

REGULATORISCHE UND QUALITATIVE
ANFORDERUNGEN AN KLINISCHE
STUDIEN ZUR PRÜFUNG DER
WIRKSAMKEIT DER HYPERBAREN
SAUERSTOFFTHERAPIE BEI OFF-LABEL-
INDIKATIONEN - SYSTEMATIZED REVIEW

Masterarbeit zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Science

im Studium Clinical Research

eingereicht von

Anna Wildfellner

Department für Gesundheitswissenschaften, Medizin und Forschung

an der Universität für Weiterbildung Krems

Betreuer: Mag. DDr. Alexander Hönel

Grieskirchen, 7 Juni 2026

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich, Anna Wildfellner, erkläre hiermit an Eides statt:

Ich habe meine Masterarbeit selbständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfen bedient.

Folgende KI-gestützte Tools wurden unterstützend zur wissenschaftlichen Eigenleistung verwendet:

- ChatGPT zur Überarbeitung einzelner Textpassagen und für korrekten Satzbau
- DeepL-Übersetzer zur Übersetzung deutscher Texte ins Englische

Ich bin für sämtliche Inhalte meiner Arbeit, einschließlich der durch KI-gestützte Tools generierten oder unterstützten Passagen, allein verantwortlich und die Einhaltung wissenschaftlicher Standards liegt in meiner alleinigen Verantwortung.

Ich habe meine Masterarbeit oder wesentliche Teile daraus bisher weder im In- noch im Ausland in irgendeiner Form als Prüfungsarbeit vorgelegt.

Ich habe, falls die Masterarbeit mein Unternehmen und/oder eine_n externe_n Kooperationspartner_in betrifft, diese über Titel, Form und Inhalt der Masterarbeit unterrichtet und ihr_sein Einverständnis eingeholt.

Datum: 07.06.2026

Unterschrift:



ABSTRACT DEUTSCH

Problemstellung:

Die hyperbare Sauerstofftherapie wird neben anerkannten Indikationen auch bei nicht etablierten Indikationen eingesetzt. Für diese Off-Label-Indikationen besteht Bedarf an qualitativ hochwertiger Forschung. Klinische Studien in Druckkammern unterliegen besonderen regulatorischen und qualitativen Anforderungen. Ziel dieser Arbeit ist es, diese innerhalb des europäischen Rechtsrahmens darzustellen und deren Umsetzung zu analysieren, um zur Qualitätssicherung zukünftiger Forschungsprojekte beizutragen.

Methodik:

Die regulatorischen und qualitativen Anforderungen an klinische Studien zur hyperbaren Sauerstofftherapie im EU-/EWR-Raum wurden identifiziert. Im Rahmen eines Systematized Reviews wurde die Umsetzung dieser Vorgaben bei Studien zur Wirksamkeit der hyperbaren Sauerstofftherapie bei Off-Label-Indikationen analysiert. Die Recherche erfolgte in PubMed und EMBASE. Die eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich regulatorischer Anforderungen, Berichts- und Studienqualität sowie interner Validität anhand etablierter Bewertungsinstrumente beurteilt.

Ergebnisse:

Klinische Studien zur hyperbaren Sauerstofftherapie unterliegen komplexen Anforderungen. Die Umsetzung der regulatorischen Vorgaben können im Rahmen dieser Arbeit nicht beurteilt werden. Die qualitative Bewertung erfolgt anhand von 16 randomisierten kontrollierten Studien. Die Berichtsqualität ist überwiegend ausreichend, zeigte jedoch Lücken bei der Randomisierung, Rekrutierung und Generalisierbarkeit. In der Bewertung der internen Validität weisen drei Studien ein niedriges Risiko, vier Studien einige Bedenken und neun Studien ein hohes Biasrisiko auf.

Conclusio:

Um qualitativ hochwertige Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung zu schaffen, erfordern klinische Studien in der Druckkammer eine frühzeitige Planung, standardisierte Arbeitsabläufe sowie Einhaltung und transparente Dokumentation regulatorischer und qualitativer Vorgaben.

Stichworte (Autor innenschlagwörter):

Hyperbare Sauerstofftherapie, Druckkammer, Off-Label-Indikationen, regulatorische Anforderungen, Qualitätsbewertung

ABSTRACT ENGLISCH

Background:

Hyperbaric oxygen therapy is used not only for established indications but also for unestablished ones. There is a need for high-quality research on these off-label indications. Clinical trials conducted in hyperbaric chambers are subject to specific regulatory and quality requirements. The aim of this study is to outline these requirements within the European legal framework and to analyze their implementation in order to contribute to the quality assurance of future research projects.

Research design and method:

The regulatory and quality requirements for clinical trials on hyperbaric oxygen therapy in the EU/EEA region were identified. As part of a systematic review, compliance with these requirements was analyzed in studies examining the efficacy of hyperbaric oxygen therapy for off-label indications. The search was conducted in PubMed and EMBASE. The included studies were assessed for regulatory requirements, reporting and study quality, and internal validity using established evaluation tools.

Results:

Clinical trials of hyperbaric oxygen therapy are subject to complex requirements. Compliance with regulatory requirements cannot be assessed within the framework of this study. The quality of the evidence is evaluated based on 16 randomized controlled trials. The quality of the reports is generally adequate, but gaps were identified in the areas of randomization, recruitment, and generalizability. In the assessment of internal validity, three studies show a low risk of bias, four studies show some concerns, and nine studies show a high risk of bias.

Conclusion

To generate high quality evidence on the efficacy and safety of the treatment, clinical trials in the hyperbaric chamber require early planning, standardized procedures, and compliance with and transparent documentation of regulatory and quality standards.

Keywords:

Hyperbaric oxygen therapy, hyperbaric chamber, off-label indications, regulatory requirements, quality assessment

INHALTSVERZEICHNIS

ABSTRACT DEUTSCH	I
ABSTRACT ENGLISCH	II
INHALTSVERZEICHNIS.....	1
1 Einleitung	2
2 Forschungsdesign und -methode.....	6
2.1 Identifikation der regulatorischen und qualitativen Anforderungen	6
2.2 Analyse der Umsetzung der identifizierten Anforderungen.....	9
2.2.1 Kriterien für die Berücksichtigung der Publikationen	10
2.2.2 Literaturrecherche	14
2.2.3 Datenextraktion	15
2.2.4 Beurteilung der Umsetzung der Anforderungen	16
3 Ergebnisse.....	19
3.1 Identifizierte regulatorische und qualitative Anforderungen	19
3.2 Analyse der Umsetzung der identifizierten Anforderungen.....	29
3.2.1 Literaturrecherche	29
3.2.2 Darstellung der Umsetzung der regulatorischen Anforderungen.....	33
3.2.3 Darstellung der Umsetzung der qualitativen Anforderungen	35
3.2.3.1 Berichtsqualität.....	35
3.2.3.2 Studienqualität	40
3.2.3.3 Interne Validität	41
4 Diskussion	49
4.1 Interpretation der Hauptergebnisse.....	49
4.2 Stärken und Limitationen des Systematized Reviews	60
5 Zusammenfassung und Schlussbetrachtung	63
LITERATURVERZEICHNIS.....	67
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	72
TABELLENVERZEICHNIS	73
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	74
ANHANG.....	76

1 Einleitung

Die hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) ist ein medizinisches Behandlungsverfahren, bei dem Patient_innen in einer Druckkammer unter erhöhtem Umgebungsdruck für eine bestimmte Zeit 100%igen Sauerstoff einatmen. Dadurch kommt es zu einer deutlichen Steigerung des Sauerstoffpartialdrucks im Blut sowie im Gewebe. Die Kombination aus erhöhtem Druck und verbesserter Sauerstoffverfügbarkeit wird mit vielfältigen therapeutischen Effekten in Verbindung gebracht. Dazu zählen unter anderem antimikrobielle, immunmodulierende sowie angiogenetische Wirkungen (Ortega et al., 2021).

Dieser Effekt unterscheidet die HBOT wesentlich von der normobaren Sauerstofftherapie und bildet die physiologische Grundlage ihres therapeutischen Einsatzes (Sen & Sen, 2021).

Die HBOT stellt damit ein spezialisiertes, apparatives Behandlungsverfahren dar, dessen Anwendung sowohl technische als auch medizinische Voraussetzungen erfordert. Kot et al. (2023) beschreiben, dass die Durchführung einer HBOT spezielle Druckkammern erfordert, die entweder als Ein- oder Mehrplatzkammern ausgeführt sein können und somit die gleichzeitige Behandlung einer oder mehrerer Personen ermöglichen. Zudem müssen die eingesetzten medizinischen Geräte und technischen Systeme für den Einsatz unter erhöhtem Umgebungsdruck geeignet und druckgeprüft sein. Eine weitere technische und medizinische Voraussetzung stellt ein umfassendes Risikomanagement sowie die Umsetzung umfangreicher Sicherheitsvorkehrungen dar, da die Behandlung unter erhöhtem Druck und mit hochkonzentriertem Sauerstoff erfolgt. Hierzu zählen unter anderem Brandschutzkonzepte, medizinische Überwachungseinrichtungen sowie speziell geschultes ärztliches und pflegerisches Personal. Die technischen und organisatorischen Rahmenbedingungen verdeutlichen, dass die HBOT eine hochspezialisierte Therapieform darstellt, deren Durchführung nur in entsprechend ausgestatteten Zentren erfolgen kann.

Der Behandlungsablauf einer HBOT folgt standardisierten Therapieschemata, die sich je nach Indikation und Behandlungsziel unterscheiden können. Nach Kirby et al. (2019) umfasst eine typische Behandlungssitzung eine Kompressionsphase, eine Isopressionsphase und eine kontrollierte Dekompressionsphase. In der

Kompressionsphase wird der Umgebungsdruck in der Druckkammer schrittweise auf den vorgesehenen Behandlungsdruck erhöht, der bei klinischen Anwendungen üblicherweise mindestens 1,4 Atmosphären absolut (ATA) beträgt. Dies entspricht dem 1,4-fachen des atmosphärischen Umgebungsdrucks auf Meereshöhe. Während der Isopressionsphase wird dieser Behandlungsdruck über einen definierten Zeitraum aufrechterhalten und 100%iger Sauerstoff über eine Maske unter konstantem Druck eingeatmet. Bei einigen Therapieschemata wird diese Phase durch Sauerstoffpausen unterbrochen, in denen normale Atemluft mit einem Sauerstoffanteil von etwa 21% geatmet wird. In der Dekompressionsphase wird der Behandlungsdruck kontrolliert auf den Umgebungsdruck von 1 ATA abgesenkt. Druckniveau, Dauer der einzelnen Phasen und Anzahl der Sitzungen werden je nach behandelter Erkrankung festgelegt.

Für eine Reihe von Krankheitsbildern liegt eine gesicherte Evidenz für den therapeutischen Nutzen der HBOT vor. Die Evidenz zum Einsatz der HBOT bei diesen Indikationen wird auf europäischer Ebene durch das European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) im Rahmen regelmäßiger Konsensuskonferenzen bewertet. Auf Grundlage dieser Evidenzbewertungen werden Empfehlungen für den klinischen Einsatz der HBOT ausgesprochen. Zu den etablierten Indikationen zählen unter anderem die Dekompressionskrankheit, arterielle Gasembolien, Kohlenmonoxidvergiftungen, bestimmte Formen der Strahlennekrose sowie ausgewählte chronische Wundheilungsstörungen. Für diese Krankheitsbilder gilt die HBOT als evidenzbasierte Therapie, deren Wirksamkeit und therapeutischer Nutzen durch klinische Studien belegt sind (Mathieu et al., 2017).

Demgegenüber existiert international eine Vielzahl von Krankheitsbildern, bei denen die HBOT außerhalb etablierter Indikationen angewendet wird. Solche nicht anerkannten Anwendungen werden in der Literatur als „Off-Label“-Indikationen bezeichnet (Ustad et al., 2012).

Bei diesen sogenannten Off-Label-Indikationen handelt es sich um Erkrankungen, für die pathophysiologische Überlegungen und erste klinische Untersuchungen einen potenziellen Nutzen der HBOT nahelegen, für deren allgemeinen therapeutischen Nutzen bislang jedoch keine ausreichende Evidenz vorliegt. Dazu zählen beispielsweise

entzündliche und systemische Erkrankungen, onkologische Erkrankungen sowie COVID-19-Erkrankungen (Ortega et al., 2021).

Diese differenzierte Klassifikation des ECHM verdeutlicht, dass der Einsatz der HBOT in Europa streng evidenz- und konsensbasiert erfolgt und Anwendungen außerhalb der anerkannten Indikation grundsätzlich als Off-Label-Anwendungen einzustufen sind (Ustad et al., 2012).

Dass die HBOT als Off-Label-Anwendung klinisch eingesetzt wird, unterstreicht einerseits das therapeutische Potenzial der HBOT, verdeutlicht andererseits jedoch die Notwendigkeit hochwertiger klinischer Forschung zur systematischen Bewertung ihrer Wirksamkeit und Sicherheit in Bezug auf diese Indikationen (Sherlock, 2017). Auch Mitchell & Bennett (2014) erklären, dass mit steigendem Interesse an der HBOT, insbesondere bei Off-Label-Indikationen, die Durchführung klinischer Studien in der Druckkammer an Bedeutung gewinnt. Weitere klinische Forschung sei erforderlich, bevor innovative Interventionen breit angewendet werden können.

Dafür sind methodisch hochwertige klinische Studien erforderlich, die Wirksamkeit und Sicherheit nachvollziehbar prüfen und transparent berichten. Die Qualität klinischer Studien ist entscheidend für die Aussagekraft der Ergebnisse und damit für die Bewertung des therapeutischen Nutzens der HBOT. Randomisierte kontrollierte Studien gelten dabei als Goldstandard zur Generierung belastbarer Evidenz und stellen die hochwertigsten Belege für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit therapeutischer Interventionen dar (Mathieu et al., 2017).

Gerade bei HBOT-Studien sind neben der klinischen Fragestellung und dem Studiendesign auch die besonderen Bedingungen der Durchführung in der Druckkammer zu berücksichtigen. Die Durchführung solcher Studien im Setting der hyperbaren Medizin bringt besondere technische, methodische und ethische Anforderungen mit sich.

Vor diesem Hintergrund ergibt sich die zentrale Problemstellung der vorliegenden Arbeit: Für Off-Label-Indikationen der HBOT ist hochwertige Evidenz zur Wirksamkeit bei

Berücksichtigung der Sicherheit erforderlich, deren Generierung jedoch durch die komplexen Rahmenbedingungen klinischer Studien in der Druckkammer erschwert wird. Bislang fehlt jedoch eine systematische Aufarbeitung, welche Anforderungen für klinische Studien zur HBOT bei Off-Label-Indikationen im EU-/EWR-Raum gelten und in welchem Ausmaß diese Anforderungen in den vorhandenen Studien dokumentiert und umgesetzt werden. Aus dieser Problemstellung leitet sich die wissenschaftliche Fragestellung der vorliegenden Arbeit ab: Welche regulatorischen und qualitativen Vorgaben gelten bei klinischen Studien zur hyperbaren Sauerstofftherapie in der Druckkammer im EU-/EWR-Raum und wie werden diese bei Off-Label-Indikationen umgesetzt?

Die vorliegende Arbeit ist als systematische Literaturarbeit konzipiert. Durch die Kombination der Identifikation der regulatorischen und qualitativen Anforderungen und der Analyse der Umsetzung dieser Vorgaben bei den eingeschlossenen Studien soll ein umfassendes Bild der aktuellen Studienlandschaft zur HBOT bei Off-Label-Indikationen im EU-/EWR-Raum gewonnen werden.

Ziel dieser Arbeit ist es, die regulatorischen und qualitativen Anforderungen an die Durchführung klinischer Studien in der Druckkammer innerhalb des europäischen Rechtsrahmens darzustellen. Dabei werden die geltenden gesetzlichen, normativen und ethischen Vorgaben erfasst und hinsichtlich ihrer Anwendung auf Studien in der hyperbaren Umgebung bewertet. Darüber hinaus wird untersucht, welche besonderen sicherheitstechnischen und organisatorischen Anforderungen sich aus den physikalischen Rahmenbedingungen der Druckkammer ergeben und in welcher Weise diese in den Studien berücksichtigt werden. Zusätzlich wird die Umsetzung dieser Anforderungen anhand der eingeschlossenen Publikationen analysiert. Dabei sollen Defizite, Inkonsistenzen und Herausforderungen aufgezeigt werden, welche die Qualität und Aussagekraft der Studien beeinflussen können.

Das übergeordnete Ziel besteht darin, ein besseres Verständnis der regulatorischen Besonderheiten und praktischen Herausforderungen klinischer Studien zur HBOT zu schaffen, um dadurch zur Qualitätssicherung, rechtlichen Klarheit sowie zur Erleichterung zukünftiger Forschungsprojekte in der hyperbaren Medizin beizutragen.

2 Forschungsdesign und -methode

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Literaturarbeit in Form eines Systematized Reviews.

Das methodische Vorgehen basiert auf den Richtlinien des Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 (Page et al., 2021) und wird mittels PRISMA-Flussdiagramm und PRISMA-Checkliste (Page et al., 2021) dokumentiert.

Die Arbeit adressiert folgende Forschungsfrage:

Welche regulatorischen und qualitativen Vorgaben gelten bei klinischen Studien zur hyperbaren Sauerstofftherapie in der Druckkammer im EU/EWR-Raum und wie werden diese bei Off-Label-Indikationen umgesetzt?

Zur Beantwortung der Forschungsfrage werden zwei zentrale Analyseebenen definiert: Zum einen werden die regulatorischen Anforderungen untersucht, die den rechtlichen und ethischen Rahmen für die Durchführung klinischer Studien zur HBOT im EU/EWR Raum festlegen, sowie die qualitativen Anforderungen, die für methodisch hochwertige Durchführungen von Studien und für die Aussagekraft der daraus gewonnenen Ergebnisse maßgeblich sind.

Zum anderen wird die in den Studien berichtete Umsetzung dieser regulatorischen und qualitativen Anforderungen bei klinischen Studien zur HBOT bei Off-Label-Indikationen im EU/EWR-Raum systematisch erfasst, bewertet und vergleichend dargestellt.

2.1 Identifikation der regulatorischen und qualitativen Anforderungen

Im folgenden Abschnitt wird die Vorgehensweise zur Identifikation der relevanten regulatorischen Anforderungen erläutert. Zudem werden die aus der Literatur abgeleiteten qualitativen Anforderungen an klinische Studien dargestellt.

Regulatorische Anforderungen

Die Regulierung von Arzneimitteln wird in den 30 Ländern des europäischen Wirtschaftsraums (EWR) von einem Netzwerk festgelegt, das aus den Regulierungsbehörden der EU-Mitgliedsstaaten, der Europäischen Kommission (EK)

und der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) besteht. Jeder Mitgliedstaat muss sich gemäß der EU-Rechtsvorschriften an die gleichen regulatorischen Anforderungen bezüglich Zulassung und Überwachung von Humanarzneimitteln halten (European Medicines Agency, 2023).

Mit diesen regulatorischen Vorgaben ist ein einheitlicher Rahmen für den EWR festgelegt, der eine vergleichende Analyse der Umsetzung bei Studien, die im EWR durchgeführt wurden, ermöglicht.

Zur Identifikation der relevanten regulatorischen Vorgaben werden europäische Gesetzestexte, Verordnungen und Leitlinien herangezogen. Die Suche erfolgt auf der Homepage der Europäischen Kommission und der EMA. Unter dem Suchbegriff „Clinical Trials“ wird eine allgemeine Recherche im Bereich Forschung und Entwicklung durchgeführt. Die zugehörigen Verordnungen werden dann in der Datenbank EUR-Lex gesucht und genauer studiert.

Für spezifische Empfehlungen sowie international anerkannte Standards zur HBOT werden die Internetseiten europäischer Fachgesellschaften im Bereich der hyperbaren Medizin, wie die der European Committee für Hyperbaric Medicine (ECHM) und der European Undersea and Baromedical Society (EUBS), durchsucht.

Die gefundenen regulatorischen Anforderungen und deren Umsetzung werden im Kapitel 3 „Ergebnisse“ dargestellt.

Qualitative Anforderungen

Der Nutzen medizinischer Interventionen kann laut Hopewell et al. (2025) nur durch randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zuverlässig belegt werden. RCTs gelten als Goldstandard für die Evaluation der Wirksamkeit von Interventionen (Braun et al., 2021).

Um die Möglichkeit der Verzerrung der Ergebnisse von Interventionsstudien gering zu halten und valide, zuverlässige Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Behandlungen zu ermöglichen, müssen diese Studien sorgfältig geplant, durchgeführt und ausgewertet sowie transparent und vollständig berichtet werden. Sowohl die

Studienqualität als auch die Berichtsqualität müssen den geltenden Standards entsprechen (Blümle et al., 2014; Hopewell et al., 2025).

Laut Braun et al. (2021) sind Studienqualität und Berichtsqualität nicht zwangsläufig deckungsgleich und müssen daher unabhängig voneinander betrachtet werden. So können Studien mit hoher methodischer Qualität eine eingeschränkte Berichtsqualität aufweisen, wenn wesentliche Informationen zu Randomisierung, Verblindung oder zum Umgang mit fehlenden Daten unzureichend dargestellt sind. Umgekehrt setzt eine valide Bewertung der Studienqualität eine ausreichende Berichtsqualität voraus.

Berichtsqualität

Das CONSORT Statement (Consolidated Statement of Reporting Trials) gibt Autor_innen eine Empfehlung zur Erstellung von Berichten von RCTs in Form einer Checkliste und eines Flussdiagramms. Anhand dieser Orientierungshilfe kann eine umfangreiche und transparente Berichterstattung sichergestellt werden (Schulz et al., 2010).

Studienqualität

Um eine hohe Studienqualität zu gewährleisten, soll in einer klinischen Studie laut Braun et al. (2021) von der Planung bis zur Auswertung und Publikation nach standardisierten Konzepten vorgegangen werden. Dazu zählen ein Votum einer Ethikkommission, ein publiziertes Studienprotokoll, der Eintrag der Studie in einem Studienregister sowie das Einhalten der Grundprinzipien der Guten Klinischen Praxis (GCP).

Von der Studienqualität grenzen die Autor_innen die Validität, die Gültigkeit der Studienergebnisse, ab. Dabei unterscheiden sie die externe Validität, die Generalisierbarkeit bzw. Übertragbarkeit der Studienergebnisse und die interne Validität (Braun et al., 2021).

Interne Validität

Die interne Validität beschreibt, inwieweit dem gemessenen Effekt vertraut werden kann, die Ergebnisse der Studie auf die untersuchte Intervention zurückzuführen sind und das Ergebnis nicht durch Störfaktoren oder methodische Fehler verzerrt wird. Als die wesentlichen Biasformen in Interventionsstudien sehen Braun et al. (2021) den Selection Bias, den Performance Bias, den Detection Bias, den Attrition Bias, den

Information Bias und den Reporting Bias. In untenstehender Tabelle sind die Merkmale der genannten Bias näher beschrieben.

Tabelle 1: Wesentliche Biasformen in Interventionsstudien (Braun et al., 2021)

Biasform	Merkmale
Selection Bias	Systematische Unterschiede in Teilnehmer*innen-Charakteristika zwischen den Studiengruppen.
Performance Bias	Systematische Unterschiede in der Versorgung der Teilnehmer*innen der Interventions- und Vergleichsgruppen, die zustande kommen können, wenn die Teilnehmer*innen oder das an der Verabreichung bzw. Durchführung der Intervention(en) beteiligte Studienpersonal Kenntnis davon haben, welche Teilnehmer*innen welcher Gruppe zugeteilt wurden.
Detection Bias (auch Observer Bias)	Systematische Unterschiede zwischen den Studiengruppen in der Art und Weise, wie die Ergebnisdaten erhoben bzw. die Ergebnisse verifiziert wurden.
Attrition Bias	Systematische Unterschiede zwischen den Studiengruppen in Bezug auf die Teilnehmer*innen, die aus der Studie ausgeschieden sind und denjenigen, die in der Studie (bis Studienende) verbleiben.
Information Bias	Systematische Unterschiede in der Erhebung, Erinnerung, Dokumentation und Handhabung von Informationen in einer Studie, einschließlich des Umgangs mit fehlenden Daten.
Reporting Bias	Beeinflussung der Berichterstattung von Forschungsergebnissen aufgrund der Art und Richtung der Ergebnisse.

Auf die Vermeidung dieser systematischen Fehler muss bei der Planung und Durchführung der Studie und der Auswertung der Ergebnisse geachtet werden (Braun et al., 2021).

