO, Chuang LH, Worthy G, Bland JM, Iglesias C, Cullum N, Torgerson D, Nelson EA.	BMJ. 2011 Mar 8;342:d1092. doi: 10.1136/bmj.d1092.	in Nelson 2011
A prospective pilot study of ultrasound therapy effectiveness in refractory venous leg ulcers.	Escandon J, Vivas AC, Perez R, Kirsner R, Davis S.	Int Wound J. 2012 Oct;9(5):570-8. doi: 10.1111/j.1742-481X.2011.00921.x. Epub 2012 Feb 1.	Pilotstudie
Venous leg ulcers.	Nelson EA, Jones J.	BMJ Clin Evid. 2008 Sep 15;2008. pii: 1902.	included Cochrane CD001180
A systematic review of the effectiveness of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes.	Hinchliffe RJ, Valk GD, Apelqvist J, Armstrong DG, Bakker K, Game FL, Hartemann-Heurtier A, Londahl M, Price PE, van Houtum WH, Jeffcoate WJ.	Diabetes Metab Res Rev. 2008 May-Jun;24 Suppl 1:S119-44. doi: 10.1002/dmrr.825.	same study included as Kwan 2013
A novel in vitro wound biofilm model used to evaluate low-frequency ultrasonic-assisted wound debridement.	Crone S, Garde C, Bjarnsholt T, Alhede M.	J Wound Care. 2015 Feb;24(2):64, 66-9, 72. doi: 10.12968/jowc.2015.24.2.64.	in vitro
Combined negative pressure wound therapy and ultrasonic MIST therapy for open surgical wounds: a case series.	Jeffers AM, Maxson PM, Thompson SL, McCormack HE, Cima RR.	J Wound Ostomy Continence Nurs. 2014 Mar-Apr;41(2):181-6. doi: 10.1097/WON.0000000000000014.	case series
Evaluation of clinical effectiveness of MIST ultrasound therapy for the healing of chronic wounds.	Ennis WJ, Valdes W, Gainer M, Meneses P.	Adv Skin Wound Care. 2006 Oct;19(8):437-46.	pilot with 21 patients compared to hoistroic others
Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for wound healing: technology, mechanisms, and clinical efficacy.	Mittermayr R, Antonic V, Hartinger J, Kaufmann H, Redl H, Teot L, Stojadinovic A, Schaden W.	Wound Repair Regen. 2012 Jul-Aug;20(4):456-65. doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00796.x. Epub 2012 May 29.	ESWT
The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave therapy.	Moretti B, Notarnicola A, Maggio G, Moretti L, Pascone M, Tafuri S, Patella V.	BMC Musculoskelet Disord. 2009 May 27;10:54. doi: 10.1186/1471-2474-10-54.	ESWT

Titel	Autoren	Quelle	Grund für die Exklusion
Prospective randomized phase II Trial of accelerated reepithelialization of superficial second-degree burn wounds using extracorporeal shock wave therapy.	Ottomann C, Stojadinovic A, Lavin PT, Gannon FH, Heggeness MH, Thiele R, Schaden W, Hartmann B.	Ann Surg. 2012 Jan;255(1):23-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e318227b3c0.	ESWT
Extracorporeal shock wave therapy for management of chronic ulcers in the lower extremities.	Saggini R, Figus A, Troccola A, Cocco V, Saggini A, Scuderi N.	Ultrasound Med Biol. 2008 Aug;34(8):1261-71. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2008.01.010. Epub 2008 Apr 18.	ESWT
Shock wave therapy for acute and chronic soft tissue wounds: a feasibility study.	Schaden W, Thiele R, Kolpl C, Pusch M, Nissan A, Attinger CE, Maniscalco-Theberge ME, Peoples GE, Elster EA, Stojadinovic A.	J Surg Res. 2007 Nov;143(1):1-12. Epub 2007 Sep 27.	ESWT
[Extracorporeal shock wave therapy as a treatment of a non-healing chronic leg ulcer].	Stieger M, Schmid JP, Bajrami S, Hunziker T.	Hautarzt. 2013 Jun;64(6):443-6. doi: 10.1007/s00105-012-2527-4.	ESWT
The influence of comorbidities and etiologies on the success of extracorporeal shock wave therapy for chronic soft tissue wounds: midterm results.	Wolff KS, Wibmer A, Pusch M, Prusa AM, Pretterklieber M, Teufelsbauer H, Schaden W.	Ultrasound Med Biol. 2011 Jul;37(7):1111-9. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2011.04.007. Epub 2011 Jun 2.	ESWT

12 Referenzen

Avrahami R, Rosenblum J, Gazes M, Rosenblum S, Litman L. The Effect of Combined Ultrasound and Electric Field Stimulation on Wound Healing in Chronic Ulcerations. *Wounds*. 2015 Jul;27(7):199-208.