2.2 Analyse der Umsetzung der identifizierten Anforderungen

Das folgende Kapitel beschreibt die methodische Vorgehensweise der Literaturrecherche zur Beurteilung der Umsetzung der regulatorischen und qualitativen Anforderungen. Dabei werden die Kriterien zur Berücksichtigung der Publikationen sowie das Vorgehen bei der Literatursuche, der Studiensauswahl, der Datenextraktion und der Beurteilung der berichteten Umsetzung regulatorischer und qualitativer Anforderungen erläutert.

2.2.1 Kriterien für die Berücksichtigung der Publikationen

Die Auswahl der in dieser Arbeit eingeschlossenen Studien erfolgt anhand vorab definierter Kriterien, die sich an der Forschungsfrage orientieren.

Studientyp

Es werden ausschließlich RCTs eingeschlossen. Die Beschränkung auf RCTs erfolgt, da diese bei adäquatem Design, Durchführung, Analyse und Berichterstattung als die zuverlässigsten Belege für die Bewertung von klinischen Interventionen gelten (Hopewell et al., 2025).

Der Publikationszeitraum wird auf die Jahre 2010 bis 2025 festgelegt, um einerseits die Aktualität der Studien zu berücksichtigen und andererseits eine ausreichende Anzahl relevanter Studien zu erfassen.

Es werden ausschließlich englisch- und deutschsprachige Publikationen berücksichtigt.

Um eine vergleichbare regulatorische Ausgangslage sicherzustellen, werden lediglich Artikel, die innerhalb des EU/EWR-Raums durchgeführt wurden, eingeschlossen. Studien aus dem Vereinigten Königreich werden inkludiert, es war bis 2020 Mitglied der EU/des EWR (European Commission, 2020).

Studien aus Israel werden ebenso inkludiert, da sich die Forscher_innen des Landes an vergleichbar hohe Standards halten. Auf Grundlage des im Jahr 2000 in Kraft getretenen Assoziierungsabkommens zwischen der Europäischen Union und Israel kann es im Kontext regulatorischer und forschungsbezogener Fragestellungen als assoziierter Partner im europäischen Forschungsraum berücksichtigt werden (Council of the European Union, 2000).

Population

Eingeschlossen werden ausschließlich Publikationen mit erwachsenen Patient_innen (≥ 18 Jahre) mit einer klinisch diagnostizierten Erkrankung, die einer Off-Label-Indikationen entspricht, bei denen die HBOT im Rahmen eines therapeutischen Behandlungskonzeptes eingesetzt wird.

Studien mit ausschließlich pädiatrischen Populationen oder gemischten Altersgruppen ohne getrennte Auswertung für Erwachsene werden ausgeschlossen. Diese Einschränkung erfolgt, da klinische Prüfungen mit Minderjährigen gemäß der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) zusätzlichen regulatorischen und ethischen Anforderungen unterliegen.

Eingeschlossen werden Studien mit Patient_innen, die an einer klinisch diagnostizierten Erkrankung leiden, welche einer Off-Label-Indikationen für die HBOT entspricht. Als Off-Label-Indikationen gelten laut Mitchell & Bennett (2014) Erkrankungen, bei denen die systematische klinische Anwendung der HBOT bislang nicht durch ausreichende Evidenz hinsichtlich ihres therapeutischen Nutzens gestützt wird.

Studien zu anerkannten Indikationen gemäß den Empfehlungen des European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) werden ausgeschlossen, da für diese Anwendungsgebiete bereits evidenzbasierte Empfehlungen und teilweise Leitlinien vorliegen (Mathieu et al., 2017).

Die aktuellen Empfehlungen des ECHM zu den für die HBOT akzeptierten Indikationen basieren auf den Ergebnissen der zehnten Europäischen Konsensuskonferenz. Die Indikationen werden dabei nach Stärke der Empfehlung (Typ 1-3) und Evidenzgrad klassifiziert. Zu den stark empfohlenen Indikationen (Typ 1) zählen insbesondere akute und potenziell lebensbedrohliche Krankheitsbilder wie Kohlenmonoxidvergiftung, Dekompressionskrankheit und arterielle Gasembolien sowie schwere anaerobe oder gemischte bakterielle Infektionen. Ebenfalls mit hoher Empfehlungsstärke werden ausgewählte traumatische und ischämische Zustände wie offene Frakturen mit Quetschverletzung, kompromittierte Hauttransplantate sowie bestimmte Formen verzögerter Strahlenschäden, insbesondere Osteoradionekrosen des Unterkiefers und hämorrhagische Strahlenzystitis oder -proktitis genannt (Mathieu et al., 2017).

Empfohlene, jedoch schwächer evidenzbasierte Indikationen (Typ 2) umfassen vor allem chronische und multifaktorielle Erkrankungen, darunter diabetische Fußulzera, ischämische Ulzera, refraktäre chronische Osteomyelitis, Femurkopfnekrosen im Frühstadium, Verbrennungen zweiten Grades größeren Ausmaßes sowie weitere

strahleninduzierte Weichteil- und Knochenschäden außerhalb der primär anerkannten Lokalisationen (Mathieu et al., 2017).

Darüber hinaus identifizierte die ECHM (Mathieu et al., 2017) eine Gruppe von optionalen Indikationen (Typ 3), bei denen HBOT nur in ausgewählten Fällen oder im Rahmen individueller Nutzen-Risiko-Abwägungen in Betracht gezogen werden kann. Hierzu zählen unter anderem chronische neurologische Erkrankungen wie traumatische Hirnverletzungen oder chronischer Schlaganfall in hoch selektionierten Patient_innengruppen, bestimmte urologische Erkrankungen wie interstitielle Zystitis sowie seltene internistische und vaskuläre Krankheitsbilder. Die Indikationen werden in Tabelle 2 detailliert aufgelistet.

Tabelle 2: Empfohlene Indikationen ECHM (Mathieu et al., 2017)

Indikation	Empfehlungsgrad (ECHM)
Typ 1	
Kohlenmonoxidvergiftung	Starke Übereinstimmung
Offene Frakturen mit Quetschverletzung	Starke Übereinstimmung
Prävention der Osteoradionekrose nach Zahnextraktion	Starke Übereinstimmung
Osteoradionekrose (Unterkiefer)	Starke Übereinstimmung
Weichteilradionekrosen (z. B. Zystitis, Proktitis)	Starke Übereinstimmung
Dekompressionskrankheit	Starke Übereinstimmung
Gasembolie	Starke Übereinstimmung
Anaerobe oder gemischte bakterielle Infektionen	Starke Übereinstimmung
Hörsturz	Starke Übereinstimmung
Typ 2	
Diabetische Fußläsionen	Starke Übereinstimmung
Femurkopfnnekrosen	Starke Übereinstimmung
Kompromitierte Hauttransplantate und muskulo-kutane Lappen	Starke Übereinstimmung
Zentraler retinaler Arterienverschluss (CRAO)	Starke Übereinstimmung
Quetschverletzungen ohne Fraktur	Übereinstimmung
Osteoradionekrose (andere Knochen als Unterkiefer)	Übereinstimmung
Strahleninduzierte Weichteilläsionen (außer Zystitis und Proktitis)	Übereinstimmung
Chirurgie und Implantation im bestrahlten Gewebe (präventiv)	Übereinstimmung
Ischämische Ulzera	Übereinstimmung
Refraktäre chronische Osteomyelitis	Übereinstimmung
Verbrennungen 2. Grades (> 20 % Körperoberfläche)	Übereinstimmung
Pneumatosis cystoides intestinalis	Übereinstimmung
Neuroblastom, Stadium IV	Übereinstimmung
Typ 3 (hoch selektierte Patient_innen)	
Hirnverletzungen (akutes/chronisches SHT, chronischer Schlaganfall, postanoxische Enzephalopathie)	Übereinstimmung
Strahleninduzierte Läsionen des Larynx	Übereinstimmung
Strahleninduzierte Läsionen des ZNS	Übereinstimmung
Reperfusionssyndrom nach vaskulären Eingriffen	Übereinstimmung
Extremitätenreplantation	Übereinstimmung
Ausgewählte, nicht heilende Wunden sekundär zu systemischen Erkrankungen	Übereinstimmung
Sichelzellerkrankung	Übereinstimmung
Interstitielle Zystitis	Übereinstimmung

Intervention

Berücksichtigt werden ausschließlich Studien, in denen eine hyperbare Sauerstofftherapie mit 100 % Sauerstoff bei einem Umgebungsdruck von $\geq 1,4$ ATA in einer dafür vorgesehenen Druckkammer durchgeführt wurde. Diese Definition orientiert sich an den Empfehlungen und der klinischen Praxis der hyperbaren Medizin, entsprechend der ECHM (Mathieu et al., 2017).

Studien zur milden hyperbaren Sauerstofftherapie oder zur Anwendung mit geringem Behandlungsdruck werden ausgeschlossen. Diese Interventionen arbeiten in der Regel mit Drücken $\leq 1,4$ ATA und/oder niedrigeren Sauerstoffkonzentrationen unterhalb der definierten HBOT-Standards, wodurch ihre Wirkung nicht mit der hyperbaren Sauerstofftherapie vergleichbar ist (ECHM & EUBS, 2022).

Es werden ausschließlich Studien berücksichtigt, in denen die HBOT im Sinne einer Behandlung verwendet wird. Ausgeschlossen werden Studien, in denen die HBOT ausschließlich präventiv angewendet oder bei denen primär der Einfluss der HBOT auf einzelne physiologische oder klinische Parameter untersucht wird.

Comparison

Es werden keine verpflichtende Vergleichsintervention definiert, da der Fokus der Arbeit nicht auf der vergleichenden Bewertung klinischer Wirksamkeitsendpunkte, sondern auf der Analyse qualitativer und regulatorischer Aspekte liegt.

Outcome

Als Outcome wird die Umsetzung regulatorischer und qualitativer Anforderungen definiert.

Die Umsetzung der regulatorischen Anforderungen wird anhand der gefundenen Gesetzestexte und Leitlinien geprüft.

Als qualitative Anforderungen werden in der Literatur die Qualität der Berichterstattung, die Studienqualität und die interne Validität festgelegt.

Zur Beurteilung der vollständigen Berichterstattung wird das CONSORT-Statement 2010 herangezogen, die Studienqualität wird anhand der berichteten geforderten Informationen und die interne Validität anhand des Cochrane-Tools zur Bewertung des

Biasrisikos von randomisierten Studien (RoB 2) beurteilt. Die dafür verwendeten Assessments sowie die Beurteilung anhand dieser Bewertungstools werden im Abschnitt 2.2.4 „Beurteilung der Umsetzung der Anforderungen“ beschrieben.

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Studientyp	RCT	Sekundärliteratur, präklinische Studien, deskriptive Studien, nicht-randomisierte Interventions-, Beobachtungsstudien, Fallberichte/Fallserien
Population	Patient_innen ≥ 18 Jahre, klinisch diagnostizierte Erkrankung entsprechend einer Off-Label-Indikation	Personen < 18 Jahre, gemischte Altersgruppen ohne getrennte Auswertung für Erwachsene, Indikation mit HBOT-Empfehlung gemäß ECHM
Intervention	HBOT mit 100% Sauerstoff in einer Druckkammer bei $\geq 1,4$ ATA, therapeutischer Einsatz	Geringer Behandlungsdruck / milde hyperbare Sauerstofftherapie, präventive Anwendung, Untersuchung spezifischer physiologischer/klinischer Parameter ohne therapeutischen Behandlungsansatz
Sprache	Deutsch oder Englisch	Andere Sprachen als Deutsch oder Englisch
Durchführungsort	EU/EWR, Vereinigtes Königreich oder Israel	außerhalb von EU/EWR, Vereinigtem Königreich oder Israel
Publikations-zeitraum	Publikationsdatum 2010 bis 2025	Publikationsdatum vor 2010 oder nach 2025

2.2.2 Literaturrecherche

Zur Identifikation relevanter klinischer Studien wird eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur in den Datenbanken PubMed und EMBASE durchgeführt.

Die Suchstrategie orientiert sich an den vorab definierten Kriterien entsprechend dem PICO-Schema und wird im Rahmen einer Vorrecherche themenrelevanter Publikationen entwickelt. Die identifizierten Suchbegriffe werden mithilfe der Bool'schen Operatoren AND und OR kombiniert. Die vollständige Suchstrategie, einschließlich der verwendeten Suchbegriffe und der Datenbanken ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Suchstrategie

Datenbank	Suchstrategie und Filter
PubMed	Hyperbaric Oxygenation[Mesh] OR "Hyperbaric oxygen therap*"[tw] OR "hyperbaric oxygen treatment"[tw] OR "Hyperbaric oxygen*"[tw]; Filter: Randomized Controlled Trial, Humans, Deutsch/Englisch, Publikationszeitraum 2010-2025
Embase	("hyperbaric oxygenation":ab,ti OR "hyperbaric oxygen therap*":ab,ti OR "hyperbaric oxygen treatment":ab,ti) AND "hyperbaric oxygen":ab,ti AND "randomized controlled trial":ab,ti AND [2010-2025]/py

Der Studienauswahlprozess erfolgt in mehreren Stufen. Die relevanten Publikationen werden anhand der definierten Kriterien zur Berücksichtigung der Publikationen ausgewählt. Nach Abschluss der systematischen Literatursuche werden alle identifizierten Publikationen zunächst in der Literaturverwaltungssoftware Zotero zusammengeführt und Duplikate entfernt.

Im nächsten Schritt, dem Screening, werden die Studien anhand der Titel und der vorhandenen Abstracts auf ihren Bezug zur Forschungsfrage geprüft und irrelevante Publikationen ausgeschlossen. Im Anschluss werden die potenziell relevanten Studien im Volltext gelesen und entsprechend den definierten Kriterien selektiert.

Die Recherche wird umfassend dokumentiert und der gesamte Auswahlprozess der Suchergebnisse wird im PRISMA-Flussdiagramm (Page et al., 2021) als Abbildung bei den Ergebnissen dargestellt.

2.2.3 Datenextraktion

Die relevanten Daten der einbezogenen Artikel werden systematisch extrahiert und für jede Studie anhand eines Datenblattes dokumentiert, um eine einheitliche, systematische und nachvollziehbare Analyse sicherzustellen. Die Struktur der standardisierten Datenblätter wurde, angelehnt an das CONSORT-Statement 2010 (Schulz et al., 2010), vor Beginn der Auswertung festgelegt.

Aus den einbezogenen Artikeln werden Studienmerkmale, wie Autor_innen und Veröffentlichungsjahr, sowie weitere für diese Arbeit relevante Informationen zu Studiencharakteristika, Methodik und Qualität erfasst und dargestellt. Die

Datenextraktion erfolgte konsistent für alle eingeschlossenen Studien. Unklare oder unvollständig berichtete Angaben werden entsprechend auf dem Datenblatt dokumentiert. Die Datenblätter finden sich im Anhang.

2.2.4 Beurteilung der Umsetzung der Anforderungen

In der vorliegenden Arbeit wird die Umsetzung der qualitativen Anforderungen durch die Prüfung der Berichtsqualität, der Studienqualität und der internen Validität beurteilt. Die Beurteilung der Berichterstattung erfolgt anhand des CONSORT-Statements 2010 (Schulz et al., 2010), die interne Validität wird mithilfe des Cochrane Tools zur Bewertung des Biasrisikos von randomisierten Studien ("The Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials", RoB Tool) in der 2019 (Braun et al., 2021) publizierte Version (RoB 2) beurteilt. Die Studienqualität wird anhand der Berichterstattung der geforderten Informationen beurteilt.

Die verwendeten Assessments werden im Folgenden erläutert.

CONSORT-Statement

Das CONSORT-Statement (Consolidated Statement of Reporting Trials) gibt Autor_innen eine Empfehlung zur Erstellung von Berichten von RCTs in Form einer Checkliste und eines Flussdiagramms. Anhand dieser Orientierungshilfe kann eine umfangreiche und transparente Berichterstattung sichergestellt werden. Es ermöglicht auch Lesenden und Gutachter_innen die kritische Beurteilung des Studienberichts (Schulz et al., 2010).

Das CONSORT-Statement wurde seit 1996 regelmäßig überarbeitet, die neueste Version der Leitlinie wurde 2025 publiziert (Hopewell et al., 2025). Zur Beurteilung innerhalb der vorliegenden Arbeit wird die Version aus dem Jahre 2010 herangezogen, da die neueste Leitlinie von 2025 erst nach der Publizierung der hier eingeschlossenen Studien veröffentlicht wurde.

Die standardisierte Checkliste der Leitlinie umfasst 25 Punkte, die die zentralen Aspekte der Studienberichterstattung abdeckt. Die zentralen Aspekte betreffen die Informationen zu Titel und Zusammenfassung, Hintergrund und Ziele der Studie, zur Methodik, der Randomisierung, den Berichten zu den Ergebnissen sowie zur Diskussion und weitere andere Informationen. Ergänzend beinhaltet die Liste ein Flussdiagramm, das den

Verlauf der Studienteilnehmer_innen durch die einzelnen Phasen der Studie strukturiert darstellt (Schulz et al., 2010).

Anhand dieser Checkliste wird im Rahmen dieser Arbeit geprüft, inwieweit die 25 Aspekte, die in den Publikationen enthalten sein sollten, vollständig (✓), teilweise (∼) oder nicht (-) berichtet und dementsprechend im Datenblatt dokumentiert werden.

In einer Tabelle wird die Beurteilung aller eingeschlossenen Studien zusammenfassend dargestellt.

Cochrane-Tool zur Bewertung des Biasrisikos von RCTs (RoB 2)

RoB 2 ist ein standardisiertes Instrument zur systematischen Beurteilung des Verzerrungsrisikos in RCTs und dient der Einschätzung der internen Validität von Studienergebnissen (Braun et al., 2021).

RoB 2 adressiert fünf zentrale Domänen potenzieller Verzerrung: den Randomisierungsprozess, Abweichungen von der vorgesehenen Intervention, fehlende Ergebnisdaten, die Messung der Endpunkte sowie die Selektion der berichteten Ergebnisse. Diese Biasdomäne beziehen sich auf Aspekte der Durchführung der Studien, die klassischen Bezeichnungen der Biasformen finden sich in diesem Assessment nicht wieder, lassen sich jedoch den Biasdomänen zuordnen (Braun et al., 2021).

Die domänenbasierte Bewertung ermöglicht die Identifikation potenzieller methodischer Schwächen einzelner Studien und trägt dazu bei, die Aussagekraft und Verlässlichkeit der zusammengefassten Erkenntnisse einzuordnen (Sterne et al., 2019).

Die Bewertung des Verzerrungsrisikos erfolgt in Bezug auf einzelne Ergebnisse, die vor Beginn der Biasbewertung für jede eingeschlossene Studie festgelegt werden (Braun et al., 2021).

Wenn ein primärer Endpunkt eindeutig definiert ist, wird dieser für die Bewertung herangezogen. In Fällen, in denen kein klar deklarerter primärer Endpunkt vorliegt, wird jenes Ergebnis bewertet, das im Abstract als wichtigster Endpunkt definiert wird. Falls von keinem einzelnen Endpunkt im Abstract berichtet ist, wird ein patientenrelevanter Endpunkt, möglicherweise diagnosespezifisch zur Beurteilung, herangezogen. Diese

Vorabspezifizierung erfolgt, um eine selektive Ergebnisbewertung zu vermeiden und die Transparenz der Beurteilung sicherzustellen.

Für jede Domäne erfolgt die Bewertung anhand standardisierter Signalfragen, auf deren Basis ein Urteil über das Verzerrungsrisiko („niedriges Risiko“, „einige Bedenken“ oder „hohes Risiko“) gefällt wird. Die Begründung für das Urteil wird jeweils in Stichworten auf dem zugehörigen Datenblatt dokumentiert.

Aus den domänenspezifischen Urteilen wird anschließend entsprechend den Empfehlungen der Cochrane Collaboration (Braun et al., 2021) ein Gesamturteil zum Verzerrungsrisiko des begutachteten Studienergebnisses abgeleitet. Wird für eine einzelne Domäne ein bestimmtes Verzerrungsrisiko festgestellt, entspricht das Gesamtergebnis mindestens diesem Risikoniveau. Ein Gesamturteil zum Biasrisiko mit „einigen Bedenken“ wird vergeben, wenn mindestens eine Domäne mit „einigen Bedenken“, jedoch bei keiner Domäne das Biasrisiko mit „hoch“ eingestuft wurde. Mit „hohem Biasrisiko“ beurteilt werden die Ergebnisse, wenn mindestens eine Domäne mit „hohem Biasrisiko“ oder mehrere Domänen mit „einigen Bedenken“ eingeschätzt werden. Ein niedriges Biasrisiko ist nur gerechtfertigt, wenn alle Domäne mit einem niedrigen Biasrisiko eingeschätzt werden.

Nach der Beurteilung der einzelnen Studien werden die Gesamtergebnisse aller ausgewählten Publikationen im Ergebnisteil beschrieben und tabellarisch dargestellt. Im Diskussionsteil werden diese anschließend vergleichend analysiert und diskutiert.

3 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden zu Beginn die Ergebnisse der Recherche zu den Anforderungen an klinische Studien in Bezug auf Durchführung und Berichterstattung dargestellt. Im zweiten Teil werden die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche und die Umsetzung der regulatorischen und qualitativen Anforderungen dargestellt.

3.1 Identifizierte regulatorische und qualitative Anforderungen

Aus der Literatur klar ableitbar sind die qualitativen Anforderungen an klinische Studien. Sie umfassen die Berichtsqualität, die Studienqualität und die Gewährleistung der internen Validität und sind in Kapitel 2.1 beschrieben. Diese Anforderungen gelten auch für klinische Studien zur HBOT.

Die Auswertung der identifizierten regulatorischen Dokumente, Leitlinien und fachgesellschaftlichen Empfehlungen zeigt, dass klinische Studien zur HBOT im EU/EWR-Raum einem komplexen, mehrschichtigen regulatorischen Rahmen unterliegen. Da für diese Form der Therapie keine spezifische, eigenständige europäische Regulierung existiert, müssen sich Studien zur HBOT in bestehende regulatorische Systeme integrieren, die primär für Arzneimittelprüfungen und Medizinprodukte konzipiert wurden. Darüber hinaus gilt es, technische und sicherheitsrelevante Anforderungen sowie ethische und wissenschaftliche Standards zu berücksichtigen.

Vor diesem Hintergrund wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit relevante europäische regulatorische Anforderungen sowie ergänzende Leitlinien und Normen systematisch identifiziert. Die Ergebnisse dieser Recherche werden im Folgenden dargestellt.

Im Zuge einer gezielten Recherche im Portal der European Medicines Agency (EMA) wurde am 3. Jänner 2026 unter dem Menüpunkt „Human regulatory“ (Sektion: Research and Development/Clinical Trials) die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Clinical Trials Regulation, CTR) über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln als zentrale Rechtsgrundlage identifiziert.

Ergänzend dazu erfolgte am 13. April 2026 eine Recherche zu Empfehlungen und Standards europäischer Fachgesellschaften der hyperbaren Medizin. Dabei wurden insbesondere die Internetauftritte des European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) sowie der European Undersea and Baromedical Society (EUBS) durchsucht. Im Rahmen dieser Recherche konnten wesentliche Dokumente identifiziert werden, welche die regulatorischen Anforderungen auf praktischer Ebene konkretisieren. Dazu gehören insbesondere die Sicherheitsstandards für den Betrieb von Mehrplatzdruckkammern (ECHM, 2024), welche die technischen Sicherheitsaspekte adressieren. Weiters wurde mit dem Dokument „A European Code of Good Practice for Hyperbaric Oxygen Therapy“ eine zentrale Anleitung zur klinischen Durchführung der HBOT identifiziert (Kot et al., 2023). Schließlich wurden die Ausbildungsstandards für das ärztliche Personal (ECHM & EDTC, 2011) sowie für das Pflegepersonal und technische Mitarbeitende in der Druckkammer (EBAss & ECHM, 2008) herangezogen, die die notwendigen Qualifikationsprofile für das Personal definieren.

Zur näheren Untersuchung der regulatorischen Vorgaben wurden die in der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) referenzierten Rechtsakte weiterverfolgt und analysiert. Dazu zählen die Richtlinie 2001/83/EG (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2001) zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel sowie die Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Letztere ist für die HBOT-Studien jedoch von untergeordneter praktischer Relevanz, da sie primär das zentralisierte Zulassungsverfahren für innovative Wirkstoffe durch die EMA regelt. Da medizinischer Sauerstoff ein bereits etabliertes und in der Regel national zugelassenes Arzneimittel darstellt, bildet laut Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) die Richtlinie 2001/83/EG (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2001) den entscheidenden regulatorischen Rahmen für dessen Einstufung und Qualitätssicherung.

Im Kontext der HBOT wurde darüber hinaus festgestellt, dass klinische Studien sowohl arzneimittelrechtliche und medizinproduktrechtlichen Vorgaben entsprechen müssen. Dies ergibt sich daraus, dass medizinischer Sauerstoff als Arzneimittel eingestuft wird,

während die Druckkammer als Medizinprodukt nach Verordnung (EU) 2017/745 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2017) klassifiziert wird.

Gemäß der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) ist zudem eine detaillierte Liste aller eingesetzten Medizinprodukte (z. B. die Druckkammer) einschließlich ihrer CE-Kennzeichnung zu erstellen, um die Sicherheit während der Studiendauer zu gewährleisten.

Die identifizierten Anforderungen lassen sich in mehrere thematische Bereiche gliedern, die im Folgenden strukturiert dargestellt werden:

Zentrale regulatorische Grundlage

Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) stellt die primäre Rechtsgrundlage für die Genehmigung, Durchführung und Überwachung klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln innerhalb der Europäischen Union dar. Zentrales Ziel dieser Verordnung ist es, den Schutz der Rechte, der Sicherheit und des Wohlergehens der Studienteilnehmenden sicherzustellen sowie die Qualität und Glaubwürdigkeit der im Rahmen der klinischen Prüfung erhobenen Daten zu gewährleisten.

Die Verordnung hat die zuvor geltende Richtlinie 2001/20/EG (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2001) ersetzt und damit eine umfassende Harmonisierung der Verfahren bewirkt. Ein zentrales Element dieser Neuerung stellt das Clinical Trials Information System (CTIS) dar, über das seit dem 31. Januar 2022 alle neuen klinischen Prüfungen eingereicht werden müssen. Dieses System ermöglicht eine zentrale Antragstellung für mehrere Mitgliedstaaten, unterstützt die koordinierte Bewertung durch nationale Behörden sowie unabhängige Ethikkommissionen und erhöht die Transparenz durch öffentlich zugängliche Informationen (Raffauf-Seufert & Grass, 2023).

Der Geltungsbereich der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) umfasst alle in der Europäischen Union durchgeführten klinischen Prüfungen. Sie regelt detailliert das Verfahren zur Genehmigung, einschließlich wesentlicher Änderungen am Studienprotokoll, sowie die Anforderungen an das einzureichende Antragsdossier. In diesem Zusammenhang wurde festgestellt,

dass bei Studien, die im Rahmen einer Zulassung von Humanarzneimitteln berücksichtigt werden sollen, zwingend die Einhaltung der Anforderungen gemäß Anhang I der Richtlinie 2001/83/EG (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2001) sicherzustellen ist.

Nach den Vorgaben der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) ergeben sich für die praktische Durchführung einer HBOT-Studie weitreichende operative Anforderungen. Dazu gehören unter anderem strikte Regelungen zur Sicherheitsberichterstattung, die eine lückenlose Meldung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Serious Adverse Events, SAE) vorschreiben. Darüber hinaus unterliegt die gesamte Studie einer kontinuierlichen Überwachung durch den Sponsor, um die Konformität mit dem Prüfplan jederzeit zu gewährleisten. Ein kritischer Faktor ist hierbei die Qualifikation und Schulung des beteiligten Personals, was im Falle der HBOT sowohl die medizinische Leitung als auch das technische Personal der Druckkammer betrifft. Zudem definiert die Verordnung klare Rollen und Verantwortlichkeiten zwischen Sponsor und Prüfer und setzt spezifische Standards für die Herstellung, Einfuhr und Kennzeichnung von Prüfpräparaten sowie Hilfspräparaten voraus.

Ergänzend wurde festgestellt, dass in der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) selbst auf grundlegende ethische und wissenschaftliche Standards Bezug genommen wird. So wird in den Erwägungsgründen 30, 43 und 80 auf die international anerkannte Leitlinie der Guten Klinischen Praxis (GCP) verwiesen. Diese basiert auf den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes, die als zentraler Referenzrahmen für die Forschung am Menschen dient. Ein besonderer Fokus liegt auf dem Schutz der Prüfungsteilnehmenden. Maßgeblich sind hierbei die Einwilligung nach Aufklärung sowie eine kontinuierliche Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Die aktuelle Version der internationalen Leitlinien zur Guten Klinischen Praxis, die ICH E6(R3), ist mit 23. Juli 2025 in Kraft getreten.

Die Einhaltung der GCP-Leitlinien stellt zudem sicher, dass die im Rahmen einer HBOT-Studie erhobenen Daten glaubwürdig sind und die Rechte der Probanden gewahrt bleiben. Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der

Europäischen Union, 2014) überführt diese internationalen Standards in verbindliches europäisches Recht, wodurch die Ergebnisse einer Studie im gesamten EU/EWR-Raum anerkannt werden können.

Zusätzlich berücksichtigt die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) moderne Anforderungen an den Datenschutz. Gemäß Artikel 93 müssen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten die Vorgaben der europäischen Datenschutzvorschriften angewendet werden. Dabei wird in der Verordnung im Rahmen der Durchführung auf die Richtlinie 95/46/EG Bezug genommen, welche inzwischen durch die Verordnung (EU) 2016/679 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2016) ersetzt wurde. Dies stellt sicher, dass die Erhebung und Verarbeitung personenbezogener Daten im Rahmen der klinischen Prüfung unter Wahrung der Privatsphäre und nach höchsten Sicherheitsstandards erfolgt.

Zusammenfassend bildet die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) somit nicht nur den administrativen, sondern vor allem den qualitativen Rahmen, der ethisches Handeln, wissenschaftliche Exzellenz und den Schutz der Privatsphäre in der HBOT-Forschung untrennbar miteinander verbindet.

Arzneimittelrechtliche Anforderungen

Neben den studienrechtlichen Vorgaben der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 unterliegt die HBOT-Forschung zusätzlich arzneimittelrechtlichen Anforderungen. Da medizinischer Sauerstoff zur Heilung oder Verhütung von Krankheiten eingesetzt wird, fällt er gemäß der Richtlinie 2001/83/EG unter die Definition eines Arzneimittels. Klinische Prüfungen zur HBOT müssen daher die entsprechenden Vorgaben des europäischen Arzneimittelrechts erfüllen.

Als zentrale Rechtsgrundlage wurde hierfür die Richtlinie 2001/83/EG (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2001) zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel identifiziert. Diese Richtlinie vereinheitlicht die grundlegenden Vorschriften für die Zulassung, Herstellung,

Kennzeichnung sowie die Qualität und Überwachung von Arzneimitteln innerhalb der Europäischen Union sowie deren Mitgliedsstaaten und stellt sicher, dass der eingesetzte Sauerstoff unabhängig vom Studienstandort identischen Sicherheitsstandards entspricht.

Darüber hinaus wurde die Europäische Pharmakopöe (Pharmacopoeia Europaea) als maßgeblicher Standard für die Beschaffenheit und Qualität von Arzneimitteln identifiziert. Sie definiert verbindliche Anforderungen an die Zusammensetzung, Reinheit und Prüfung von Wirkstoffen. Für die HBOT-Forschung ist dies von besonderer Bedeutung, da die Pharmakopöe spezifische Monografien für medizinischen Sauerstoff bereithält, welche die chemische Reinheit und die Abwesenheit von Verunreinigungen (z. B. Kohlenmonoxid oder Feuchtigkeit) garantieren (Kot et al., 2023).

Im Kontext klinischer Studien leitet sich daraus die Notwendigkeit ab, dass die Herstellung, Prüfung und Anwendung des Sauerstoffs, insbesondere, wenn dieser als Prüfpräparat eingestuft wird, den höchsten arzneimittelrechtlichen Qualitätsanforderungen entsprechen muss (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2001).

Die Klassifizierung als Prüfpräparat (Investigational Medicinal Product, IMP) ist dabei maßgeblich vom Studiendesign abhängig. Wird die spezifische therapeutische Wirkung oder Sicherheit des Sauerstoffs unter hyperbaren Bedingungen untersucht, ist dieser als Prüfpräparat zu qualifizieren. Dies ist vor allem bei Studien von Relevanz, die neue, bislang nicht evidenzbasierte Indikationen explorieren oder eine formale Zulassungserweiterung anstreben. Dient er hingegen als Begleittherapie innerhalb einer zugelassenen Indikation und entspricht die Anwendung der klinischen Praxis, kann er als Hilfspräparat (Auxiliary Medicinal Product, AxMP) eingestuft werden (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014).

Handelt es sich um ein IMP, impliziert dies gemäß Artikel 63 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) die Einhaltung der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP). In einer HBOT-Studie müssen somit die gesamte Lieferkette und die Abfüllprozesse so

dokumentiert sein, dass eine lückenlose Rückverfolgbarkeit und die chemische Integrität des Gases jederzeit nachgewiesen werden können.

Zudem wurde festgestellt, dass die Kennzeichnung des Sauerstoffs im Studienkontext über die Anforderungen des regulären Marktzugangs hinausgehen kann. Sofern der Sauerstoff als Prüfpräparat fungiert, sind zusätzliche Kennzeichnungselemente gemäß Artikel 66 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) erforderlich, um Verwechslungen auszuschließen und die Sicherheit der Prüfungsteilnehmenden zu gewährleisten. Damit stellt das Arzneimittelrecht sicher, dass die therapeutische Wirkung des Sauerstoffs unter hyperbaren Bedingungen auf einer wissenschaftlich validen und stofflich reinen Basis evaluiert wird.

Medizinproduktrechtliche Anforderungen

Im Rahmen der Analyse wurden zudem regulatorische Anforderungen im Bereich der Medizinprodukte identifiziert, die insbesondere im Kontext der hyperbaren Sauerstofftherapie von Bedeutung sind. Diese Notwendigkeit ergibt sich daraus, dass die therapeutische Wirkung des Sauerstoffs untrennbar mit der technischen Leistung der Druckkammer sowie zugehörigen Überwachungssystemen verbunden ist.

Als zentrale rechtliche Grundlage wurde hierfür die Verordnung (EU) 2017/745 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2017) über Medizinprodukte (Medical Device Regulation, MDR) identifiziert. Diese legt umfassende Anforderungen an die Sicherheit, Leistungsfähigkeit, Klassifizierung sowie die Konformitätsbewertung von Medizinprodukten fest und ist somit für die Bewertung der im Studienkontext eingesetzten Geräte von zentraler Bedeutung.

Im Zusammenhang mit der Risikoeinstufung wurde festgestellt, dass Druckkammern in der Regel als Medizinprodukte der Klasse IIb gemäß den Klassifizierungsregeln der Verordnung (EU) 2017/745 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2017) eingestuft werden. Diese Einordnung als aktives therapeutisches Produkt mit erheblichem Gefährdungspotenzial zieht erhöhte Anforderungen an die Konformitätsbewertung nach sich. Dies beinhaltet zwingend die Einbindungen einer benannten Stelle sowie die kontinuierliche Durchführung klinischer Bewertungen des

Herstellers, um die Sicherheit und Leistungsfähigkeit des Produkts über den gesamten Lebenszyklus nachzuweisen.

Eine weitere wesentliche Voraussetzung für die Anwendung von Medizinprodukten innerhalb der Europäischen Union ist die CE-Kennzeichnung, welche offiziell bestätigt, dass die Druckkammer alle geltenden regulatorischen Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2017) erfüllt.

Technische und sicherheitsrelevante Anforderungen

Ergänzend zu den Vorgaben des Medizinprodukterechts wurden technische Richtlinien und Normen identifiziert, die primär die Sicherheit der physikalischen Umgebung adressieren. Als grundlegendes technisches Regelwerk wurde die Druckgeräte Richtlinie 2014/68/EU (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) identifiziert, welche die wesentlichen Sicherheitsanforderungen an das Design und die Herstellung von Druckgeräten festlegt. Da eine Druckkammer rechtlich als Druckbehälter eingestuft wird, bildet diese Richtlinie die Basis für die mechanische Integrität der Anlage.

Für die konkrete klinische Anwendung wurden zudem mehrere harmonisierte europäische Normen ermittelt, die den aktuellen Stand der Technik definieren.

Von zentraler Bedeutung ist hierbei die EN 14931 für Mehrpersonen-Druckkammern sowie die DIN 13256 für Einzelpersonen-Druckkammern, welche sicherheitsrelevante und funktionale Vorgaben für den Betrieb definieren. In diesem Zusammenhang sind insbesondere die spezifischen Anforderungen an Brandschutzmaßnahmen und integrierte Feuerlöschsysteme hervorzuheben, die in der EN 14931 festgelegt sind, da die brandfördernde Wirkung von Sauerstoff unter Überdruck ein kritisches Risiko darstellt (Kot et al., 2023).

Darüber hinaus sollte die technische Ausstattung, insbesondere die medizinischen Geräte innerhalb der Druckkammer, den Empfehlungen der Anlage B der EN 14931 entsprechen. Sonstige Ausrüstungsgegenstände, die keine Medizinprodukte darstellen, müssen nachweislich ein geeignetes Design aufweisen und für den Einsatz in einer hyperbaren Umgebung bis zum maximalen Betriebsdruck ausgelegt sein, um Implosionen oder schädliche Gasemissionen zu vermeiden (Kot et al., 2023).

Die systematische Identifikation dieser technischen Gefahren erfolgt dabei gemäß der EN ISO 14971, die das Risikomanagement für Medizinprodukte regelt und sicherstellt, dass technische Risiken auf ein akzeptables Maß reduziert werden (Kot et al., 2023).

Im Hinblick auf die Qualität der verwendeten Gase wurde festgestellt, dass die zum Druckaufbau verwendete Kompressionsluft den Anforderungen der EN 12021 entsprechen muss. Zusätzlich beschreiben Kot et al. (2023), dass, sofern keine spezifischen Normen vorliegen, andere verwendete Atemgase zumindest den Sicherheitsanforderungen für Berufstaucher_innen entsprechen müssen. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass auch die verfügbare Gasmenge den Anforderungen der EN 14931 entsprechen muss, um einen sicheren Betrieb der Druckkammer für den gesamten Behandlungsverlauf zu gewährleisten (Kot et al., 2023).

Abschließend wird festgestellt, dass im Kontext der Anwendung hyperbarer Druckkammern auch allgemeine arbeitsschutzrechtliche Anforderungen zu berücksichtigen sind, wie sie beispielsweise in der Richtlinie 89/391/EWG zur Sicherheit und Gesundheit von Arbeitnehmenden festgelegt sind (Kot et al., 2023).

Fachspezifische Leitlinien zur HBOT

Im Rahmen der Analyse wurden zudem spezifische fachliche Empfehlungen und Leitlinien zur hyperbaren Sauerstofftherapie ermittelt, die durch das ECHM veröffentlicht werden. Diese Dokumente basieren maßgeblich auf den Ergebnissen der sogenannten ECHM Consensus Conferences. Sie stellen eine zentrale Grundlage für evidenzbasierte Empfehlungen in der hyperbaren Medizin dar und dienen der Harmonisierung der klinischen Praxis in Europa. Die entsprechenden Leitlinien sind über die offizielle Website des ECHM zugänglich und umfassen verschiedene thematische Bereiche.

Inhaltlich wurden insbesondere die Sicherheitsstandards für den Betrieb von Mehrpersonen-Druckkammern in „ECHM Recommendations for Safety in Multiplace Medical Hyperbaric Chambers“ präzisiert. Diese Empfehlungen adressieren kritische Sicherheitsaspekte wie die Kooperation mit externen Rettungsdiensten, Brandschutzübungen sowie die Kennzeichnung von Sicherheitsregeln für Personal und Patient_innen (ECHM, 2024).

Ergänzend wurde mit dem Dokument „A European Code of Good Practice for Hyperbaric Oxygen Therapy“ ein umfassender Praxisleitfaden zur Durchführung der hyperbarer Sauerstofftherapie identifiziert. Dieser dient als zentraler Orientierungsrahmen für die klinische Durchführung der HBOT und beschreibt Mindestanforderungen für den Betrieb medizinischer Zentren, um eine einheitliche Qualität der Patientenversorgung im EU-Raum sicherzustellen (Kot et al., 2023).

Ein weiterer wesentlicher Bereich der fachspezifischen Regulierung betrifft die Ausbildung und Qualifikation des Personals, da die Sicherheit einer klinischen Studie untrennbar mit der Kompetenz des involvierten Teams verknüpft ist. Hierzu wurden die Ausbildungs- und Trainingsstandards für das ärztliche Personal (ECHM & EDTC, 2011) sowie des Pflegepersonals und der technischen Mitarbeitenden, die die Druckkammer bedienen (EBAss & ECHM, 2008), eruiert.

Diese Standards definieren präzise Qualifikationsprofile für verschiedene Rollen, von der medizinischen Leitung bis zum Druckkammerpersonal, das die technische Verantwortung übernimmt. Diese Vorgaben stellen sicher, dass das Personal nicht nur über medizinisches Fachwissen verfügt, sondern auch die notwendigen technischen Fertigkeiten zur Handhabung der Druckkammer sowie zum Krisenmanagement in hyperbarer Umgebung besitzt. Damit vervollständigen diese fachspezifischen Leitlinien den regulatorischen Rahmen, indem sie die gesetzlichen Anforderungen der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) und der Verordnung (EU) 2017/745 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2017) um praxisnahe Qualitäts- und Ausbildungskriterien ergänzen.

Zusammenfassend verdeutlichen die Ergebnisse, dass die Durchführung klinischer Studien im Bereich der hyperbaren Sauerstofftherapie durch ein komplexes und interdisziplinäres regulatorisches Zusammenspiel geprägt ist, in dem studien-, arzneimittel- und medizinproduktrechtliche sowie technische und sicherheitsrelevante Anforderungen ineinandergreifen und durch europäische Rechtsvorschriften sowie fachliche Leitlinien strukturiert werden.

3.2 Analyse der Umsetzung der identifizierten Anforderungen

Um die Umsetzung der Anforderungen an klinische Studien zu prüfen, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. In diesem Kapitel werden die Ergebnisse dieser Recherche dargestellt. Zunächst wird der Auswahlprozess der Studien beschrieben, anschließend werden die Charakteristika der eingeschlossenen Studien sowie die Ergebnisse der Datenextraktion und die Analyse der Umsetzung der regulatorischen und qualitativen Anforderungen präsentiert.

3.2.1 Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wurde am 14. Oktober und am 20. Dezember in den Datenbanken PubMed und EMBASE durchgeführt und ergab insgesamt 307 Treffer. Das Literaturrechercheprotokoll findet sich im Anhang.

Nach Entfernung von Duplikaten verbleiben 271 Studien, die im Rahmen des Titel- und Abstract-Screenings überprüft wurden. In diesem Schritt wurden 208 Studien ausgeschlossen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten.

Die verbleibenden 63 Dokumente wurden einer Volltextanalyse unterzogen. Nach der detaillierten Prüfung der Volltexte wurden 46 Studien ausgeschlossen, da der Durchführungsort, die Indikation oder das Studiendesign nicht den Vorgaben entsprachen. Eine Publikation war nicht erhältlich und somit verbleibenden 16 Publikationen, die in die Analyse einbezogen wurden. Der Auswahlprozess ist im PRISMA-Flussdiagramm, Abbildung 1, dargestellt.

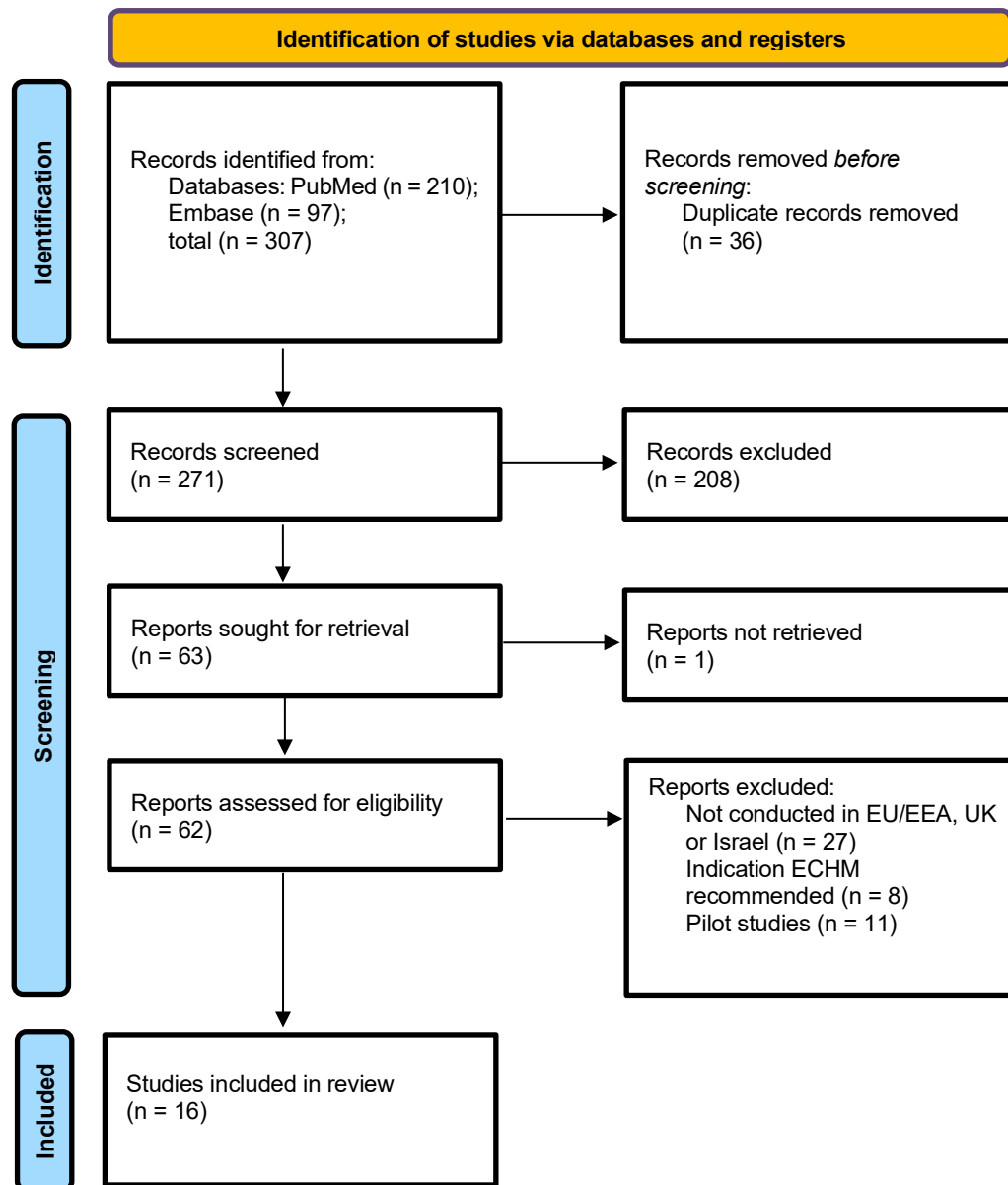


Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm (Page et al., 2021)

Datenextraktion

Die eingeschlossenen 16 Studien weisen mehrere gemeinsame Merkmale auf. Bei all diesen Studien handelt es sich um randomisierte kontrollierte Studien. Die Studien wurden im Zeitraum zwischen 2010 und 2025 in den Sprachen Deutsch oder Englisch veröffentlicht. Sechs Studien wurden in der EU durchgeführt, davon drei Studien in Schweden und jeweils eine Studie in Rumänien, Belgien und Italien. Acht Studien stammen aus Israel und zwei Studien aus dem Vereinigten Königreich. In allen Studien wurden ausschließlich erwachsene Patient_innen (≥ 18 Jahre) eingeschlossen.

Voraussetzung für die Studienteilnahme war das Vorliegen einer klinisch diagnostizierten Erkrankung, die einer Off-Label-Indikation entspricht. Die untersuchte Intervention bestand in der Anwendung der HBOT, welche im Rahmen eines therapeutischen Behandlungskonzeptes eingesetzt wurde. Die Therapie erfolgte in einer Druckkammer, in der der Luftdruck mindestens auf das 1,4-Fache des normalen Luftdrucks auf Meereshöhe erhöht wurde.

Die zentralen Charakteristika der eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 5 dargestellt und enthalten Informationen zu den Autor_innen, Publikationsjahr, Land, Intervention und Kontrolle, zur Indikation bzw. Population, der Anzahl der Teilnehmer_innen sowie der primären Endpunkte.

Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Autor_in, Publikation s-jahr	Land	Intervention HBOT	Kontrolle	Indikation/ Population	Anzahl der Teilnehmer _innen	Primärer Endpunkt
Ablin et al., 2023	Israel	60x TS 200/90	pharmakologische Intervention	TBI-bedingter Fibromyalgie	n=64	Visuelle Analogskala (VAS)
Boussi- Gross et al., 2024	Israel	60x TS 200/90	pharmakologische Intervention	CSA- assoziierte Fibromyalgie	n=52	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)
Burcea et al., 2022	Rumänien	ST + 20x TS 140/90	ST	Parodontitis	n=89	Oral Health Index- Simplified (OHI-S)
Capone et al., 2011	Italien	ST + 40x TS 220/90	ST	Knochenmark- ödem-Syndrom Hüfte	n=44	Funktions- beeinträchtigungs- Bewertungsbogen (WOMAC)
Catalogna et al., 2022	Israel	40x TS 200/90	Scheinthherapie	Post-COVID	n=79	Kognitive Leistungsfähigkeit (NeuroTrax)
D'hoore et al., 2025	Belgien	10x TS 250/95	Scheinthherapie 4 Parallelgruppen	Long COVID	n=120	Quality of Life (QoL)
Doenya- Barak et al., 2022	Israel	ST + 60x TS 200/90	ST	PTSD bei Veteranen	n=35	CAPS-5 Total- Symptomschwere- Scores
Doenya- Barak et al., 2024	Israel	60x TS 200/90	Scheinthherapie	PTSD bei Veteranen	n=83	CAPS-5 Total- Symptomschwere- Scores
Efrati et al., 2015	Israel	40x TS 200/90	Cross-Over	Fibromyalgie	n=80	Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)
Glover et al., 2016	England	40x TS 240/90	Scheinthherapie	Chronische Darmfunktions- störung	n=84	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)
Gothard et al., 2010	England	ST + 30x TS 240/100	ST	Chronische Arm- lymphödeme	n=58	relatives Volumen des ipsilateralen Arms
Kjellberg, Douglas, et al., 2024	Schweden	ST + 5x TS 240/90	ST	Post-COVID	n=34	ICU-Aufnahme
Kjellberg, Zhao, et al., 2024	Schweden	ST + 5x TS 240/60	ST	Post-COVID	n=23	Hospital lenght of Stay (HLoS)
Kjellberg et al., 2025	Schweden	10x TS 240/90	Scheinthherapie	Long COVID	n=80	physische Funktionsfähigkeit (RAND-36)
Leitman et al., 2023	Israel	40x TS200/ 90	Scheinthherapie	Post-COVID	n=79	Global Longitudinal Strain (GLS)
Zilberman- Itskovich et al., 2022	Israel	40x TS 200/90	Scheinthherapie	Post-COVID	n=79	Kognitive Leistungsfähigkeit (NeuroTrax)
ST: Standardtherapie, TS: Therapieschema, TBI: traumatische Hirnverletzung, CSA: sexueller Missbrauch von Kindern, COVID: Coronavirus disease, PTSD: Posttraumatische Belastungsstörung, ICU: Intensive Care Unit						

3.2.2 Darstellung der Umsetzung der regulatorischen Anforderungen

Es wurde gezeigt, dass klinische Studien im Bereich der HBOT durch eine Vielzahl unterschiedlicher regulatorischer Anforderungen geprägt sind. Sie müssen sowohl europäischen Rechtsvorschriften und fachspezifischen Leitlinien, arzneimittel- und medizinproduktrechtlichen, technischen und sicherheitsrelevanten Anforderungen als auch ethischen Vorgaben entsprechen.

Die Umsetzung dieser rechtlichen Vorgaben und Anforderungen kann im Rahmen dieser Arbeit nicht geprüft und analysiert werden, da viele regulatorische und organisatorische Prozesse nicht vollständig in den Publikationen dargestellt werden und interne Dokumente, behördliche Unterlagen oder studienspezifische Verfahrensanweisungen nicht öffentlich zugänglich sind.

Lediglich zentrale regulatorische Anforderungen wie die Registrierung der Studie, das Vorhandensein eines Ethikvotums und einer informierten Einwilligung zur Studienteilnahme können anhand der veröffentlichten Angaben analysiert werden. Diese wurden in Tabelle 6 dargestellt.

Zur Überprüfung der Studienregistrierung wurde für alle eingeschlossenen Studien eine Recherche in den offiziellen Registern durchgeführt.

Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Doenya-Barak et al. (2022), Doenya-Barak et al. (2024), Efrati et al. (2015), Leitman et al. (2023) und Zilberman, Itskovich et al. (2022) wurden im Register ClinicalTrials.gov registriert. Kjellberg, Douglas, et al. (2024), Kjellberg, Zhao, et al. (2024) und die Studie von Kjellberg et al. (2025) wurden sowohl im Register ClinicalTrials.gov als auch im EudraCT gefunden. Eine Registrierung von Glover et al. (2016) und Gothard et al. (2010) wurden im Studienregister von England (ISRCTN) festgestellt. Vier der eingeschlossenen Studien konnten nicht identifiziert werden, darunter Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), Catalogna et al. (2022) und D'hoore et al. (2025).

In allen eingeschlossenen Studien wurde berichtet, dass eine Genehmigung durch eine zuständige Ethikkommission vorlag, zudem wurde beschrieben, dass alle Teilnehmenden vor Studieneinschluss eine informierte Einwilligung zur Studienteilnahme erteilt hatten.

Tabelle 6: Umsetzung der regulatorischen Anforderungen

Studie	Registrierung ClinicalTrials.gov EudraCT	Ethikkommission	Informierte Einwilligung zur Studienteilnahme
Ablin et al., 2023	ClinicalTrials.gov NCT03325959	Shamir Medical Center No. 058-17-AS	✓
Boussi-Gross et al., 2024	ClinicalTrials.gov NCT04316702	Shamir Medical Center No. 0008-20-ASF	✓
Burcea et al., 2022	keine Registrierung	Titu Maiorescu Universität No. 2/5 May 2017	✓
Capone et al., 2011	keine Registrierung	Universitätsklinikum Cagliari	✓
Catalogna et al., 2022	keine Registrierung	Shamir Medical Center No. 332–20-ASF	✓
D'hoore et al., 2025	keine Registrierung	Universitätsklinikum Brugmann No. B0772022000037	✓
Doenyas-Barak et al., 2022	ClinicalTrials.gov NCT03466554	Shamir Institut No. 199/ 17	✓
Doenyas-Barak et al., 2024	ClinicalTrials.gov NCT04518007	Shamir Institut No. 291/19	✓
Efrati et al., 2015	ClinicalTrials.gov NCT04518007	Assaf-Harofeh Institut	✓
Glover et al., 2016	ISRCTN registry ISRCTN86894066	Shamir Medical Center No. 058-17-AS	✓
Gothard et al., 2010	ISRCTN registry ISRCTN00743308	Multi-centre Research mehrere Ethikkommissionen	✓
Kjellberg, Douglas, et al., 2024	ClinicalTrials.gov NCT04327505 EudraCT-Nummer 2020–001349–37	Multi-centre Research mehrere Ethikkommissionen	✓
Kjellberg, Zhao, et al., 2024	ClinicalTrials.gov NCT04327505 EudraCT-Nummer 2020–001349–37	Nationale EK Schweden No. 2020-01705 No. 2020-04-29	✓
Kjellberg et al., 2025	ClinicalTrials.gov NCT04842448 EudraCT-Nummer 2021-000764-30	Nationale EK Schweden No. 2021-02634 Amendment No. 2021-04572	✓
Leitman et al., 2023	ClinicalTrials.gov, NCT04647656	Shamir Medical Center No. 332–20-ASF	✓
Zilberman-Itskovisch et al., 2022	ClinicalTrials.gov, NCT04647656	Shamir Medical Center No. 332-20-ASF	✓

3.2.3 Darstellung der Umsetzung der qualitativen Anforderungen

Zur Beurteilung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien wurden die Berichtsqualität, die Studienqualität und die interne Validität beurteilt. Dazu wurden die Informationen zuvor aus den eingeschlossenen Artikeln in Datenblätter extrahiert. Diese sind im Anhang angeführt.

Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung werden im Folgenden beschrieben sowie tabellarisch dargestellt.

3.2.3.1 Berichtsqualität

Zur Beurteilung der Qualität der Berichtserstattung der eingeschlossenen RCTs wurde das CONSORT-Statement 2010 herangezogen. Die Bewertung erfolgte anhand zentraler Kriterien, die verschiedene Aspekte der Studienberichterstattung umfassen, darunter Titel und Abstract, Einleitung, Methoden, Randomisierung, Ergebnisse sowie Angaben zur Diskussion und zu anderen Informationen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Die Analyse zeigte, dass zentrale strukturelle Elemente der Studien überwiegend berichtet wurden. Angaben zu Hintergrund und Zielsetzung, Studiendesign, Intervention, statistische Methoden sowie zur Limitierung und Interpretation der Ergebnisse waren in nahezu allen eingeschlossenen Studien vorhanden. Auch Informationen zu Patientencharakteristika zu Studienbeginn, zur Anzahl der analysierten Teilnehmer_innen sowie zu den Ergebnissen und Schätzmethoden wurden in den meisten Studien berichtet.

Bei einzelnen Kriterien zeigten sich jedoch Unterschiede in der Berichtserstattung.

Titel und Abstract

In 14 von 16 Studien wurden Titel und Zusammenfassung entsprechend den CONSORT-Empfehlungen berichtet. Bei Capone et al. (2011) und Efrati et al. (2015) fehlten wesentliche Angaben, die eine eindeutige Identifikation der Studie als randomisierte kontrollierte Studie im Titel oder Abstract erschweren.

Einleitung

Die Einleitung mit Hintergründen zu den vorliegenden Studien sowie die Beschreibung der Ziele wurde in allen Publikationen vollständig berichtet.

Methodik

Die Methodik wurde in den meisten Studien ausreichend beschrieben. So war das Studiendesign in 15 von 16 Studien klar dargestellt. In der Studie von Kjellberg et al. (2025) blieb die Beschreibung des Studiendesigns jedoch unvollständig. Dort wird ein neues Amendment erwähnt, ohne dass die konkreten Anpassungen des Studiendesigns im Detail ausgeführt werden.

Informationen zu den Ein- und Ausschlusskriterien der Teilnehmenden wurden in 15 von 16 Studien berichtet. D'hoore et al. (2025) berichten lediglich von der Eignung der Teilnehmenden und der Feststellung des Fehlens von Kontraindikationen für HBOT, es wurden jedoch keine Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

Die Interventionen wurden von allen Autor_innen ausführlich berichtet.

Angaben zu den primären und sekundären Endpunkten wurden in 12 von 16 Studien vollständig berichtet. In den Veröffentlichungen von Burcea et al. (2022), D'hoore et al. (2025), Efrati et al. (2015) und Kjellberg, Zhao, et al. (2024) fehlten detaillierte Angaben zur Definition oder Priorisierung der Endpunkte.

Eine Fallzahlbestimmung wurde in 11 von 16 Studien berichtet. Bei Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), D'hoore et al. (2025), Kjellberg, Zhao, et al. (2024) sowie Leitman et al. (2023) fehlten diese Angaben zur Berechnung der erforderlichen Stichprobengrößen.

Randomisierung

Die Kriterien der Beschreibung der Randomisierung wurde teilweise erfüllt.

Die Erzeugung der Behandlungsabfolge wurde in allen Studien mit Ausnahme von Burcea et al. (2022), Efrati et al. (2015) und Gothard et al. (2024) detailliert beschrieben.

Die Mechanismen der Geheimhaltung der Behandlungsabfolge wurde nur in sieben Studien vollständig beschrieben, in den Studien von Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), Catalogna et al. (2022), D'hoore et al. (2025), Doeniyas-Barak et al. (2022), Efrati et al. (2015), und Zilberman-Itskovich et al. (2022) finden sich keine bzw. nicht ausreichende Informationen.

Die Durchführung der Randomisierung sowie die Zuteilung der TN zu den Behandlungsgruppen wurden in 12 von 16 Studien dokumentiert, in vier Studien (Burcea et al., 2022, Capone et al., 2011, Doeniyas-Barak et al., 2022, Efrati et al., 2015) finden sich dazu keine bzw. nicht ausreichende Informationen.

Ausreichende Angaben zur Verblindung wurden in 14 von 16 Studien gemacht. In den Studien von Burcea et al. (2022) und Gothard et al. (2010) fehlen entsprechende Informationen.

Die statistische Methode wurde in allen Studien klar beschrieben.

Ergebnisse

Die Aspekte der Ergebnisse wurden nur in wenigen Studien vollständig berichtet.

In den Studien von Capone et al. (2011) und Zilberman-Itskovich et al. (2022) fehlte eine Darstellung der Ein- und Ausschlüsse mittels Flussdiagramms.

Angaben zur Rekrutierung der Studienteilnehmenden wurde nur in den Publikationen von Doeniyas-Barak et al. (2022), Doeniyas-Barak et al. (2024), Kjellberg, Zhao, et al. (2024) und Kjellberg et al. (2025) vollständig berichtet.

In den Studien von Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), sowie Kjellberg, Douglas, et al. (2024) wurden keine Angaben zur Vergleichbarkeit der Charakteristika der Teilnehmenden zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen gemacht.

Die Anzahl der ausgewerteten Proband_innen wurden bei allen Publikationen berichtet. Lediglich bei Capone et al. (2011) wurden die Ergebnisse des Zweijahres-Follow-ups nicht beschrieben. Ebenso wurden die Ergebnisse der Interventionen sowie die angewendeten Schätzmethoden in 14 von 16 Studien vollständig dargestellt. In der Publikation von D'hoore et al. (2025) fehlten lediglich Daten zur Baseline und Glover et al. (2016) hat zwar die Ergebnisse des primären Endpunktes vollständig berichtet, allerdings die der sekundären Endpunkte nur teilweise beschrieben.

Zusätzliche Analysen, wie beispielsweise Subgruppen- oder Sensitivitätsanalysen, wurden hingegen nur in 8 von 16 Studien dokumentiert. In den Veröffentlichungen von Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), Gothard et al. (2010) und Leitman et al. (2023) wurden keine weiteren Analysen beschrieben.

Angaben zu unerwünschten Ereignissen oder Schäden wurden in 13 von 16 Studien gemacht. Burcea et al. (2022) erfasste spezifische Nebenwirkungen nicht systematisch,

es wurden lediglich subjektive Verbesserungen einzelner Symptome wie Tinnitus, Vertigo oder Fatigue beschrieben. Catalogna et al. (2022) berichtete lediglich Drop-outs aufgrund von Krankheit oder persönlichen Gründen, ohne Angaben zu möglichen Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignissen zu machen. In Leitman et al. (2023) fehlen Angaben zu Nebenwirkungen der Intervention.

Diskussion

Im Kapitel 4 „Diskussion“ wurden die Kriterien der Beschreibung der Limitierung in allen Studien vollständig erfüllt.

Die Generalisierbarkeit der Studienergebnisse wurde lediglich in den Studien von Doenyas-Barak et al. (2024), Efrati et al. (2015), Glover et al. (2016), Gothard et al. (2010) und Kjellberg, Douglas, et al. (2024) thematisiert, während in den anderen Studien keine Angaben zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen oder klinische Settings gemacht wurden.

In nahezu allen Studien wird eine Interpretation der Ergebnisse im Kontext der Studienziele und vorhandener Evidenz dargestellt. In einer Studie (Ablin et al., 2023) erfolgte jedoch keine explizite Abwägung zwischen potenziellem Nutzen und möglichen Schäden der Intervention.

Andere Informationen

Auch in Bezug auf administrative Angaben, wie die Registrierung der Studie, die Veröffentlichung eines Studienprotokolls sowie Angaben zur Finanzierung, zeigen sich Unterschiede innerhalb der eingeschlossenen Studien.

Eine Registrierung in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde in 12 von 16 Studien angegeben, während Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), Catalogna et al. (2022) und D'hoore et al. (2025) keine aufwiesen.

Hinweise darauf, wo ein vollständiges Studienprotokoll eingesehen werden kann, wurden in den Publikationen von Efrati et al. (2015), Glover et al. (2016), Gothard et al. (2010), Kjellberg, Douglas, et al. (2024), Kjellberg, Zhao, et al. (2024) und Kjellberg et al. (2025) beschrieben.

In allen Studien, außer in der Publikation von Leitman et al. (2023), gab es keine Angaben zu den Quellen der Finanzierung und anderer Unterstützung.

Tabelle 7: Berichtsqualität der eingeschlossenen Studien (nach Schulz et al., 2010)

	Ablin et al., 2023	Boussi-Gross et al., 2024	Burcea et al., 2022	Capone et al., 2011	Catalogna et al., 2022	D' hoore et al., 2025	Doenyas-Barak et al., 2022	Doenyas-Barak et al., 2024	Efrati et al., 2015	Glover et al., 2016	Gothard et al., 2010	Kjellberg, Douglas, et al. 2024	Kjellberg, Zhao, et al., 2024	Kjellberg et al., 2025	Leitman et al., 2023	Zilberman-Itskovisch et al., 2022
Titel und Abstract																
Titel und Zusammenfassung	v	v	v	n	v	v	v	v	n	v	v	v	v	v	v	v
Einleitung																
Hintergrund und Ziele	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
Methoden																
Studiendesign	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	t	v	v
Proband_innen/ Patient_innen	v	v	v	v	v	n	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
Intervention/Behandlung	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
Endpunkte	v	v	t	v	v	t	v	v	t	v	v	v	t	v	v	v
Fallzahlbestimmung	v	v	t	n	v	t	v	v	v	v	v	v	n	v	n	v
Randomisierung																
Erzeugung der Behandlungsfolge	v	v	n	v	v	v	v	v	t	v	t	v	v	v	v	v
Mechanismen der Geheimhaltung der Behandlungsabfolge	n	n	n	n	n	t	n	v	n	v	v	v	v	v	v	n
Durchführung	v	v	n	n	v	v	n	v	n	v	v	v	v	v	v	v
Verblindung	v	t	n	v	v	v	v	v	v	v	n	v	v	v	v	v
Statistische Methoden	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
Ergebnisse																
Ein-und Ausschlüsse	v	v	v	t	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	t
Aufnahme/Rekrutierung	n	n	n	n	t	t	v	v	n	t	t	n	v	v	n	n
Patientencharakteristika zu Studienbeginn	v	v	t	t	v	v	v	v	v	v	v	t	v	v	v	v
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	v	v	v	t	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
Ergebnisse und Schätzmethoden	v	v	v	v	v	t	v	v	v	t	v	v	v	v	v	v
Zusätzliche Analysen	nr	nr	nr	nr	v	v	v	v	v	v	nr	v	v	v	nr	v
Schaden	v	v	t	v	t	v	v	v	v	v	v	v	v	v	n	v
Diskussion																
Limitierungen	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
Generalisierbarkeit	n	t	n	n	t	n	n	v	v	v	v	v	n	t	n	n
Interpretation	t	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
Andere Informationen																
Registrierung	v	v	n	n	n	n	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
Protokoll	n	t	n	n	t	t	n	n	v	v	v	v	v	v	n	n
Finanzierung	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	n	v
v: vollständig; n: nicht berichtet; t: teilweise; nr: nicht relevant																

3.2.3.2 Studienqualität

Laut Braun et al. (2021) entsprechen die Einholung eines Ethikvotums, die Durchführung der Guten Klinischen Praxis und die Registrierung der Studie in einem Studienregister auch der Gewährleistung einer hohen Studienqualität und können somit zur Beurteilung dieser herangezogen werden.

Die Ergebnisse zum Ethikvotum, zur Registrierung der Studien und zur Einsicht des publizierten Studienprotokolls wurden bereits im Kapitel 3.2.2 dargestellt.

Hinsichtlich der Einhaltung der Guten Klinischen Praxis wurde in den Publikationen von Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Capone et al. (2011), Catalogna et al. (2022), Leitman et al. (2023) und Zilberman-Itskovich et al. (2022) kein expliziter Verweis auf die Good Clinical Practice gegeben, jedoch angegeben, dass die Studien gemäß einschlägigen Richtlinien und Vorschriften durchgeführt wurden. Burcea et al. (2022) sowie Kjellberg et al. (2025) berichteten ausdrücklich eine Durchführung in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki sowie den Richtlinien der Guten Klinischen Praxis. In den Publikationen von Kjellberg, Douglas, et al. (2024) und Kjellberg, Zhao, et al. (2024) wurde zusätzlich die Einhaltung nationaler gesetzlicher Vorgaben beschrieben. In den übrigen sechs Publikationen (D'hoore et al., 2025; Doeniyas-Barak et al., 2022; Doeniyas-Barak et al., 2024; Efrati et al., 2015; Glover et al., 2016; Gothard et al., 2010) wurden von keinen entsprechenden Angaben berichtet.

Tabelle 8: Studienqualität der eingeschlossenen Studien

	Einholung eines Ethikvotums	Gute Klinische Praxis	Registrierung der Studie	Publikation des Studienprotokolls
Ablin et al., 2023	v	v	v	n
Boussi-Gross et al., 2024	v	v	v	t
Burcea et al., 2022	v	v	n	n
Capone et al., 2011	v	v	n	n
Catalogna et al., 2022	v	v	n	t
D'hoore et al., 2025	v	n	n	t
Doeniyas-Barak et al., 2022	v	n	v	n
Doeniyas-Barak et al., 2024	v	n	v	n
Efrati et al., 2015	v	n	v	v
Glover et al., 2016	v	n	v	v
Gothard et al., 2010	v	n	v	v
Kjellberg, Douglas, et al., 2024	v	v	v	v
Kjellberg, Zhao, et al., 2024	v	v	v	v
Kjellberg et al., 2025	v	v	v	v
Leitman et al., 2023	v	t	v	n
Zilberman-Itskovich et al., 2022	v	t	v	n
v: vollständig berichtet; n: nicht berichtet; t: teilweise berichtet				

3.2.3.3 Interne Validität

Neben der Bewertung der Berichtsqualität anhand der CONSORT-Kriterien wurde die interne Validität der eingeschlossenen RCTs mithilfe des RoB 2-Instruments zur Bewertung des Biasrisikos untersucht. Die Bewertung erfolgte anhand der fünf vorgesehenen Domäne des Instruments und ermöglichte eine systematische Beurteilung potenzieller Verzerrung im Studiendesign, in der Durchführung und in der Auswertung der Studien.

Die Ergebnisse des Biasrisikos der eingeschlossenen Studien werden im folgenden Abschnitt schriftlich und in Tabelle 9 grafisch dargestellt.

Bias durch den Randomisierungsprozess

Ein niedriges Biasrisiko im Randomisierungsprozess wurde in sechs der insgesamt 16 eingeschlossenen Studien festgestellt. In diesen Studien von Doeniyas-Barak et al.

(2024), Glover et al. (2016), Kjellberg, Douglas, et al. (2024), Kjellberg, Zhao, et al. (2024), Kjellberg et al. (2025) und Leitman et al. (2023) erfolgte die Randomisierung überwiegend mittels computergenerierter Sequenzen. Zudem waren die Ausgangscharakteristika der Interventions- und Kontrollgruppen vergleichbar, sodass kein relevantes Ungleichgewicht der Baseline-Merkmale bestand. Darüber hinaus wurde die Zuteilungssequenz verdeckt implementiert, wodurch das Risiko einer selektiven Beeinflussung der Gruppenzuteilung als gering eingeschätzt wurde.

In acht Studien wurden einige Bedenken hinsichtlich des Randomisierungsprozesses identifiziert. In den Studien von Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Catalogna et al. (2022), D'hoore et al. (2025), Doenyas-Barak et al. (2022), Efrati et al. (2015) und Zilberman-Itskovich et al. (2022) wurde zwar eine computergenerierte Randomisierung durchgeführt und es zeigten sich vergleichbare Baseline-Charakteristika zwischen den Gruppen, jedoch wurde der Mechanismus zur verdeckten Zuteilung nicht beschrieben, wodurch ein potenzielles Risiko für Selektionsbias im Randomisierungsprozess besteht. In der Studie von Gothard et al. (2010) wurde der Randomisierungsprozess ebenfalls nicht detailliert beschrieben. Die Gruppenzuteilung erfolgte jedoch über einen telefonischen Randomisierungsservice, wodurch von einer verdeckten Zuteilung ausgegangen werden kann; zudem waren die Baseline-Charakteristika der Gruppen vergleichbar. Aufgrund der fehlenden Beschreibung der Generierung der Randomisierungssequenz bestehen dennoch einige Bedenken hinsichtlich eines möglichen Bias im Randomisierungsprozess.

Ein hohes Biasrisiko im Randomisierungsprozess wurde in zwei Studien festgestellt. In der Studie von Capone et al. (2011) erfolgte die Gruppenzuteilung nach geraden und ungeraden Wochentagen, wodurch die Zuteilung potenziell vorhersehbar war und somit kein adäquates Randomisierungsverfahren vorlag. In der Studie von Burcea et al. (2022) wurde die Randomisierung lediglich allgemein als „centralized randomization“ beschrieben, ohne Angaben zur Generierung der Randomisierungssequenz oder zur verdeckten Zuteilung, wodurch ein erhöhtes Risiko für Bias im Randomisierungsprozess besteht.

Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen

In Bezug auf einen Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen zeigte sich ebenfalls ein heterogenes methodisches Niveau in den eingeschlossenen Studien. Ein niedriges Biasrisiko wurde vor allem in den Studien festgestellt, die placebo- bzw. scheinkontrolliert und doppelblind durchgeführt wurden, wie bei Catalogna et al. (2022), D'hoore et al. (2025), Doeniyas-Barak et al. (2024), Glover et al. (2016), Kjellberg et al. (2025), Leitman et al. (2023) und Zilberman-Itskovich et al. (2022), wodurch Teilnehmende und Studienpersonal keine Kenntnis über die Gruppenzuteilung hatten und systematische Abweichungen von der vorgesehenen Intervention unwahrscheinlich waren. In der Studie Doeniyas-Barak et al. (2024) erhielt eine teilnehmende Person versehentlich die falsche Intervention. Die Analyse erfolgte jedoch entsprechend dem Intention-to-treat-Prinzip, sodass diese Protokollabweichung das Verzerrungsrisiko nur gering beeinflusst. Das Risiko für Bias durch Abweichungen von den intendierten Interventionen wurde daher als gering eingestuft.

In mehreren Studien bestanden hingegen einige Bedenken hinsichtlich möglicher Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen. Dies war vor allem darauf zurückzuführen, dass bei Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), D'hoore et al. (2025), Efrati et al. (2015), Gothard et al. (2010) und Kjellberg, Douglas, et al. (2024) entweder von keiner Verblindung berichtet wurde oder diese keine eindeutigen Angaben zur Analyse entsprechend dem Intention-to-treat-Prinzip gemacht haben. Ein erhöhtes Biasrisiko zeigte sich insbesondere in den open-label Studien, in denen sowohl Teilnehmende als auch Behandelnde über die Gruppenzuteilung informiert waren. Dadurch kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass das Wissen über die Gruppenzuteilung das Verhalten der Teilnehmenden oder der Behandelnden beeinflusst hat. Da jedoch keine relevanten Abweichungen von der Intervention berichtet und Nebenwirkungen transparent dokumentiert wurden und die Auswertung entsprechend dem Intention-to-treat-Prinzip erfolgte, wird das Risiko einer verzerrten Effektabschätzung insgesamt als moderat eingeschätzt.

Ein hohes Biasrisiko dieser Domäne wurde in drei Studien festgestellt, da in diesen Studien eine Behandlung ohne Verblindung erfolgte. Dadurch besteht ein erhöhtes Risiko, dass Abweichungen von der vorgesehenen Intervention oder andere

verhaltensbezogene Faktoren die Ergebnisse beeinflusst haben. Darüber hinaus wurde in keiner der Studien von einer Analyse nach dem Intention-to-treat-Prinzip berichtet. In der Studie von Burcea et al. (2022) und Capone et al. (2011) konnten zusätzliche therapeutische Maßnahmen wie standardisierte Mundhygiene, Physiotherapie oder medikamentöse Behandlungen zwischen den Gruppen variieren, wodurch unterschiedliche Verhaltensweisen nicht ausgeschlossen werden können. In der Subanalyse von Kjellberg, Zhao, et al. (2024) wurde zudem keine standardisierte Strategie für die Entlassung von der Intensivstation definiert. Da der untersuchte Endpunkt, die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation, teilweise von klinischen Entscheidungen abhängt, besteht das Risiko, dass das Wissen über die Gruppenzuteilung die Behandlungsentscheidungen beeinflusst haben könnte.

Bias durch fehlende Ergebnisdaten

Die Bewertung des Biasrisikos aufgrund fehlender Ergebnisdaten zeigte in den eingeschlossenen Studien unterschiedliche Ausprägungen. In den Studien von Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Doenyas-Barak et al. (2024), Glover et al. (2016), Kjellberg, Douglas, et al. (2024), Kjellberg, Zhao, et al. (2024) sowie Kjellberg et al. (2025) war das Risiko gering, da Daten zu den relevanten Endpunkten von nahezu allen randomisierten Teilnehmenden verfügbar waren, nur wenige Teilnehmende im Verlauf der Studie ausfielen und die Gründe für Drop-outs transparent berichtet wurden. Zudem wurden in diesen Studien geeignete statistische Verfahren angewendet, um mit fehlenden Daten umzugehen.

In Studien von Capone et al. (2011), Catalogna et al. (2022), D'hoore et al. (2025), Doenyas-Barak et al. (2022), Efrati et al. (2015), Gothard et al. (2010) und Zilberman-Itskovich et al. (2022) bestanden einige Bedenken, insbesondere, wenn zwar von Drop-outs berichtet wurde, jedoch keine Angaben zum Umgang mit den fehlenden Daten gemacht wurden.

Ein hohes Biasrisiko wurde in den Studien von Burcea et al. (2022) und Leitman et al. (2023) angenommen, da ein erheblicher Anteil der Teilnehmenden nicht in die Analyse einbezogen wurde und keine Informationen zum Umgang mit fehlenden Daten vorlagen. Dadurch kann das Risiko einer verzerrten Effektabschätzung erhöht sein.

Bias durch die Ergebnismessung

Die Bewertung des Biasrisikos durch die Ergebnismessung ergab mehrheitlich ein niedriges Biasrisiko. In den Studien von Catalogna et al. (2022), D'hoore et al. (2025), Doeniyas-Barak et al. (2024), Glover et al. (2016), Gothard et al. (2010), Kjellberg, Zhao, et al. (2024), Kjellberg et al. (2025), Leitman et al. (2023) und Zilberman-Itskovich et al. (2022) wurden die Ergebnisse mit angemessenen Methoden in beiden Gruppen gleich gemessen und die Teilnehmenden waren vor allem bei subjektiven Ergebnissen verblindet.

In den Studien Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), Efrati et al. (2015) und Kjellberg, Douglas, et al. (2024) wurde ein erhöhtes Biasrisiko angenommen. Dies war insbesondere dann der Fall, wenn die Ergebnismessung auf subjektiven Angaben der Teilnehmenden beruhte und gleichzeitig keine Verblindung der Teilnehmenden oder der Untersuchenden berichtet wurde. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass die Kenntnis der Intervention die Ergebniserhebung beeinflusst hat, wodurch das Risiko einer verzerrten Effektabschätzung erhöht sein kann.

Einige Bedenken hinsichtlich eines möglichen Bias durch die Ergebnismessung bestanden in der Studie von Doeniyas-Barak et al. (2022). Der primäre Endpunkt war klar definiert und basierte auf der Veränderung des CAPS-5-Gesamtscores, der mittels eines strukturierten klinischen Interviews erhoben wurde. Obwohl die Assessors verblindet waren, beruht die Erhebung des Endpunkts teilweise auf den subjektiven Angaben der Teilnehmenden während des Interviews. Da die Teilnehmenden selbst nicht verblindet waren, kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass ihre Einschätzungen durch das Wissen über die erhaltene Intervention beeinflusst wurden.

Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses

Die Bewertung des Biasrisikos durch selektive Ergebnisberichterstattung zeigte in den eingeschlossenen Studien überwiegend ein niedriges Risiko.

Ein niedriges Biasrisiko wurde in den Studien von Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Catalogna et al. (2022), Doeniyas-Barak et al. (2022), Doeniyas-Barak et al.

(2024), Glover et al. (2016), Gothard et al. (2010), Kjellberg, Douglas, et al. (2024), Kjellberg et al. (2025) und Zilberman-Itskovich et al. (2022) festgestellt. In diesen Publikationen waren die primären und sekundären Endpunkte klar beschrieben und die berichteten Ergebnisse entsprachen den in den Methoden angegebenen Analysen.

Einige Bedenken hinsichtlich eines möglichen Bias durch selektive Ergebnisberichterstattung bestanden in sechs Studien. Diese Unsicherheiten ergaben sich bei Capone et al. (2011) insbesondere daraus, dass die Studie nicht registriert war und kein detailliertes Studienprotokoll verfügbar war.

Zu einer fehlenden Registrierung und keinem Studienprotokoll wurde in den Studien von Burcea et al. (2022) und D'hoore et al. (2025) auch kein eindeutig definierter primärer Endpunkt angegeben. Stattdessen wurden mehrere Outcomes analysiert, wodurch nicht eindeutig nachvollziehbar ist, ob alle geplanten Analysen vollständig berichtet wurden.

Efrati et al. (2015) sowie die Subanalyse von Kjellberg, Zhao, et al. (2024) waren registriert und hatten in ihrer Publikation ein Protokoll angegeben, allerdings fehlten hier auch die eindeutigen primären Endpunkte.

In der Studie von Leitman et al. (2023) bestanden einige Bedenken hinsichtlich eines möglichen Bias durch selektive Ergebnisberichterstattung. Zwar war die Studie registriert, jedoch lag der primäre Endpunkt des Trials im kognitiven Bereich, während die vorliegende Publikation einen kardialen Fokus aufweist. Der berichtete Befund eines reduzierten Global Longitudinal Strain (GLS) stellt ein post-hoc analysiertes Subgruppenergebnis dar, ohne dass in der Publikation ein klar vordefinierter Analyseplan für diesen Endpunkt ersichtlich ist.

Gesamturteil des Biasrisikos

Die Gesamtbewertung des Biasrisikos der eingeschlossenen Studien zeigte unterschiedliche Ausprägungen der methodischen Qualität.

Ein niedriges Biasrisiko wurde in drei Studien identifiziert, nämlich in den Studien von Doeniyas-Barak et al. (2024), Glover et al. (2016) sowie Kjellberg et al. (2025).

In vier Studien bestanden einige Bedenken hinsichtlich des Gesamtbiasrisikos. Dazu zählen die Studien von Catalogna et al. (2022), D'hoore et al. (2025), Gothard et al. (2010) sowie Zilberman-Itskovich et al. (2022).

In neun der 16 eingeschlossenen Studien wurde ein hohes Biasrisiko festgestellt. Dies betrifft die Studien von Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), Doenyas-Barak et al. (2022), Efrati et al. (2015), Kjellberg, Douglas, et al. (2024), die Subanalyse von Kjellberg, Zhao, et al. (2024), sowie Leitman et al. (2023).

Die häufigsten Ursachen für ein erhöhtes Biasrisiko lagen in fehlender oder unzureichend beschriebener Verblindung in Kombination mit subjektiven Endpunkten sowie in Unklarheiten im Randomisierungsprozess. Weitere Unsicherheiten ergaben sich teilweise aus unklar beschriebenem Umgang mit fehlenden Ergebnisdaten. Große Einflüsse auf die interne Validität hatten auch die fehlende Registrierung oder fehlende Angaben in Publikationen zu einem Studienprotokoll.

Tabelle 9: Biasrisiko der eingeschlossenen Studien

Studie	Bias durch den Randomisierungs- prozess	Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Bias durch die Ergebnismessung	Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Gesamturteil
Ablin et al., 2023	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
Boussi-Gross et al., 2024	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
Burcea et al., 2022	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Einige Bedenken	Hohes Risiko
Capone et al., 2011	Hohes Risiko	Hohes Risiko	Einige Bedenken	Hohes Risiko	Einige Bedenken	Hohes Risiko
Catalogna et al., 2022	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Einige Bedenken
D'hoore et al., 2025	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Einige Bedenken
Doenya-Barak et al., 2022	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
Doenya-Barak et al., 2024	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Efrati et al., 2015	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Hohes Risiko	Einige Bedenken	Hohes Risiko
Glover et al., 2016	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Gothard et al., 2010	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Einige Bedenken
Kjellberg, Douglas, et al., 2024	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko
Kjellberg, Zhao, et al., 2024	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Hohes Risiko
Kjellberg et al., 2025	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko
Leitman et al., 2023	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Hohes Risiko	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Hohes Risiko
Zilberman-Itskovich et al., 2022	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Einige Bedenken	Niedriges Risiko	Niedriges Risiko	Einige Bedenken

4 Diskussion

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit diskutiert und im Kontext der bestehenden Literatur eingeordnet. Dabei werden zunächst die regulatorischen und qualitativen Anforderungen an klinische Studien zur HBOT bei Off-Label-Indikationen im EU/EWR-Raum sowie deren Umsetzung betrachtet. Abschließend werden die Stärken und Limitationen der vorliegenden Arbeit dargestellt.

4.1 Interpretation der Hauptergebnisse

Die Evidenzsynthese zeigt, dass klinische Studien zur HBOT bei Off-Label-Indikationen im EU/EWR-Raum sowohl umfangreichen als auch komplexen regulatorischen Anforderungen unterliegen.

Im Rahmen der Literaturrecherche konnten zahlreiche europäische Rechtsgrundlagen, technische Richtlinien und Normen, sowie fachspezifische Leitlinien identifiziert werden, welche die Durchführung klinischer Prüfungen zur HBOT regulieren.

Studien zur HBOT unterliegen dabei sowohl arzneimittelrechtlichen als auch medizinproduktrechtlichen Vorgaben, da medizinischer Sauerstoff als Arzneimittel und die Druckkammer als Medizinprodukt klassifiziert werden. Erfolgt die Einordnung als klinische Prüfung mit Humanarzneimitteln, findet insbesondere die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) Anwendung. Diese regelt die Anforderungen hinsichtlich Genehmigung, Durchführung und Überwachung der klinischen Prüfungen.

Die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) fordert unter anderem die Einhaltung arzneimittelrechtlicher Anforderungen entsprechend der Richtlinie 2001/83/EG zur Gewährleistung der Qualität, Sicherheit und ordnungsgemäßen Anwendung von Arzneimitteln. Darüber hinaus verlangt sie die Umsetzung der Guten Klinischen Praxis (GCP) zur Sicherstellung ethischer Standards, des Schutzes und Wohlergehens der Studienteilnehmenden sowie der Qualität und Verlässlichkeit klinischer Daten. Zusätzlich sind datenschutzrechtliche Vorgaben gemäß der Verordnung (EU) 2016/679 (Europäisches Parlament & Rat der

Europäischen Union, 2016) zu berücksichtigen, um den Schutz personenbezogener Daten sowie die Vertraulichkeit patientenbezogener Informationen sicherzustellen.

Für die Druckkammer als Medizinprodukt gelten zudem die Anforderungen der Verordnung (EU) 2017/745 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2017), einschließlich der verpflichtenden CE-Kennzeichnung als Nachweis der Konformität mit den geltenden regulatorischen Vorgaben.

Darüber hinaus müssen die Anforderungen der Druckgeräte-richtlinie 2014/68/EU sowie die sicherheitstechnischen Normen EN 14931 für Mehrpersonen-Druckkammern und DIN 13256 für Einzelpersonen-Druckkammern berücksichtigt werden. Zusätzlich muss die verwendete Kompressionsluft den Anforderungen der EN 12021 entsprechen (Kot et al., 2023).

Ergänzend stellt der „European Code of Good Practice for Hyperbaric Oxygen Therapy“ einen umfassenden Praxisleitfaden für die Durchführung der HBOT dar und beschreibt Anforderungen an die technische Ausstattung sowie an Ausbildung und Qualifikation des Personals (Kot et al., 2023).

Die Umsetzung der regulatorischen und qualitativen Anforderungen wurde anhand RCTs zur HBOT bei Off-Label-Indikationen im EU/EWR-Raum analysiert. Die Fragestellung orientierte sich am PICO-Schema, entsprechend wurden Population, Intervention, Vergleichsintervention und Outcome vorab definiert. Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed und EMBASE durchgeführt, um relevante RCTs im festgelegten Untersuchungszeitraum zu identifizieren. Das Screening der gefundenen Literatur erfolgte anhand vorab festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien. Die Darstellung des Such- und Auswahlprozesses erfolgte nach den PRISMA-Richtlinien (Page et al., 2021) und wurde anhand eines PRISMA-Flussdiagramms (Page et al., 2021) veranschaulicht. Insgesamt wurden von 307 gefundenen Studien 16 Publikationen eingeschlossen, die im Untersuchungszeitraum von 2010 bis 2025 im EU-/EWR-Raum, im Vereinigten Königreich oder in Israel durchgeführt wurden.

Die Überprüfung der Umsetzung der regulatorischen, rechtlichen Anforderungen erfolgt üblicherweise im Rahmen behördlicher Audits oder Inspektionen. Im Rahmen dieser Arbeit kann dies nicht umfassend geprüft und analysiert werden, da die hierfür erforderlichen Unterlagen und Prozessbeschreibungen nicht öffentlich zugänglich sind.

Analysiert werden können daher lediglich zentrale regulatorische Anforderungen, von denen in den Publikationen berichtet wurde, darunter die Registrierung der Studie, das Vorliegen eines Ethikvotums sowie die Einholung einer informierten Einwilligung zur Studienteilnahme. Laut Braun et al. (2021) werden die Registrierung in einem Studienregister sowie das Votum einer Ethikkommission auch zur Beurteilung der Studienqualität herangezogen.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass diese grundlegenden ethischen Anforderungen in den eingeschlossenen Studien überwiegend berücksichtigt wurden. In allen Publikationen wurde über die Genehmigung durch eine zuständige Ethikkommission sowie über die Einholung einer informierten Einwilligung der Teilnehmenden berichtet. Dies spricht für eine grundsätzliche Berücksichtigung ethischer Standards bei der Durchführung klinischer Studien zur HBOT.

Der Großteil der eingeschlossenen Studien war registriert. Lediglich vier Studien, darunter Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), Catalogna et al. (2022) und D'hoore et al. (2025), konnten keiner öffentlichen Studienregistrierung zugeordnet werden, wodurch die Transparenz und Nachvollziehbarkeit dieser Studien eingeschränkt ist.

Strech (2023) beschreibt Transparenz in der klinischen Forschung als Voraussetzung dafür, dass klinische Studien überprüfbar und für unabhängige Forschung sowie medizinische Entscheidungsprozesse nutzbar sind. Vor diesem Hintergrund schränken fehlende oder nicht nachvollziehbare Angaben zur Studienregistrierung die Bewertung der Evidenz ein, da sie die Überprüfbarkeit und Einordnung klinischer Studien erschweren. Eine verbesserte Verfügbarkeit studienbezogener Dokumente über das CTIS, etwa Studienprotokolle und Prüferinformationen, könnte künftig eine höhere Studienqualität gewährleisten und eine Nutzen-Schaden-Abwägung ermöglichen (Strech, 2023).

Neben der Einhaltung regulatorischer Vorgaben ist auch die Berücksichtigung qualitativer Anforderung von zentraler Bedeutung, da nur sorgfältig geplante, durchgeführte und transparent berichtete Studien valide und zuverlässige Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit therapeutischer Interventionen ermöglichen (Blümle et al., 2014; Hopewell et al., 2025).

Als qualitative Anforderungen werden in der Literatur insbesondere die Qualität der Berichterstattung, die Studienqualität sowie die interne Validität klinischer Studien beschrieben (Braun et al., 2021; Schulz et al., 2010). Zur Beurteilung der Vollständigkeit und Transparenz der Berichterstattung wurde das CONSORT-Statement 2010 (Schulz et al., 2011) herangezogen. Die Studienqualität wurde anhand der in den Publikationen berichteten methodischen und regulatorischen Informationen bewertet, während die interne Validität mithilfe des Cochrane Risk of Bias Tool 2 für randomisierte Studien beurteilt wurde.

Die Anforderungen an die Studienqualität decken sich teilweise mit den zentralen ethischen und regulatorischen Vorgaben. Ein Ethikvotum, ein Eintrag in einem Studienregister sowie das Arbeiten entsprechend Guter Klinischer Praxis werden für beide Kriterien gefordert (Braun et al., 2021; Verordnung (EU) Nr. 536/2014, 2014) und werden größtenteils von den Autor_innen der Studien gewährleistet. Die Forschungsarbeiten von Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Capone et al. (2011), Catalogna et al. (2022), Leitman et al. (2023) und Zilberman-Itskovich et al. (2022) wurden nach Angaben in der Publikation gemäß einschlägiger Richtlinien und Vorschriften durchgeführt. Kjellberg, Douglas, et al. (2024) und Kjellberg, Zhao, et al. (2024) beschreiben auch die Einhaltung nationaler gesetzlicher Vorgaben und eine Durchführung in Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki sowie den Richtlinien der Guten Klinischen Praxis. Burcea et al. (2022) sowie Kjellberg et al. (2025) dokumentierten ebenfalls ausdrücklich das Arbeiten entsprechend GCP. Für die übrigen sechs Publikationen (D'hoore et al., 2025; Doenyas-Barak et al., 2022; Doenyas-Barak et al., 2024; Efrati et al., 2015; Glover et al., 2016; Gothard et al., 2010) wurde keine entsprechende Umsetzung dieser Anforderungen beschrieben. Dies

bedeutet nicht zwangsläufig, dass diese Vorgaben nicht eingehalten wurden, es schränkt jedoch die Nachvollziehbarkeit der Studienqualität ein.

Ein vorab registriertes Studienprotokoll kann, wie auch Strech (2023) im Zusammenhang mit Transparenz klinischer Forschung betont, die Nachvollziehbarkeit und Qualität klinischer Studien erhöhen, da vorab festgelegte Endpunkte, Analysepläne und methodische Entscheidungen überprüfbar werden. Fehlen Registrierung oder Protokollangaben, bleibt unklar, ob die publizierten Ergebnisse vollständig den ursprünglich geplanten Endpunkten entsprechen oder ob eine selektive Ergebnisberichterstattung möglich ist. Dadurch wird nicht nur die Bewertung der Studienqualität, sondern auch die Einschätzung der internen Validität und der Belastbarkeit der Evidenz erschwert.

Diese Einschränkungen zeigen, dass die Bewertung der Studienqualität wesentlich davon abhängt, wie vollständig und nachvollziehbar zentrale methodische und administrative Informationen berichtet werden. Daher ist im nächsten Schritt die Berichtsqualität der eingeschlossenen Publikationen besonders relevant.

Die Qualität der Berichterstattung beschreibt, inwieweit ein Studienbericht vollständig, transparent, objektiv und nachvollziehbar dargestellt wird (Schulz et al., 2010).

Die Analyse der Berichtsqualität nach CONSORT 2010 zeigte, dass grundlegende Angaben wie Hintergrund, Ziele, Methodik und Ergebnisdarstellung in den meisten Publikationen vorhanden waren. Deutliche Lücken bestanden jedoch bei einzelnen bedeutsamen Bereichen, insbesondere bei der Beschreibung der Rekrutierung, der Randomisierung und der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse.

Die Rekrutierung wurde nur in vier Publikationen vollständig beschrieben: Doenya-Barak et al. (2022), Doenya-Barak et al. (2024), Kjellberg, Zhao, et al. (2024) und Kjellberg et al. (2025). Teilweise fanden sich Angaben bei Catalogna et al. (2022), D'hoore et al. (2025), Glover et al. (2016) und Gothard et al. (2010). In acht Publikationen wurde die Aufnahme beziehungsweise Rekrutierung nicht ausreichend berichtet: Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), Efrati et al. (2015), Kjellberg, Douglas, et al. (2024), Leitman et al. (2023) und Zilberman-

Itskovich et al. (2022). Bei diesem Teil der Studien bleibt unklar, über welchen Zeitraum, auf welchem Weg und aus welchem Ausgangskollektiv die Teilnehmenden eingeschlossen wurden. Dies erschwert die Einschätzung möglicher Selektionsprozesse und die Übertragbarkeit der Ergebnisse.

Auch über die Randomisierung wurde uneinheitlich berichtet. Die Erzeugung der Behandlungsabfolge wurde in den meisten Studien vollständig beschrieben, nicht berichtet wurde sie bei Burcea et al. (2022), nur teilweise bei Efrati et al. (2015) und Gothard et al. (2010). Deutlich größere Lücken zeigten sich bei der verdeckten Zuteilung. Diese wurde bei Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), Catalogna et al. (2022), Doeniyas-Barak et al. (2022), Efrati et al. (2015) und Zilberman-Itskovich et al. (2022) nicht ausreichend berichtet, bei D'hoore et al. (2025) wurde sie nur teilweise beschrieben. Die konkrete Durchführung der Randomisierung beziehungsweise Zuteilung fehlte bei Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), Doeniyas-Barak et al. (2022) und Efrati et al. (2015). Diese Lücken sind bedeutsam, weil ohne nachvollziehbare Angaben zur Sequenzgenerierung und der verdeckten Zuteilung nicht sicher beurteilt werden kann, ob ein Selektionsbias ausreichend verhindert wurde.

Die Generalisierbarkeit wurde ebenfalls nur begrenzt diskutiert. Vollständige Angaben fanden sich bei Doeniyas-Barak et al. (2024), Efrati et al. (2015), Glover et al. (2016), Gothard et al. (2010) und Kjellberg, Douglas, et al. (2024). Teilweise wurde die Generalisierbarkeit bei Boussi-Gross et al. (2024), Catalogna et al. (2022) und Kjellberg et al. (2025) diskutiert. Keine ausreichenden Angaben fanden sich bei Ablin et al. (2023), Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), D'hoore et al. (2025), Doeniyas-Barak et al. (2022), Kjellberg, Zhao, et al. (2024), Leitman et al. (2023) und Zilberman-Itskovich et al. (2022). Gerade bei HBOT-Studien ist diese Lücke relevant, da viele Studien in spezialisierten Zentren, mit kleinen Stichproben und spezifischen Indikationsgruppen durchgeführt werden. Ohne ausreichende Diskussion der Generalisierbarkeit bleibt offen, inwieweit die Ergebnisse auf andere Patient_innengruppen, Druckkammerzentren oder Versorgungskontexte übertragen werden können.