Baba-Akbari Sari A, Flemming K, Cullum NA, Wollina U. Therapeutic ultrasound for pressure ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD001275.

Beheshti A, Shafigh Y, Parsa H, Zangivand AA. Comparison of high-frequency and MIST ultrasound therapy for the healing of venous leg ulcers. *Adv Clin Exp Med*. 2014 Nov-Dec;23(6):969-75. doi: 10.17219/acem/37353.

Bell AL, Cavorsi J. Noncontact ultrasound therapy for adjunctive treatment of nonhealing wounds: retrospective analysis. *Phys Ther*. 2008 Dec;88(12):1517-24. doi: 10.2522/ptj.20080009. Epub 2008 Oct 10.

Cole PS, Quisberg J, Melin MM. Adjuvant use of acoustic pressure wound therapy for treatment of chronic wounds: a retrospective analysis. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2009 Mar-Apr;36(2):171-7. doi: 10.1097/01.WON.0000347658.79722.f9.

Cullum NA, Al-Kurdi D, Bell-Syer SE. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD001180. doi: 10.1002/14651858.CD001180.pub3.

Driver VR, Yao M, Miller CJ. Noncontact low-frequency ultrasound therapy in the treatment of chronic wounds: a meta-analysis. *Wound Repair Regen*. 2011 Jul-Aug;19(4):475-80. doi: 10.1111/j.1524-475X.2011.00701.x. Epub 2011 Jun 7.

Gehling ML, Samies JH. The effect of noncontact, low-intensity, low-frequency therapeutic ultrasound on lower-extremity chronic wound pain: a retrospective chart review. *Ostomy Wound Manage*. 2007 Mar;53(3):44-50.

Herberger K, Franzke N, Blome C, Kirsten N, Augustin M. Efficacy, tolerability and patient benefit of ultrasound-assisted wound treatment versus surgical debridement: a randomized clinical study. *Dermatology*. 2011;222(3):244-9. doi: 10.1159/000326116. Epub 2011 Apr 5.

Kavros SJ, Liedl DA, Boon AJ, Miller JL, Hobbs JA, Andrews KL. Expedited wound healing with noncontact, low-frequency ultrasound therapy in chronic wounds: a retrospective analysis. *Adv Skin Wound Care*. 2008 Sep;21(9):416-23. doi: 10.1097/01.ASW.0000323546.04734.31.

Kavros SJ, Schenck EC. Use of noncontact low-frequency ultrasound in the treatment of chronic foot and leg ulcerations: a 51-patient analysis. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2007 Mar-Apr;97(2):95-101.

Kwan RL, Cheing GL, Vong SK, Lo SK. Electrophysical therapy for managing diabetic foot ulcers: a systematic review. *Int Wound J*. 2013 Apr;10(2):121-31. doi: 10.1111/j.1742-481X.2012.01085.x. Epub 2012 Sep 7.

Moretti B, Notarnicola A, Maggio G, Moretti L, Pascone M, Tafuri S, Patella V. The management of neuropathic ulcers of the foot in diabetes by shock wave

therapy. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009 May 27;10:54. doi: 10.1186/1471-2474-10-54.

Nelson EA, Jones J. Venous leg ulcers. *BMJ Clin Evid*. 2008 Sep 15;2008. pii: 1902.

Nelson EA. Venous leg ulcers. *BMJ Clin Evid*. 2011 Dec 21;2011. pii: 1902.

Ramundo J, Gray M. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2008 Nov-Dec;35(6):579-83. doi: 10.1097/01.WON.0000341470.41191.51.

Reddy M, Gill SS, Kalkar SR, Wu W, Anderson PJ, Rochon PA. Treatment of pressure ulcers: a systematic review. *JAMA*. 2008 Dec 10;300(22):2647-62. doi: 10.1001/jama.2008.778.

Scott Covington, George L. Adams, Krys Dixon. Ultrasound-Mediated Oxygen Delivery to Lower Extremity Wounds. *WOUNDS* 2012;24(8):XXX–XXX

Voigt J, Wendelken M, Driver V, Alvarez OM. Low-frequency ultrasound (20-40 kHz) as an adjunctive therapy for chronic wound healing: a systematic review of the literature and meta-analysis of eight randomized controlled trials. *Int J Low Extrem Wounds*. 2011 Dec;10(4):190-9. doi: 10.1177/1534734611424648.

Watson JM, Kang'ombe AR, Soares MO, Chuang LH, Worthy G, Bland JM, Iglesias C, Cullum N, Torgerson D, Nelson EA. Use of weekly, low dose, high frequency ultrasound for hard to heal venous leg ulcers: the VenUS III randomised controlled trial. *BMJ*. 2011 Mar 8;342:d1092. doi: 10.1136/bmj.d1092.

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