Zudem zeigt die vorliegende Analyse der Publikationen, dass nur drei Studien an mehreren Zentren durchgeführt wurden. Lediglich die Studien von Glover et al. (2016) mit zehn registrierten hyperbaren Einrichtungen im Vereinigten Königreich, Gothard et al. (2010) mit fünf Zentren im Vereinigten Königreich sowie Kjellberg, Douglas, et al. (2024) mit drei beteiligten Zentren in Schweden und Deutschland wurden multizentrisch durchgeführt. Die Mehrheit der eingeschlossenen Studien basierte hingegen auf Einzelzentren, wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Versorgungskontexte und Patient_innenkollektive eingeschränkt sein kann.

Über Informationen zur Verblindung berichten alle Studien bis auf Burcea et al. (2022) und Gothard et al. (2010). Allerdings wurden lediglich in den Studien von Catalogna et al. (2022), D'hoore et al. (2025), Doenya-Barak et al. (2024), Glover et al. (2016), Kjellberg et al. (2025), Leitman et al. (2023) und Zilberman-Itskovich et al. (2022) die Teilnehmenden, die Assessoren und teilweise das behandelnde Personal verblindet. Bei allen anderen Studien waren die Teilnehmenden und teilweise auch die Assessoren bzw. die Behandelnden nicht verblindet.

Die fehlende Verblindung der Teilnehmenden v.a. bei subjektiven Endpunkten als auch die unzureichende Verblindung des Personals kann zu einem erhöhten Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen bzw. einem Performance Bias führen und zu einem Bias durch die Ergebnismessung. Insgesamt besteht dabei die Gefahr einer Überschätzung des Studienergebnisses (Braun et al., 2021).

Insgesamt zeigt die CONSORT-Analyse, dass die Berichtsqualität der eingeschlossenen Studien in zentralen Grundelementen häufig ausreichend ist, bei methodisch entscheidenden Punkten jedoch relevante Lücken aufweist. Diese unvollständige Berichterstattung bedeutet nicht zwangsläufig, dass die Studien methodisch fehlerhaft durchgeführt wurden, wie in den Ergebnissen deutlich wird. Erschwert sie jedoch die kritische Bewertung der Studienqualität, erhöht sich das Biasrisiko. Dadurch wird es schwieriger, einzuschätzen, wie zuverlässig und auf andere Situationen übertragbar die Ergebnisse sind. Dies schwächt die Aussagekraft der Studien hinsichtlich ihrer internen und externen Validität (Braun et al., 2021).

Die Bewertung der internen Validität zeigte, dass die eingeschlossenen Studien methodisch sehr unterschiedlich belastbar sind. Nur drei von 16 Studien wurden insgesamt mit einem niedrigen Biasrisiko bewertet. Dies betrifft Doenya-Barak et al. (2024), Glover et al. (2016) und Kjellberg et al. (2025).

Catalogna et al. (2022), D'hoore et al. (2025), Gothard et al. (2010) und Zilberman-Itskovisch et al. (2022) wurden mit einigen Bedenken beurteilt.

Die restlichen Studien von Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), Doenya-Barak et al. (2022), Efrati et al. (2015), Kjellberg, Douglas, et al. (2024), die Subanalyse von Kjellberg, Zhao, et al. (2024) sowie Leitman et al. (2023) weisen ein hohes Biasrisiko auf. Damit ist die Evidenzbasis insgesamt vorsichtig zu interpretieren, auch, wenn einzelne Studien methodisch überzeugend durchgeführt wurden.

Die RoB 2-Bewertung verdeutlicht, in welchen Domänen der eingeschlossenen Studien ein erhöhtes Verzerrungsrisiko bestand. Zur inhaltlichen Einordnung dieser Ergebnisse lassen sich die identifizierten methodischen Schwächen den von Braun et al. (2021) beschriebenen Biasformen zuordnen. Dadurch wird sichtbar, welche Arten systematischer Verzerrung in den Studien mit Biasrisiko besonders relevant waren und auf welche Aspekte bei zukünftigen HBOT-Studien besonders geachtet werden sollte.

Ein Selection Bias tritt vor allem dort auf, wo die Randomisierung oder die verdeckte Zuteilung unzureichend beschrieben oder methodisch problematisch umgesetzt wurde und es zu Unterschieden der Charakteristika der Teilnehmenden an der Baseline kommt. Dies betrifft insbesondere Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), Catalogna et al. (2022), D'hoore et al. (2025), Doenya-Barak et al. (2022), Efrati et al. (2015), Gothard et al. (2010) und Zilberman-Itskovich et al. (2022), wobei bei Burcea et al. (2022) und Capone et al. (2011) zusätzlich keine Informationen zur Vergleichbarkeit der Charakteristika der Teilnehmenden vorhanden sind und sie somit mit hohem Risiko durch den Randomisierungsprozess bewertet wurden.

Ein Performance Bias, also ein Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen ergibt sich durch Verabreichung von zusätzlichen oder veränderten

Interventionen oder der Nicht-Einhaltung der Intervention durch die Teilnehmenden. Das Risiko der Verzerrung des Ergebnisses kann durch die Verblindung der Teilnehmenden und des Studienpersonals sowie einer angemessenen Analyse verringert oder vermieden werden. Bei den doppelblind durchgeführten Studien von Catalogna et al. (2022), D'hoore et al. (2025), Doeniyas-Barak et al. (2024), Glover et al. (2016), Kjellberg et al. (2025), Leitman et al. (2023) und Zilberman-Itskovich et al. (2022) wurde ein niedriges Risiko festgestellt.

Insbesondere die fehlende Verblindung der Teilnehmenden oder Behandelnden oder das Nichtbeschreiben der Verblindung führt bei Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), Doeniyas-Barak et al. (2022), Efrati et al. (2015), Gothard et al. (2016), Kjellberg, Douglas, et al. (2024) und der Subanalyse von Kjellberg, Zhao, et al. (2024) zu einigen Bedenken bzw. einem hohen Risiko. In diesen Studien kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Wissen über die Gruppenzuteilung das Verhalten der Teilnehmenden, die Behandlungssituation, Begleitmaßnahmen oder klinische Entscheidungen beeinflusst hat. In den Studien von Burcea et al. (2022) und Capone et al. (2011) führen die Teilnehmenden zusätzliche therapeutische Maßnahmen wie Mundhygiene, Teilbelastung und medikamentöse Schmerztherapie durch, wobei die unterschiedliche Erwartungshaltung bezüglich des Effektes durch die Kenntnis der Intervention zu einem hohen Verzerrungsrisiko führt. In der Studie Kjellberg, Zhao, et al. (2024) führt die fehlende Verblindung des Behandlungsteams in Bezug auf den Endpunkt „Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation“ ebenso zu einem hohen Verzerrungsrisiko, da von keiner standardisierten Entlassungsstrategie berichtet wurde und somit die klinische Entscheidung möglicherweise durch das Wissen über die Intervention beeinflusst wurde. Zusätzlich wurde in keiner dieser Studien eine Intention-to-treat-Analyse durchgeführt.

Die mangelnde oder unzureichende Verblindung der Teilnehmenden, des Personals bzw. der Assessoren kann zu einer deutlichen Verzerrung des Effekts der Intervention führen (Braun et al., 2021).

Die eingeschlossenen placebo- beziehungsweise scheinkontrollierten Studien zeigen, dass methodisch hochwertige und verblindete Studiendesigns im Bereich der HBOT

grundsätzlich möglich sind. Trotz der besonderen Herausforderungen durch wahrnehmbare physikalische Effekte wie Druckveränderungen, Ohrdruckausgleich oder Geräusche der Druckkammer konnte in mehreren Studien eine glaubwürdige Verblindung umgesetzt werden. Auch Weaver et al. (2012) zeigen, dass geringe Unterschiede im Kammerdruck auch bei druckkammererfahrenen Personen nicht zuverlässig erkannt wurden, was letztendlich verdeutlicht, dass eine Verblindung der Teilnehmenden in der Druckkammer möglich ist. Die Verblindung der Teilnehmer_innen ist insbesondere bei subjektiven Endpunkten relevant, da eine erkannte Gruppenzuteilung das Biasrisiko erhöhen kann.

Lansdorp & van Hulst (2018) weisen darauf hin, dass Scheininterventionen sorgfältig geplant und transparent berichtet werden müssen, da bereits geringe Druckveränderungen physiologische Effekte auslösen können und Scheinbehandlungen für Teilnehmende mit Belastungen und potenziellen Risiken, wie beispielsweise Ohrbarotraumata, verbunden sind. Die Durchführung placebo-kontrollierter HBOT-Studien erfordert daher eine sorgfältige methodische und ethische Abwägung zwischen wissenschaftlicher Forschung und der Belastung der Teilnehmenden.

Ein Attrition Bias war vor allem dort möglich, wo relevante fehlende Ergebnisdaten, Drop-outs oder keine klare Intention-to-treat-Analyse vorlagen. Dies zeigte sich bei Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), Catalogna et al. (2022), D'hoore et al. (2025), Doenyas-Barak et al. (2022), Efrati et al. (2015), Gothard et al. (2010) sowie Leitman et al. (2023) und Zilberman-Itskovich et al. (2022), wobei die Studien Burcea et al. (2022) und Leitman et al. (2023), die keine Angaben zum Umgang mit fehlenden Daten und keine Intention-to-treat-Analyse beschreiben, mit einem hohen Risiko beurteilt wurden.

Ein Detection Bias zeigte sich vor allem dann, wenn subjektive oder klinisch entscheidungsabhängige Endpunkte bei fehlender oder unvollständiger Verblindung bewertet wurden. Dies betraf insbesondere Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011), Efrati et al. (2015) und Kjellberg, Douglas, et al. (2024). Besonders relevant ist dies bei patientenberichteten Endpunkten wie Schmerz, Lebensqualität oder Symptomschwere, da Erwartungen an die HBOT die Selbsteinschätzung beeinflussen können. Auch, wenn die Messmethode angemessen

bzw. beide Gruppen gleich gemessen wurden, werden diese Studien auf Grund der fehlenden Verblindung mit hohem Risiko beurteilt.

Ein Information Bias überschneidet sich in den vorliegenden Studien teilweise mit dem Detection Bias, da mehrere Endpunkte auf subjektiven Angaben der Teilnehmenden beruhten. Dies betrifft vor allem Ablin et al. (2023), Boussi-Gross et al. (2024), Capone et al. (2011), Doenyas-Barak et al. (2022) und Efrati et al. (2015). Wenn Teilnehmende nicht verblindet sind und gleichzeitig Schmerzen, Symptomlast oder Lebensqualität selbst einschätzen, kann die Informationserhebung systematisch durch Erwartungen oder Enttäuschungen beeinflusst werden.

Ein Reporting Bias bestand vor allem dann, wenn Studienregistrierung, Studienprotokoll, Analyseplan oder eindeutig vordefinierte primäre Endpunkte fehlten oder unklar waren. Einige Bedenken gab es insbesondere bei Burcea et al. (2022), Capone et al. (2011) und D'hoore et al. (2025), denn hier wurden keine Registrierung und kein Studienprotokoll gefunden. Bei Efrati et al. (2015), der Subanalyse von Kjellberg, Zhao, et al. (2024) und Leitman et al. (2023) ergab sich durch explorative oder nachträglich fokussierte Endpunkte das Risiko selektiver Ergebnisberichterstattung.

Insgesamt zeigt diese Zuordnung, dass die eingeschränkte interne Validität der Studien mit hohem Biasrisiko nicht durch einen einzelnen methodischen Mangel erklärbar ist. Vielmehr ergeben sich die Einschränkungen aus dem Zusammenspiel unklarer Randomisierung, fehlender oder unzureichender Verblindung, subjektiver patientenberichteter Endpunkte, fehlender Ergebnisdaten und unzureichender Transparenz von Endpunkten und Analysen. Für die Interpretation der Evidenz zur HBOT bei Off-Label-Indikationen bedeutet dies, dass berichtete positive Effekte vorsichtig bewertet werden müssen, solange diese methodischen Risiken nicht ausreichend kontrolliert sind.

Besonders relevant ist, dass sich die Schwächen der Berichtsqualität in der RoB 2-Bewertung widerspiegeln. Unklare Angaben zur Randomisierung und insbesondere zur verdeckten Zuteilung erschwerten die Einschätzung eines möglichen Selektionsbias. Zusätzlich trugen fehlende oder unzureichende Verblindung, subjektive

patientenberichtete Endpunkte, unklare Intention-to-treat-Analysen, fehlende Ergebnisdaten sowie fehlende Registrierung oder unklare Studienprotokolle dazu bei, dass mehrere Studien ein erhöhtes Verzerrungsrisiko aufwiesen.

Die Ergebnisse der eingeschlossenen HBOT-Studien können daher nicht allein anhand ihrer berichteten Effekte bewertet werden. Entscheidend ist auch, wie verlässlich diese Effekte methodisch abgesichert sind. Die Auswertung zeigt, dass die Aussagekraft der Evidenz zu HBOT bei Off-Label-Indikationen durch methodische Unsicherheiten und unvollständige Berichterstattung teilweise deutlich eingeschränkt ist. Die Studienqualität ist dabei eng mit der Berichtsqualität und der internen Validität verknüpft. Damit zeigt sich, dass die einzelnen qualitativen Anforderungen nicht isoliert betrachtet werden können. Eine transparente Berichterstattung bildet die Grundlage für die Beurteilung der methodischen Qualität, während methodische Schwächen wiederum die interne Validität und damit die Aussagekraft der Evidenz beeinflussen.

Damit unterstreichen die Ergebnisse die Notwendigkeit nachvollziehbarer regulatorischer Einordnung, umfangreicher Studienplanung und transparenter Berichterstattung, um zukünftige Forschungsprojekte in der hyperbaren Medizin rechtlich und qualitativ abzusichern.

4.2 Stärken und Limitationen des Systematized Reviews

Die Aussagekraft des vorliegenden Systematized Reviews ergibt sich vor allem aus dem klar abgegrenzten methodischen Vorgehen. Einerseits wurden zuerst die regulatorischen und qualitativen Vorgaben für klinische Studien zur HBOT im EU/EWR-Raum analysiert. Anschließend wurden die in den Studien berichtete Umsetzung dieser Anforderungen systematisch erfasst, bewertet und vergleichend dargestellt.

Für die dafür herangezogenen Publikationen wurden die Suchstrategie, die Studienauswahl, die Datenextraktion sowie die Qualitätsbeurteilung vor der Auswertung festgelegt und im Methodenteil nachvollziehbar beschrieben. Dadurch wird transparent, nach welchen Kriterien Studien eingeschlossen, ausgeschlossen und anschließend bewertet wurden.

Eine zentrale Stärke besteht in der engen thematischen Eingrenzung der Arbeit. Eingeschlossen wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien mit erwachsenen Patient_innen, in denen HBOT bei Off-Label-Indikationen untersucht wurde. Anerkannte HBOT-Indikationen nach den Empfehlungen des ECHM wurden bewusst ausgeschlossen. Zusätzlich wurde HBOT klar definiert als Behandlung mit 100 % Sauerstoff in einer Druckkammer bei mindestens 1,4 ATA. Durch diese Kriterien konnte der Fokus auf jene Studien gelegt werden, bei denen regulatorische, methodische und praktische Herausforderungen besonders relevant sind.

Die Literaturrecherche stellt eine weitere Stärke dar. Sie orientierte sich an einer PICO-basierten Suchstrategie und wurde strukturiert durchgeführt. Der Auswahlprozess wurde mithilfe eines PRISMA-Flussdiagramms dokumentiert. Es wurden Duplikate in Zotero entfernt, Titel und Abstracts geprüft und Volltexte beurteilt. Dadurch ist der Weg von der initialen Trefferzahl bis zu den eingeschlossenen Studien nachvollziehbar.

Auch die Datenerhebung und Qualitätsbewertung erhöhen die Nachvollziehbarkeit der Arbeit. Die Datenextraktion erfolgte anhand vorab erstellter Datenblätter, die an die CONSORT-Kriterien angelehnt waren. Dadurch konnten Angaben zum Hintergrund und Ziel, zu der Methode, der Randomisierung, den Ergebnissen und Informationen aus der Diskussion sowie andere Informationen einheitlich erfasst werden. Die getrennte Bewertung von Berichtsqualität mit CONSORT 2010 und der internen Validität mit RoB 2 ermöglichte zudem eine differenzierte Einschätzung der methodischen Aussagekraft der eingeschlossenen RCTs.

Limitationen ergeben sich vor allem aus dem Umfang der Recherche. Die Suche wurde auf PubMed und EMBASE beschränkt. Relevante Studien aus weiteren Datenbanken, grauer Literatur, Studienregistern oder nicht publizierten Untersuchungen könnten daher unberücksichtigt geblieben sein. Damit kann ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Einschränkung betrifft die sprachliche, zeitliche und geografische Eingrenzung. Eingeschlossen wurden nur deutsch- und englischsprachige Publikationen aus dem Zeitraum 2010 bis 2025. Zudem lag der Fokus auf Studien aus

dem EU- beziehungsweise EWR-Raum; das Vereinigte Königreich wurde bis 2020 und Israel aufgrund vergleichbarer beziehungsweise assoziierter Forschungsstrukturen berücksichtigt. Diese Eingrenzung ist für die regulatorische Fragestellung sinnvoll, begrenzt jedoch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Gesundheitssysteme und regulatorische Rahmenbedingungen.

Zudem beruhte die Bewertung der regulatorischen und organisatorischen Anforderungen auf den Angaben in den veröffentlichten Studienberichten. Viele Aspekte, die für die tatsächliche Durchführung klinischer HBOT-Studien wesentlich sind, wie z.B. technische Sicherheitsprüfungen, GCP-Dokumentation, Monitoring oder konkrete Abläufe innerhalb der Druckkammer, werden in Publikationen nur begrenzt beschrieben. Dadurch kann nicht sicher beurteilt werden, ob fehlende Angaben auf eine mangelhafte Umsetzung oder lediglich auf eine unvollständige Berichterstattung zurückzuführen sind.

Schließlich wurde die Studienauswahl, Datenextraktion und Bewertung im Rahmen dieser Masterarbeit durch eine einzelne Autorin durchgeführt. Obwohl standardisierte Instrumente und vorab definierte Bewertungskriterien verwendet wurden, können subjektive Einschätzungen bei der Interpretation einzelner Kriterien nicht vollständig ausgeschlossen werden. Eine zweite unabhängige Bewertung hätte die Reliabilität der Einschätzungen zusätzlich erhöhen können.

5 Zusammenfassung und Schlussbetrachtung

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit regulatorischen Besonderheiten und praktischen Herausforderungen klinischer Studien zur HBOT in der Druckkammer. Im Mittelpunkt standen randomisierte kontrollierte Studien zu Off-Label-Indikationen, da gerade in diesem Bereich eine besondere Spannung zwischen klinischem Forschungsinteresse, regulatorischer Einordnung, methodischer Qualität und praktischer Durchführbarkeit besteht.

Ziel war es, diese Anforderungen systematisch zu analysieren und dadurch zu einem besseren Verständnis klinischer Forschungsprojekte in der hyperbaren Medizin beizutragen.

Zur Beantwortung der Forschungsfrage wurde ein Systematized Review durchgeführt. Dabei wurden regulatorische Grundlagen, spezifische Anforderungen der hyperbaren Medizin sowie qualitative Anforderungen an randomisierte kontrollierte Studien berücksichtigt. Die eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Berichtsqualität, Studienqualität und internen Validität analysiert. Dadurch konnten nicht nur einzelne methodische Schwächen der Publikationen, sondern auch übergeordnete Herausforderungen bei der Planung, Durchführung und Bewertung klinischer HBOT-Studien sichtbar gemacht werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass klinische Studien zur HBOT in der Druckkammer deutlich komplexere Rahmenbedingungen aufweisen als viele andere klinische Interventionsstudien. Die Besonderheit liegt vor allem darin, dass medizinischer Sauerstoff, Druckkammeranlage, technische Sicherheitsanforderungen, Notfallmanagement, regulatorische Dokumentation und klinische Studienmethodik gemeinsam betrachtet werden müssen. HBOT-Studien können daher nicht ausschließlich als klassische Arzneimittelstudien verstanden werden, sondern erfordern eine interdisziplinäre Planung, die medizinische, technische, organisatorische, ethische und rechtliche Aspekte verbindet.

Die Forschungsfrage konnte dahingehend beantwortet werden, dass klinische Studien zur HBOT in der Druckkammer im EU/EWR-Raum sowohl regulatorischen als auch

qualitativen Vorgaben unterliegen. Bei arzneimittelrechtlich einzuordnenden klinischen Prüfungen ist insbesondere die Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (2014) über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln maßgeblich. Ergänzend sind die spezifischen Anforderungen der hyperbaren Medizin zu berücksichtigen, insbesondere technische Sicherheitsanforderungen, qualifiziertes Personal, geeignete Druckkammerausstattung und standardisierte Abläufe, wie sie unter anderem im „European Code of Good Practice for Hyperbaric Oxygen Therapy“ beschrieben werden.

In der Beurteilung der qualitativen Anforderungen konnte gezeigt werden, dass sowohl in Bezug auf die Studienqualität, die Berichtsqualität als auch die methodische Qualität Mängel bestehen und dadurch die in den Studien beschriebenen Effekte der HBOT einem deutlichen Verzerrungsrisiko unterliegen. Es konnte gezeigt werden, dass die Berichtsqualität, die Studienqualität und die interne Validität miteinander verknüpft sind und dass bei Studien, die methodisch adäquat geplant, umgesetzt und transparent berichtet wurden, die Evidenz zur HBOT bei Off-Label-Indikationen belastbar bewertet werden kann.

Das übergeordnete Ziel der Arbeit wurde damit erreicht. Die Analyse konnte zeigen, welche regulatorischen, methodischen und organisatorischen Faktoren für qualitativ hochwertige klinischen Studien in der Druckkammer besonders relevant sind und an welchen Stellen Verbesserungsbedarf besteht. Damit leistet die Arbeit einen Beitrag zur Qualitätssicherung, zur rechtlichen und methodischen Klarheit sowie zur Erleichterung der Planung zukünftiger Forschungsprojekte in der hyperbaren Medizin.

Für die Forschung ergeben sich daraus mehrere Implikationen. Zukünftige HBOT-Studien sollten möglichst frühzeitig prospektiv geplant, registriert und transparent nach etablierten Standards dokumentiert werden. Besonders wichtig sind klare Angaben zur Rekrutierung, Randomisierung und Generalisierbarkeit. Die Verwendung der CONSORT-Checkliste und die Vermeidung oder Reduzierung der Biasrisiken kann bereits in der Planungsphase dazu beitragen, spätere Bericht- und Qualitätslücken zu reduzieren.

Mit der verpflichtenden Nutzung des Clinical Trials Information System (CTIS) im Rahmen der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 (Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union, 2014) werden durch die zentrale Registrierung und koordinierte Antragstellung regulatorische Prozesse stärker standardisiert und öffentlich nachvollziehbar gemacht. Dadurch könnte sich die Transparenz klinischer Prüfungen im europäischen Raum zukünftig verbessern, da studienbezogene Dokumente wie Studienprotokolle und Prüferinformationen zugänglicher werden sollen (Strech, 2023). Für die vorliegende Arbeit ist dies besonders relevant, da zentrale regulatorische Anforderungen anhand der Publikationen nur eingeschränkt überprüfbar waren und eine bessere Verfügbarkeit solcher Dokumente künftig eine unabhängigere Bewertung ermöglichen könnte.

Für die Praxis zeigt die Arbeit, dass klinische HBOT-Studien nur durch klare Zuständigkeiten und gut abgestimmte Abläufe verlässlich durchgeführt werden können. Studienzentren sollten daher standardisierte Arbeitsabläufe, technische Sicherheitsmaßnahmen, Notfallabläufe, Schulungen des beteiligten Personals sowie eine nachvollziehbare Dokumentation und Qualitätssicherung frühzeitig etablieren. Auch die Zusammenarbeit zwischen Ärzt_innen, Studienkoordination, eventuell durch Sponsorfirmer, Ethikkommissionen, Technik und Druckkammerpersonal ist wesentlich, da organisatorische Unklarheiten die Durchführung klinischer Studien erheblich erschweren können.

Darüber hinaus sollten zukünftige Forschungsprojekte mit größeren Fallzahlen durchgeführt werden und, wenn möglich, multizentrische Studiendesigns anstreben, um die Aussagekraft und Übertragbarkeit der Ergebnisse zu verbessern.

Ebenso besteht Forschungsbedarf hinsichtlich Patient_innenselektion, Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Langzeitverlauf und Kosten-Effektivität. Gerade bei Off-Label-Indikationen ist es bedeutsam, nicht nur mögliche therapeutische Effekte, sondern auch Aufwand, Risiken, Belastung, Kosten und klinische Relevanz systematisch zu erfassen. Dadurch könnte langfristig besser beurteilt werden, für welche Patient_innengruppen die HBOT tatsächlich einen Nutzen bietet, eine mögliche Anerkennung gerechtfertigt erscheint und bei welchen Indikationen weitere Forschung notwendig ist.

Zusammenfassend verdeutlicht die Arbeit, dass die hyperbare Medizin ein relevantes, aber methodisch und regulatorisch anspruchsvolles Forschungsfeld darstellt. Eine bessere Evidenzbasis ist insbesondere für Off-Label-Anwendungen notwendig, um Patient_innensicherheit, wissenschaftliche Qualität und ethische Vertretbarkeit fundiert beurteilen zu können. Zukünftige Forschung sollte daher nicht nur die Wirksamkeit einzelner Anwendungen untersuchen, sondern auch die besonderen Bedingungen der Druckkammer systematisch in Studienplanung, Durchführung und Berichterstattung einbeziehen. Dadurch kann die Grundlage geschaffen werden, klinische HBOT-Forschung transparenter, vergleichbarer und praxisnäher umzusetzen.

LITERATURVERZEICHNIS

- Ablin, J. N., Lang, E., Catalogna, M., Aloush, V., Hadanny, A., Doenyas-Barak, K., Finci, S., Polak, N., Fishlev, G., Korin, C., Tzidky, R. Y., Meir Genuth, O., & Efrati, S. (2023). Hyperbaric oxygen therapy compared to pharmacological intervention in fibromyalgia patients following traumatic brain injury: A randomized, controlled trial. *PloS One*, 18(3), e0282406. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0282406>
- Blümle, A., Von Elm, E., Antes, G., & Meerpohl, J. J. (2014). Messung und Bewertung der Studienqualität und Berichtsqualität. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 108(8–9), 495–503. <https://doi.org/10.1016/j.zefq.2014.09.022>
- Boussi-Gross, R., Catalogna, M., Lang, E., Shamai, Z., Ablin, J. N., Aloush, V., Doenyas-Barak, K., Lorberboym, M., Lev-Wiesel, R., & Efrati, S. (2024). Hyperbaric oxygen therapy vs. Pharmacological intervention in adults with fibromyalgia related to childhood sexual abuse: Prospective, randomized clinical trial. *Scientific Reports*, 14(1), 11599. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62161-5>
- Braun, C., Schmucker, C., Nothacker, M., Nitschke, K., Schaefer, C., Bollig, C., Muche-Borowski, C., Kopp, I. B., & Meerpohl, J. (2021). *Manual Bewertung des Biasrisikos in Interventionsstudien*. Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. <https://doi.org/10.6094/UNIFR/194900>
- Burcea, A., Mihai, L. L., Bechir, A., Suci, M., & Bechir, E. S. (2022). Clinical Assessment of the Hyperbaric Oxygen Therapy Efficacy in Mild to Moderate Periodontal Affections: A Simple Randomised Trial. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(2), 2. <https://doi.org/10.3390/medicina58020234>
- Capone, A., Podda, D., Ennas, F., Iesu, C., Casciu, L., & Civinini, R. (2011). Hyperbaric oxygen therapy for transient bone marrow oedema syndrome of the hip. *Hip International: The Journal of Clinical and Experimental Research on Hip Pathology and Therapy*, 21(2), 211–216. 3. <https://doi.org/10.5301/HIP.2011.6492>
- Catalogna, M., Sasson, E., Hadanny, A., Parag, Y., Zilberman-Itskovich, S., & Efrati, S. (2022). Effects of hyperbaric oxygen therapy on functional and structural connectivity in post-COVID-19 condition patients: A randomized, sham-controlled trial. *NeuroImage. Clinical*, 36, 103218. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103218>

- D'hoore, L., Germonpré, P., Rinia, B., Caeyers, L., Stevens, N., & Balestra, C. (2025). Effect of normobaric and hyperbaric hyperoxia treatment on symptoms and cognitive capacities in Long COVID patients: A randomised placebo-controlled, prospective, double-blind trial. *Diving and Hyperbaric Medicine*, 55(2), 104–113. 4. <https://doi.org/10.28920/dhm55.2.104-113>
- Doenyas-Barak, K., Catalogna, M., Kutz, I., Levi, G., Hadanny, A., Tal, S., Daphna-Tekoha, S., Sasson, E., Shechter, Y., & Efrati, S. (2022). Hyperbaric oxygen therapy improves symptoms, brain's microstructure and functionality in veterans with treatment resistant post-traumatic stress disorder: A prospective, randomized, controlled trial. *PloS One*, 17(2), e0264161. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264161>
- Doenyas-Barak, K., Kutz, I., Lang, E., Assouline, A., Hadanny, A., Aberg, K. C., Levi, G., Beberashvili, I., Mayo, A., & Efrati, S. (2024). Hyperbaric Oxygen Therapy for Veterans With Combat-Associated Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Sham-Controlled Clinical Trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 85(4), 24m15464. <https://doi.org/10.4088/JCP.24m15464>
- Efrati, S., Golan, H., Bechor, Y., Faran, Y., Daphna-Tekoah, S., Sekler, G., Fishlev, G., Ablin, J. N., Bergan, J., Volkov, O., Friedman, M., Ben-Jacob, E., & Buskila, D. (2015). Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome—Prospective clinical trial. *PloS One*, 10(5), e0127012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127012>
- Glover, M., Smerdon, G. R., Andreyev, H. J., Benton, B. E., Bothma, P., Firth, O., Gothard, L., Harrison, J., Ignatescu, M., Laden, G., Martin, S., Maynard, L., McCann, D., Penny, C. E. L., Phillips, S., Sharp, G., & Yarnold, J. (2016). Hyperbaric oxygen for patients with chronic bowel dysfunction after pelvic radiotherapy (HOT2): A randomised, double-blind, sham-controlled phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 17(2), 224–233. 6. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00461-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00461-1)
- Gothard, L., Haviland, J., Bryson, P., Laden, G., Glover, M., Harrison, S., Woods, M., Cook, G., Peckitt, C., Pearson, A., Somaiah, N., Stanton, A., Mortimer, P., & Yarnold, J. (2010). Randomised phase II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema after radiotherapy for cancer. *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic*

Radiology and Oncology, 97(1), 101–107. 7.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.04.026>

- Hopewell, S., Chan, A.-W., Collins, G. S., Hróbjartsson, A., Moher, D., Schulz, K. F., Tunn, R., Aggarwal, R., Berkwits, M., Berlin, J. A., Bhandari, N., Butcher, N. J., Campbell, M. K., Chidebe, R. C. W., Elbourne, D., Farmer, A., Fergusson, D. A., Golub, R. M., Goodman, S. N., ... Boutron, I. (2025). CONSORT 2025 statement: Updated guideline for reporting randomised trials. *The Lancet*, 405(10489), 1633–1640. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00672-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00672-5)
- Kirby, J. P., Snyder, J., Schuerer, D. J. E., Peters, J. S., & Bochicchio, G. V. (2019). Essentials of Hyperbaric Oxygen Therapy: 2019 Review. *Missouri Medicine*, 116(3), 176–179.
- Kjellberg, A., Douglas, J., Pawlik, M. T., Hassler, A., Al-Ezerjawi, S., Boström, E., Abdel-Halim, L., Liwenborg, L., Jonasdottir-Njåstad, A.-D., Kowalski, J., Catrina, S.-B., Rodriguez-Wallberg, K. A., & Lindholm, P. (2024). Five sessions of hyperbaric oxygen for critically ill patients with COVID-19-induced ARDS: A randomised, open label, phase II trial. *Respiratory Medicine*, 232, 107744. a. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107744>
- Kjellberg, A., Hassler, A., Boström, E., El Gharbi, S., Al-Ezerjawi, S., Schening, A., Fischer, K., Kowalski, J. H., Rodriguez-Wallberg, K. A., Bruchfeld, J., Ståhlberg, M., Nygren-Bonnier, M., Runold, M., & Lindholm, P. (2025). Ten sessions of hyperbaric oxygen versus sham treatment in patients with long covid (HOT-LoCO): A randomised, placebo-controlled, double-blind, phase II trial. *BMJ Open*, 15(4), e094386. 12. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-094386>
- Kjellberg, A., Zhao, A., Lussier, A., Hassler, A., Al-Ezerjawi, S., Boström, E., Catrina, S.-B., Bergman, P., Rodriguez-Wallberg, K. A., & Lindholm, P. (2024). Hyperbaric oxygen therapy as an immunomodulatory intervention in COVID-19-induced ARDS: Exploring clinical outcomes and transcriptomic signatures in a randomised controlled trial. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 87, 102330. b. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2024.102330>
- Kot, J., Desola, J., Lind, F., Mueller, P., Jansen, E., Burman, F., & Working Group, W. G. (2023). A European code of good practice for hyperbaric oxygen therapy—Review 2022. *Diving and Hyperbaric Medicine*, 53(4)(Suppl), 1–17. <https://doi.org/10.28920/dhm53.4.suppl.1-17>

- Lansdorp, C. A., & van Hulst, R. A. (2018). Double-blind trials in hyperbaric medicine: A narrative review on past experiences and considerations in designing sham hyperbaric treatment. *Clinical Trials (London, England)*, 15(5), 462–476. <https://doi.org/10.1177/1740774518776952>
- Leitman, M., Fuchs, S., Tyomkin, V., Hadanny, A., Zilberman-Itskovich, S., & Efrati, S. (2023). The effect of hyperbaric oxygen therapy on myocardial function in post-COVID-19 syndrome patients: A randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 13(1), 9473. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36570-x>
- Mathieu, D., Marroni, A., & Kot, J. (2017). ECHM Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: Recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving and Hyperbaric Medicine*, 47(1), 24–32. <https://doi.org/10.28920/dhm47.1.24-32>
- Mitchell, S. J., & Bennett, M. H. (2014). Unestablished indications for hyperbaric oxygen therapy. *Diving and Hyperbaric Medicine*, 44(4), 228–234.
- Ortega, M. A., Fraile-Martinez, O., García-Montero, C., Callejón-Peláez, E., Sáez, M. A., Álvarez-Mon, M. A., García-Honduvilla, N., Monserrat, J., Álvarez-Mon, M., Bujan, J., & Canals, M. L. (2021). A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina*, 57(9), 864. <https://doi.org/10.3390/medicina57090864>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Raffauf-Seufert, C., & Grass, G. (2023). Bewertung klinischer Arzneimittelprüfungen durch Ethikkommissionen: Änderungen durch die neue EU-Verordnung 536/2014 (CTR) und nötige Harmonisierungsmaßnahmen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 66(1), 45–51. <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03627-7>
- Schulz, K. F., Altman, D. G., Moher, D., & for the CONSORT Group. (2010). CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*, 340(mar23 1), c332–c332. <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>

- Sen, S., & Sen, S. (2021). Therapeutic effects of hyperbaric oxygen: Integrated review. *Medical Gas Research*, 11(1), 30–33. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.310057>
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H.-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- Strech, D. (2023). Transparenz in der klinischen Forschung: Welchen Beitrag leistet die neue EU-Verordnung 536/2014? *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 66(1), 52–59. <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03631-x>
- Ustad, F., Ali, F., Ustad, T., Aher, V., M.C, P., & Suryavanshi, H. (2012). USES OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY: A REVIEW. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 1, 892–906. <https://doi.org/10.14260/jemds/144>
- Weaver, L. K., Churchill, S. K., Bell, J., Deru, K., & Snow, G. L. (2012). A blinded trial to investigate whether „pressure-familiar“ individuals can determine chamber pressure. *Undersea & Hyperbaric Medicine: Journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 39(4), 801–805.
- Zilberman,-Itskovich, S., Catalogna, M., Sasson, E., Elman-Shina, K., Hadanny, A., Lang, E., Finci, S., Polak, N., Fishlev, G., Korin, C., Shorer, R., Parag, Y., Sova, M., & Efrati, S. (2022). Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: Randomized controlled trial. *Scientific Reports*, 12(1), 11252. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15565-0>

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm (Page et al., 2021)	30
---	----

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Wesentliche Biasformen in Interventionsstudien (Braun et al., 2021)	9
Tabelle 2: Empfohlene Indikationen ECHM (Mathieu et al., 2017).....	12
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien.....	14
Tabelle 4: Suchstrategie	15
Tabelle 5: Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	32
Tabelle 6: Umsetzung der regulatorischen Anforderungen	34
Tabelle 7: Berichtsqualität der eingeschlossenen Studien (nach Schulz et al., 2010) .	39
Tabelle 8: Studienqualität der eingeschlossenen Studien.....	41
Tabelle 9: Biasrisiko der eingeschlossenen Studien	48

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Bedeutung
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome / akutes Atemnotsyndrom
ATA	Atmosphären absolut
AxMP	Auxiliary Medicinal Product, Hilfspräparat
CAPS-5	Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5
CE	Conformité Européenne; Kennzeichnung der EU-Konformität
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID	Coronavirus Disease
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CSA	Childhood Sexual Abuse / sexueller Missbrauch von Kindern
CTR	Clinical Trials Regulation
CTIS	Clinical Trials Information System
DIN	Deutsches Institut für Normung
EBAss	European Baromedical Association
ECHM	European Committee for Hyperbaric Medicine
EDTC	European Diving Technology Committee
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Europäische Kommission
EMA	European Medicines Agency / Europäische Arzneimittel-Agentur
EMBASE	Excerpta Medica Database
EN	Europäische Norm
EU	Europäische Union
EU/EEA	European Union / European Economic Area
EU/EWR	Europäische Union / Europäischer Wirtschaftsraum
EUBS	European Undersea and Baromedical Society
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
GCP	Good Clinical Practice / Gute Klinische Praxis
GLS	Global Longitudinal Strain
GMP	Good Manufacturing Practice / Gute Herstellungspraxis

HBOT	Hyperbaric Oxygen Therapy / hyperbare Sauerstofftherapie
ICU	Intensive Care Unit
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IMP	Investigational Medicinal Product / Prüfpräparat
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
ISO	International Organization for Standardization
KI	künstliche Intelligenz
MDR	Medical Device Regulation
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NCT	ClinicalTrials.gov-Registrierungsnummer
OHI-S	Oral Health Index-Simplified
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PTSD	Posttraumatic Stress Disorder / posttraumatische Belastungsstörung
PubMed	Public/Publisher MEDLINE
RAND-36	RAND 36-Item Health Survey
RCT	Randomized Controlled Trial / randomisierte kontrollierte Studie
RoB 2	Risk of Bias 2
SAE	Serious Adverse Event / schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
ST	Standardtherapie
TBI	Traumatic Brain Injury / traumatische Hirnverletzung
TN	Teilnehmende
TS	Therapieschema
VAS	Visuelle Analogskala
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

ANHANG

Literaturrechercheprotokoll

Datenbank (Datum der Suche)	Suchstrategie und Filter	Treffer
PubMed (14.10.2025)	Hyperbaric Oxygenation[Mesh] OR "Hyperbaric oxygen therap*"[tw] OR "hyperbaric oxygen treatment"[tw] OR "Hyperbaric oxygen*"[tw]; Filter: Randomized Controlled Trial, Humans, Deutsch/Englisch, Publikationszeitraum 2010-2025	210
Embase (20.12.2025)	("hyperbaric oxygenation":ab,ti OR "hyperbaric oxygen therap*":ab,ti OR "hyperbaric oxygen treatment":ab,ti) AND "hyperbaric oxygen":ab,ti AND "randomized controlled trial":ab,ti AND [2010-2025]/py	97

PRISMA 2020 Checklist (Page et al., 2021)

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Title page
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	II, III
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	3-7
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	7-8
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	12-16
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	8, 16-17
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	16-17; Table 4
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	16-17
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	16-17
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	12-17
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	17
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	17-19
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	N/A
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	12-17
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	N/A
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	17

	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	N/A
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	N/A
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	N/A
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	17-19, 43-49, 50-60
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	N/A
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	30-33
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	30-33
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	34-42;
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	43-49, 50-60
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	34-49
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	41-49, 50-60
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	N/A
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	N/A
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	N/A
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	N/A
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	N/A
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	50-60
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	50-63
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	61-63
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	64-67
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	N/A

	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	N/A
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	N/A
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	N/A
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	N/A
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	N/A

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Datenblätter der eingeschlossenen Studien

Ablin et al., 2023 Hyperbaric oxygen therapy compared to pharmacological intervention in fibromyalgia patients following traumatic brain injury: A randomized, controlled trial		
Titel und Abstract		
Titel	„randomized controlled trial“ klar genannt	✓
Zusammenfassung	Design, Methode, Ergebnisse und Schlussfolgerung beschrieben	✓
Einleitung		
Hintergrund	Pathophysiologie der Fibromyalgie (FMS), Zusammenhang mit traumatische Hirnverletzungen (TBI), bisherige Evidenz zu HBOT und neuroplastischen Effekten beschrieben	✓
Ziele	Untersuchung des Nutzens der HBOT bei TBI-bedingter Fibromyalgie im Vergleich zu pharmakologischer Behandlung	✓
Methode		
Studiendesign	Prospektiv, randomisiert, kontrolliert, Parallelgruppen, single-blind, Zuteilungsverhältnis: 1:1, Einzelzentrum	✓
Änderungen nach Studienbeginn	Keine expliziten Protokolländerungen berichtet	nr
Proband_innen/ Patient_innen	Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert	✓
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	HBOT: Mehrpersonen-Überdruckkammer Sagol Zentrum für hyperbare Medizin und Forschung, Shamir Medical Center, Israel	✓
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben IG: HBOT, Druckkammer 60 Sitzungen, 5x/Woche über 3 Monate HBOT-Protokoll: 100 % Sauerstoff (Maske) bei 2.0 ATA für 90 Minuten mit fünfminütigen Luftpausen alle 20 Minuten; Kompressions-/Dekompressionsraten betrugen 1.0 Meter/Minute KG: pharmakologische Intervention für 3 Monate (in Israel für FMS zugelassenen Medikamente: Duloxetine und Pregabalin); gemäß Leitlinie (vom behandelnden Rheumatologen nach einer ausführlichen Aufklärung des Patienten ausgewählt); Behandlung mit vordefinierter Dosis, nach 6 Wochen eventuelle Dosisanpassung	✓
Endpunkte	Primärer Endpunkt klar definiert: • Schmerzintensität mittels visuellen Analogskala (VAS) Sekundäre Endpunkte: • Fragebögen zu Fibromyalgie-bezogenen Symptomen: Index für weit verbreitete Schmerzen (WPI), Skala für die Schwere der Fibromyalgie-Symptome (SSS), Fragebogen zu den Auswirkungen von Fibromyalgie (FIQ), Globale Schmerzskala (GPS) • Fragebogen zur Lebensqualität: RAND-Umfrage zum Gesundheitszustand, Short Form-36 (SF-36), Medical Outcome Sleep Scale (MOS) • Fragebögen zu psychologischen Aspekten: Der kurze Symptom-bogen-18 (BSI-18), Depression Inventory (BDI-II) • Assessments in Bezug auf Schmerzschwelle und konditionierte Schmerzmodulation: Druckschmerzschwelle (PPT), konditionierte Schmerzmodulation (CPM anhand Druckschmerzschwelle PPT) • Bildgebung der Gehirnaktivität: Single-Photon-Emissions Computertomographie (SPECT) des Gehirns	✓
Erhebungszeitpunkte	• Baseline • IG: 1–3 Wochen nach letzter HBOT-Sitzung • KG: nach dreimonatiger medikamentöser Behandlung	✓

Änderung nach Studienbeginn	Keine Angaben	nr
Fallzahlbestimmung	Poweranalyse beschrieben (geschätzte Stichprobengröße mit Standardabweichung von 40%; Power 80%, Signifikanzniveau 5%) 58 TN erforderlich, geplante Erhöhung unter Berücksichtigung einer Ausfallrate von 15%; Gesamtstichprobengröße 70 TN Die tatsächliche Ausfallrate betrug 25%, daher wurde die maximale Teilnehmerzahl auf 80 erhöht	✓
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	Computergenerierte Randomisierungstabelle, 1:1 Zuteilung	✓
Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Nicht beschrieben	-
Durchführung	Randomisierung überwacht durch verblindetes Forscherteam	✓
Verblindung	Single-blind: Outcome-Assessoren für Gruppenzuordnung verblindet TN und behandelndes medizinisches Personal nicht verblindet	✓
Ähnlichkeit der Interventionen	Keine Angaben	nr
Statistische Methoden	Detailliert beschrieben, ITT-Analyse durchgeführt	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse	Studienausschlüsse für jede Gruppe beschrieben und begründet, Flussdiagramm vorhanden • Evaluiert n=76 • Randomisiert n=64 (IG n=33, KG n=31) • Drop-out n=6 (IG n=4, KG n=2 Begleiterkrankung, mangelnder Compliance, Widerruf der Einwilligung) • Abschluss der Studie: n=58 (IG n=29, KG n=29)	✓
Aufnahme/ Rekrutierung	Rekrutierungszeitraum nicht beschrieben Keine detaillierte Beschreibung der Rekrutierung	-
Patient_innencharakteristika zu Studienbeginn	Gruppen hinsichtlich Ausgangsmerkmale und Symptome vergleichbar; Baseline-Tabelle vorhanden	✓
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Genaue Angabe der analysierten TN für jede Gruppe Drop-outs erklärt • IG: Primäranalyse n=29, Ausschluss: SPECT n=12, PPT n=2 • KG: Primäranalyse n=29, Ausschluss: SPECT n=4, PPT n=1	✓
Ergebnisse und Schätzmethode	Ergebnisse vollständig berichtet inkl. p-Value, keine Konfidenzintervalle, in einer Tabelle dargestellt	✓
Zusätzliche Analysen	Keine Angaben	nr
Schaden	Nebenwirkungen beider Gruppen detailliert berichtet, in einer Tabelle aufgelistet • IG: mildes Mittelohr-Barotrauma, Schmerzen im Stirnbereich, Sehunschärfe, Tinnitus • KG: Schwindel, Schläfrigkeit/Schwäche, Übelkeit und verstärkte Schmerzen, ausbleibende Besserung, verminderte Libido, Mundtrockenheit, Herzklopfen, Kopfschmerzen und allergische Reaktionen Alle Ereignisse wurden konservativ behandelt, und alle Teilnehmer schlossen ihre Behandlung ab	✓
Diskussion		
Limitierungen	Fehlende Daten zur Langzeitwirkung der HBOT; HBOT-Therapieprotokoll aufgrund anderer Indikationen gewählt; keine Placebo-kontrollierte Studie	✓

Generalisierbarkeit	Keine Angaben	-
Interpretation	HBOT kann Schmerzen, Lebensqualität und Funktion bei durch TBI ausgelöster Fibromyalgie verbessern; kann die Gehirnaktivität in den frontalen und parietalen Regionen steigern, Berücksichtigung anderer relevanter Evidenz; keine Abwägung des Nutzens und Schadens; weitere Studien v.a. mit den neuartigen Instrumenten, die zur Verfügung stehen, wären notwendig, um ein besseres Verständnis der Auswirkungen der HBOT auf nozizeptive Schmerzen zu erhalten	~
Andere Informationen		
Registrierung	ClinicalTrials.gov NCT03325959	✓
Protokoll	Keine Angaben	-
Finanzierung	Durch Forschungszuschuss von Marianne & Doron Livnat unterstützt, kein Einfluss auf Design, Datenerhebung, Analyse und Veröffentlichung	✓
Votum einer Ethikkommission	Das Protokoll wurde von der Ethikkommission (Shamir Institutional Review Board No. 058-17-AS) genehmigt, Einverständniserklärung unterzeichnet	✓
„Good Clinical Practice“	Nicht explizit genannt, alle Forschungsarbeiten wurden gemäß den einschlägigen Richtlinien und Vorschriften durchgeführt	✓
Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität		
Outcome: Schmerzintensität (VAS) post-HBOT vs. Medikation		
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung
Bias durch den Randomisierungsprozess	Einige Bedenken	Computergenerierte Randomisierung, keine Beschreibung der verdeckten Zuteilung, ausgeglichene Baseline-Charakteristika
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Einige Bedenken	Keine Verblindung der TN oder Betreuer_innen, Nebenwirkungen können der Interventionen zugeordnet werden, keine Abweichungen von der geplanten Intervention, ITT-Analyse beschrieben
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Niedriges Risiko	Geringe Drop-out-Rate (n= 6), Drop-outs beschrieben, 64 randomisiert, 58 analysiert, VAS-Daten für die analysierten Gruppen vollständig berichtet, ITT-Analyse durchgeführt
Bias durch die Ergebnismessung	Hohes Risiko	Bewertung basiert auf standardisiertem Instrument, validierter Fragebogen, Zeitpunkte der Messung unterschiedlich, subjektive Ergebnisse, fehlende Verblindung der TN
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Niedriges Risiko	Studie registriert, keine Angaben zum Protokoll, primärer Endpunkt und Zeitpunkt der Messung vorab definiert, alle Ergebnisse berichtet
Gesamturteil	Hohes Risiko	Verdeckte Zuteilung nicht beschrieben, fehlende Verblindung bei subjektivem primärem Endpunkt

Boussi-Gross et al., 2024 Hyperbaric oxygen therapy vs. pharmacological intervention in adults with fibromyalgia related to childhood sexual abuse: prospective, randomized clinical trial		
Titel und Abstract		
Titel	„prospective, randomized clinical trial“ klar genannt	✓
Zusammenfassung	Design, Methode, Ergebnisse und Schlussfolgerung beschrieben	✓
Einleitung		
Hintergrund	Pathophysiologie der Fibromyalgie (FMS) Zusammenhang mit Kindheitstrauma, wie beispielsweise sexueller Missbrauch in der Kindheit (CSA), derzeitige Behandlungsstrategien; bisherige Evidenz zu HBOT und Pharmakotherapie beschrieben	✓
Ziele	Bewertung der Wirksamkeit der HBOT im Vergleich zur pharmakologischen Standardbehandlung bei CSA-assoziiierter Fibromyalgie	✓
Methode		
Studiendesign	Prospektiv, randomisiert, Parallelgruppen, Zuteilungsverhältnis: 1:1 Einzelzentrum, Laufzeit der Studie: 2020 bis 2023	✓
Änderungen nach Studienbeginn	Keine expliziten Protokolländerungen berichtet	nr
Proband_innen/ Patient_innen	Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert	✓
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	HBOT: Mehrpersonen-Überdruckkammer Sagol Zentrum für hyperbare Medizin und Forschung, Shamir Medical Center, Israel	✓
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben Beide Gruppen: wöchentliche psychotherapeutische Sitzungen während der Behandlungszeit; tgl. Tagebuch mit Informationen bzgl. der Gedanken und Emotionen, Bedeutung körperlicher Bewegung wurde allen Teilnehmenden erläutert mit entsprechender Empfehlung IG: HBOT Druckkammer 60 Sitzungen, 5x/Woche, für 12 Wochen HBOT-Protokoll: 100 % Sauerstoff (Maske) bei 2.0 ATA für 90 Minuten mit fünfminütigen Luftpausen alle 20 Minuten KG: pharmakologische Intervention (in Israel für FMS zugelassene Medikamente, nach ärztlichem Ermessen (Pregabalin und Duloxetine), Dosisevaluierung alle zwei Wochen, für drei Monate	✓
Endpunkte	Primärer Endpunkt klar definiert: • Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) Sekundäre Endpunkte: • Fragebögen zum emotionalen und körperlichen Status (WPI), Skala für die Schwere der Fibromyalgie-Symptome (SSS), Brief Symptoms Inventory (BSI), Beck Depression Inventory (BDI), PTBS-Symptomskala (PSS), medizinischen somatischen Dissoziationsfragebogens (MSDQ), RAND-Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF36), Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), Screening Instrument für Missbrauchs- und Vernachlässigungserfahrung • Auswertung des Schmerzprofils: Druckschmerzschwelle (PPT), konditionierte Schmerzmodulation (PPT) • Bildgebung der Gehirnaktivität: Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) des Gehirns, Magnetresonanztomographie (MRT), funktionelle MRT	✓

Erhebungszeitpunkte	- Weitere Tests: Blutuntersuchungen, Selbstbild- und Gewaltdarstellungszeichnungen, kognitive Tests (werden in zukünftigen Publikationen veröffentlicht) - Baseline und nach 12 Wochen - IG: 1 Wochen nach der letzten HBOT-Sitzung - KG: nach dreimonatiger medikamentöser Behandlung	✓
Änderung nach Studienbeginn	Keine Angaben	nr
Fallzahlbestimmung	Poweranalyse durchgeführt (geschätzte Stichprobengröße mit Standardabweichung von 24%; Power 80%, Signifikanzniveau 5%) 46 TN erforderlich, geplante Erhöhung unter Berücksichtigung einer Ausfallrate von 20%; Gesamtstichprobengröße 58 TN Die tatsächliche Teilnehmerzahl betrug 60 informierte Einwilligungen, (Abbruchquote geschätzt auf 20%)	
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	Computergenerierte Randomisierungstabelle, 1:1 Zuteilung	✓
Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Keine Beschreibung	-
Durchführung	Überwacht durch verblindeten Forscher	✓
Verblindung	TN nicht verblindet Verblindung des Outcome-Assessments nicht explizit beschrieben	~
Ähnlichkeit der Interventionen	Keine Angaben	nr
Statistische Methoden	Detailliert beschrieben, ITT-Analyse durchgeführt	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse	Studienausschlüsse für jede Gruppe beschrieben und begründet, Flussdiagramm aller TN und die Einbeziehung in die primären und sekundären Endpunkte vorhanden - Evaluiert n=60 - Randomisiert n=52 (IG n=27, KG n=25) - Drop-out n=4 (IG n= 3 Druckausgleichprobleme, Schwangerschaft; KG n=1 Widerruf der Einwilligung) - Abschluss der Studie: n=48 (IG n=24, KG n=24) - Vorzeitiger Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen (IG n=2; KG n=14) wurde nicht im Flussdiagramm angegeben	✓
Aufnahme/Rekrutierung	Rekrutierungszeitraum 2020 bis 2023 Keine detaillierte Beschreibung der Rekrutierung	-
Patient_innencharakteristika zu Studienbeginn	Demografischen Daten und Ausgangsmerkmale in einer Tabelle detailliert angeführt, keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit Ausnahme des Alters zum Zeitpunkt des Missbrauchs (erste Erinnerung)	✓
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Genaue Angabe der analysierten TN für jede Gruppe Drop-outs erklärt - IG: Primäranalyse n=24, Ausschluss: SPECT n=0, PPT n=2 - KG: Primäranalyse n=24, Ausschluss: SPECT n=0, PPT n=0	✓
Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse vollständig berichtet inkl. p-Value, keine Konfidenzintervalle, in einer Tabellen dargestellt	✓
Zusätzliche Analysen	Keine Angaben	nr

Schaden	Nebenwirkungen beider Gruppen detailliert berichtet - IG: mildes Mittelohr-Barotrauma, emotionale Belastung während der Behandlung, emotionale Belastung aufgrund von Erinnerungen aus der Kindheit, Sehunschärfe, ungelöster Schmerz im Stirnbereich - KG: Müdigkeit, verstärkte Schmerzen, erhöhte emotionale Belastung und Verdauungs-/Magenschmerzen, Schwäche und Ohnmacht, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl in den Gliedmaßen und Schlafstörungen	✓
Diskussion		
Limitierungen	Fehlende Langzeitbewertung, HBOT-Therapieprotokoll aufgrund früherer klinischer Erfahrung gewählt, kein klares Dosis-Wirkungs-Protokoll, geringe Stichprobengröße, Prävalenz bei der Medikamentengabe in der KG	✓
Generalisierbarkeit	Nicht ausführlich diskutiert	~
Interpretation	Ergebnisse im Kontext früherer Studien interpretiert HBOT hat das Potenzial, sowohl emotionale als auch körperliche Symptome sowie die Alltagsfunktionen von Personen mit CSA-bedingtem FMS zu verbessern; Schmerzlinderung ist eher auf Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung und den neuronalen Bahnen der Emotionsregulation zurückzuführen; diese klinischen Verbesserungen stehen in engem Zusammenhang mit der durch HBOT induzierten Verbesserung der Durchblutung und des Stoffwechsels im Gehirn; diese Studie unterstreicht das Potenzial von HBOT als wirksame therapeutische Intervention für FMS-Patienten	✓
Andere Informationen		
Registrierung	ClinicalTrials.gov NCT04316702	✓
Protokoll	Keine Angaben zum Protokoll, die verwendeten und analysierten Datensätze sind auf begründete Anfrage beim korrespondierenden Autor erhältlich	~
Finanzierung	Die Studie wurde durch einen Forschungszuschuss der Ted Arison Family Foundation unterstützt. SE ist Aktionär und Vorsitzender des medizinischen Beirats von Aviv Scientific LTD; keine anderen Autoren geben Interessenkonflikte an	✓
Votum einer Ethikkommission	Das Protokoll wurde von der Ethikkommission (Shamir Institutional Review Board No. 0008-20-ASF) genehmigt, Einverständniserklärung unterzeichnet	✓
„Good Clinical Practice“	Nicht explizit genannt, alle Forschungsarbeiten wurden gemäß den einschlägigen Richtlinien und Vorschriften durchgeführt	✓

Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität		
Outcome: FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) post-HBOT vs. Medikation		
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung
Bias durch den Randomisierungsprozess	Einige Bedenken	Computergenerierte Randomisierung, keine Beschreibung der verdeckten Zuteilung, Baseline-Charakteristika weitgehend vergleichbar mit Ausnahme des Missbrauchsalters
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Einige Bedenken	Keine Verblindung der TN oder Betreuer_innen, Nebenwirkungen können der Interventionen zugeordnet werden, im Kontrollarm brach ein erheblicher Teil der TN die Medikation vorzeitig ab (58 %), mittlere Einnahmedauer 5.8±4.6 Wochen statt 12 Wochen, ITT-Analyse beschrieben
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Niedriges Risiko	Geringe Drop-out-Rate (n=4), Drop-outs beschrieben, 52 randomisiert, 48 analysiert, FIQ-Daten für die analysierten Gruppen vollständig berichtet, ITT-Analyse durchgeführt
Bias durch die Ergebnismessung	Hohes Risiko	Bewertung basiert auf standardisiertem Instrument, validierter Fragebogen, Zeitpunkte der Messung unterschiedlich, subjektive Ergebnisse, fehlende Verblindung der TN
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Niedriges Risiko	Studie registriert, keine Angaben zum Protokoll, primärer Endpunkt und Zeitpunkt der Messung vorab definiert, alle Ergebnisse berichtet
Gesamturteil	Hohes Risiko	Verdeckte Zuteilung nicht beschrieben, fehlende Verblindung bei subjektivem primärem Endpunkt

Burcea et al., 2022 Clinical Assessment of the Hyperbaric Oxygen Therapy Efficacy in Mild to Moderate Periodontal Affections: A Simple Randomised Trial		
Titel und Abstract		
Titel	„Simple Randomised Trial“ klar genannt	✓
Zusammenfassung	Design, Methode, Ergebnisse und Schlussfolgerung beschrieben	✓
Einleitung		
Hintergrund	Pathophysiologie von Periodontitis, weltweite Prävalenz und bereits zertifizierte Vorteile der HBOT in der allgemeinen Medizin dargestellt	✓
Ziele	Bewertung der Wirksamkeit der HBOT als adjuvante Therapie bei Parodontitis	✓
Methode		
Studiendesign	Prospektiv, randomisiert, Parallelgruppen, Zuteilungsverhältnis: 1:1 Einzelzentrum, Laufzeit der Studie: Mai 2017 bis Mai 2021	✓
Änderungen nach Studienbeginn	12-monatige Unterbrechung durch COVID-19-Pandemie, Studienende nach geplantem Zeitraum	✓
Proband_innen/ Patient_innen	Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert In einer Tabelle angeführt	✓
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	HBOT: Einpersonen-Überdruckkammer Hypermed Care SRL Klinik, Bukarest, Rumänien Kliniken der Zahnmedizinischen Fakultäten	✓
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben Beide Gruppen zu Beginn: zahnärztliches Behandlungsprotokoll mit Zahnsteinentfernung und Wurzelglättung (SRP) für Parodontitis; standardisierte Mundhygiene nach Schulung: 2x tgl. Zähneputzen mit gleichen Produkten (Zahnpasta/Bürste/etc.), Plaque-Gel zur Compliancekontrolle, für einen Monat IG: HBOT im Anschluss Druckkammer 20 Sitzungen, 3x/Woche HBOT-Protokoll: Sauerstoff bei 1.4 ATM für 90 Minuten KG: keine zusätzliche Therapie	✓
Endpunkte	Primäre Endpunkte nicht klar definiert Endpunkte: • Oral Health Index-Simplified (OHI-S), Sulcus Bleeding Index (SBI), Dental Mobility – Zahnbeweglichkeit (DM), Periodontal Pocket Depth – Taschentiefe (PD) genannt • Definition/Scoring für OHI-S ausführlich beschrieben	~
Erhebungszeitpunkte	• Baseline • 1 Monat nach SRP und standardisierter Mundhygiene • 2 Monate nach HBOT-Abschluss	✓
Änderung nach Studienbeginn	Furkationsbeteiligung ausgeschlossen (nur 2 Patient_innen betroffen)	✓
Fallzahlbestimmung	71 TN; keine Poweranalyse / Sample-size-Calculation berichtet	~
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	Zentrale Randomisierung; kein Verfahren beschrieben; zufällige Auswahl der TN und Einladung zur Teilnahme	-
Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Nicht beschrieben	-

Durchführung	Details zu Personen (Sequenzgenerierung, Enrollment, Zuweisung) nicht spezifiziert	-
Verblindung	Keine Angaben zu Verblindung von Teilnehmenden, Behandler_innen oder Assessoren	-
Ähnlichkeit der Interventionen	Keine Angaben	nr
Statistische Methoden	Statistische Methoden sind berichtet, aber keine Effektgrößen oder Subgruppen-/ adjustierte Analysen erwähnt, ITT-Analyse nicht explizit erwähnt	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse	Studienausschlüsse für jede Gruppe beschrieben und begründet, Flussdiagramm vorhanden • Evaluiert n=107 • Randomisiert n=89 • Drop-out n=18 (IG n=14, KG n=4 mangelnder Compliance, Widerruf der Einwilligung) • Abschluss der Studie n=71 (IG n=31, KG n=40)	✓
Aufnahme/Rekrutierung	Rekrutierungszeitraum Mai 2017 bis Mai 2021 Keine detaillierte Beschreibung der Rekrutierung	-
Patient_innencharakteristika zu Studienbeginn	Tabelle mit Alter, Geschlecht, Diagnoselevel vorhanden, Vergleichbarkeit der TN nicht beschrieben	~
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Genaue Angabe der analysierten TN für jede Gruppe Drop-outs erklärt • IG: n=31 • KG n=40	✓
Ergebnisse und Schätzmethode	Ergebnisse vollständig berichtet inkl. p-Value, keine Konfidenzintervalle, in einer Tabellen dargestellt	✓
Zusätzliche Analysen	Keine Subgruppen- oder adjustierten Analysen	nr
Schaden	HBOT-spezifische Nebenwirkungen/Harms nicht systematisch berichtet (nur subjektive Verbesserungen wie Tinnitus, Vertigo, Fatigue erwähnt)	~
Diskussion		
Limitierungen	Begrenzte Patient_innenzahl, lediglich TN mit milder bzw. moderater Parodontitis, hohe HBOT-Kosten, keine Kostenübernahme durch rumänisches Versicherungssystem	✓
Generalisierbarkeit	Keine Angaben	-
Interpretation	Bessere Werte bei allen HBOT-TN für OHI-S, SBI, DM und PD; die Chi-Quadrat-Test-p-Werte für die Testunterschiede zwischen den Gruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Kontroll- und Testgruppen für eine der beobachteten Variablen, unabhängig von der Art der Behandlung. HBOT hat eine positive Auswirkung auf die Mundgesundheit und den allgemeinen Gesundheitszustand hinsichtlich der Symptome (Tinnitus, Schwindel, chronische Müdigkeit und Migräne) – subjektive Aussage Weitere klinische Studien mit größerer TN-Anzahl und längerer Nachbeobachtungszeit erforderlich	✓
Andere Informationen		
Registrierung	Keine Angabe	-
Protokoll	Keine Angabe	-
Finanzierung	Materielle, technische, administrative Unterstützung durch Biobarica Hypermed Care Clinic	✓
Votum einer Ethikkommission	Ethikkommission der Fakultät für Zahnmedizin, Titu-Maiorescu-Universität Bukarest No. 2/5 May 2017, Einverständniserklärung unterzeichnet	✓

„Good Clinical Practice“	In Übereinstimmung mit den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki sowie den Richtlinien der guten klinischen Praxis durchgeführt	✓
Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität		
Outcome: Oral Health Index-Simplified (OHI-S) post-HBOT vs. SoC		
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung
Bias durch den Randomisierungsprozess	Hohes Risiko	Randomisierung wird nur allgemein („centralized randomization“) beschrieben, keine Angaben zur Sequenzgenerierung, keine Beschreibung der verdeckten Zuteilung, ausgeglichene Baseline-Charakteristika, Gruppengröße unterschiedlich
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Hohes Risiko	Keine Verblindung der TN oder Betreuer_innen, Verhaltensweisen können sich unterscheiden, Nebenwirkungen nicht systematisch berichtet, keine ITT-Analyse durchgeführt
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Hohes Risiko	Hohe Drop-out-Rate (n=18), Drop-outs beschrieben, 89 randomisiert, 71 analysiert, OHI-S-Daten für die analysierten Gruppen vollständig berichtet, keine Information zum Umgang mit den fehlenden Daten
Bias durch die Ergebnismessung	Hohes Risiko	Angemessene Methoden jedoch mit subjektiver Komponente, Zeitpunkt der Messung gleich mit einer zusätzlichen Messung in der IG, objektive Ergebnisse, Kalibriertraining beschrieben, fehlende Verblindung der Assessoren
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Einige Bedenken	Keine Registrierung, keine Angaben zum Protokoll, mehrere Endpunkte definiert, alle Ergebnisse berichtet
Gesamturteil	Hohes Risiko	Unklarer Randomisierungsprozess, fehlende Verblindung, fehlende Ergebnisdaten, keine Registrierung, kein Studienprotokoll

Capone et al., 2011 Hyperbaric oxygen therapy for transient bone marrow oedema syndrome of the hip		
Titel und Abstract		
Titel	Randomisierung nicht erwähnt, kein Hinweis auf Kontrollgruppe	-
Zusammenfassung	Design, Methode, Ergebnisse und Schlussfolgerung berichtet; keine klare Struktur nach CONSORT-Abstract-Format	✓
Einleitung		
Hintergrund	Unzureichend erläutert, Pathophysiologie des Knochenmarködem-Syndrom der Hüfte, klinische Relevanz und Rationale für HBOT gut dargestellt	✓
Ziele	Vergleich von HBOT mit Pharmakotherapie vs. Pharmakotherapie bei transientem Knochenmarködem-Syndrom der Hüfte	✓
Methode		
Studiendesign	Prospektiv, randomisiert, Parallelgruppen, Zuteilungsverhältnis: 1:1 Einzelzentrum	~
Änderungen nach Studienbeginn	Keine expliziten Protokolländerungen berichtet	nr
Proband_innen/ Patient_innen	Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben	✓
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	HBOT: Mehrpersonen-Überdruckkammer Anästhesiologische Abteilung und Hyperbare Einheit, Marino-Krankenhaus, Cagliari, Italien Orthopädische Abteilung, Universitätsklinik Cagliari, Italien	✓
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben Beide Gruppen: Teilbelastung und Analgetika (Paracetamol) oder nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR); wiederholte Zyklen von mind. 10 Tagen IG: zusätzlich HBOT Druckkammer 40 Sitzungen, 1 Zyklus 5x/Woche über 4 Wochen, nach einem Monat Pause zweiter Zyklus 5x/Woche über 4 Wochen HBOT-Protokoll: 100% Sauerstoff (Maske) bei 2.2 ATA für 90 Minuten KG: keine zusätzliche Therapie	✓
Endpunkte	Primärer Endpunkt klar definiert: • Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung anhand des Funktionsbeeinträchtigungs-Bewertungsbogens (WOMAC) Sekundärer Endpunkt: • Veränderung der Größe des Knochenmarködems im MRT (Dish-Klassifikation)	✓
Erhebungszeitpunkte	• Baseline • 3 Monate Follow-up • 6 Monate Follow-up • 12 Monate Follow-up • 2-Jahres-Follow-up Keine Angaben	✓
Änderung nach Studienbeginn		nr
Fallzahlbestimmung	Keine Fallzahlplanung beschrieben	-
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	Zuteilung nach Zeitpunkt der Diagnose nach geraden/ungeraden Wochentagen, keine echte Randomisierung im methodischen Sinn	✓

Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Keine Angaben	-
Durchführung	Nicht beschrieben	-
Verblindung	Lediglich Assessoren der MRT-Aufnahmen verblindet	✓
Ähnlichkeit der Interventionen	Keine Angaben	nr
Statistische Methoden	Detailliert beschrieben, ITT-Analyse nicht explizit erwähnt	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse	Studienausschlüsse für jede Gruppe beschrieben und begründet, kein Flussdiagramm vorhanden • Randomisiert n=44 (IG n=22, KG n=22) • Drop-out während dem Follow-up n=3 (IG n=2, KG n=1 Nebenwirkungen) • Abschluss der Studie: 44 (IG n=22, KG n=22) • 2 Jahres Follow-Up n= 41	~
Aufnahme/Rekrutierung	Rekrutierungszeitraum Jänner 2005 bis Dezember 2007 Keine detaillierte Beschreibung der Rekrutierung	-
Patient_innen- charakteristika zu Studienbeginn	Tabelle mit Alter, Geschlecht, Diagnoselevel (MRT) vorhanden, wenig weitere klinisch relevante Informationen, keine Information zu Vergleichbarkeit	~
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Analysierte TN pro Gruppe angegeben Drop-outs erklärt • IG n=22 • KG n=22 Keine Ergebnisse des 2-Jahres-Follow-ups beschrieben	~
Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse WOMAC tabellarisch dargestellt, Mittelwerte, SD, p-Werte berichtet, keine Konfidenzintervalle; MRT-Befunde im Text beschrieben	✓
Zusätzliche Analysen	Keine Angaben	nr
Schaden	HBOT-spezifische Nebenwirkungen (Mittelohr Barotrauma) und gastrointestinale Beschwerden aufgrund der Medikation berichtet	✓
Diskussion		
Limitierungen	Kleine Stichprobe, fehlende Verblindung, hohe HBOT-Kosten und größeres potenzielles Risiko als bei pharmakologischer Therapie	✓
Generalisierbarkeit	Keine Angaben	-
Interpretation	Signifikante Besserung des durchschnittlichen WOMAC-Score nach 3-monatiger HBO-Behandlung; signifikant kürzere durchschnittliche Schmerzdauer als nach der alleinigen medikamentösen Behandlung; MRT-Befunde zeigten eine Auflösung des Knochenmarködems bei 55 % der HBO-Therapiegruppe im Vergleich zu 28 % der Kontrollgruppe. Die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit kann den Einsatz trotz potenzieller Risiken und Kosten bei der Behandlung von vorübergehenden Knochenmarködemen der Hüfte rechtfertigen	✓
Andere Informationen		
Registrierung	Keine Angabe	-
Protokoll	Keine Angabe	-
Finanzierung	durch Forschungsstipendien der Medizinischen Fakultät der Universität Cagliari, Cagliari, Italien, finanziert	✓
Votum einer Ethikkommission	Durch die Ethikkommission der Universität Cagliari erteilt, Einverständniserklärung unterzeichnet	✓
„Good Clinical Practice“	Die Studie wurde in voller Übereinstimmung mit den in der Helsinki-Erklärung festgelegten ethischen Standards durchgeführt.	✓

Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität		
Outcome: Funktionsbeeinträchtigungs-Bewertungsbogens (WOMAC) post-HBOT vs. SoC		
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung
Bias durch den Randomisierungsprozess	Hohes Risiko	Randomisierung vorhersehbar, Zuteilung nach geraden/ungeraden Wochentagen der Diagnosestellung, keine Beschreibung der verdeckten Zuteilung, ausgeglichene Baseline-Charakteristika
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Hohes Risiko	Keine Verblindung der TN oder Betreuer_innen, Abweichungen der Interventionen möglich, Nebenwirkungen beschrieben, keine ITT-Analyse beschrieben
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Einige Bedenken	Geringe Drop-out-Rate (n=3), Drop-outs beschrieben, 44 randomisiert, 41 analysiert, WOMAC Score vollständig berichtet, keine Information zum Umgang mit den fehlenden Daten
Bias durch die Ergebnismessung	Hohes Risiko	Bewertung basiert auf standardisiertem Instrument, validierter Fragebogen, Zeitpunkt der Messung beider Gruppen gleich, subjektive Ergebnisse, fehlende Verblindung der TN
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Einige Bedenken	Keine Registrierung, keine Angaben zum Protokoll, primärer Endpunkt und Zeitpunkt der Messung beschrieben, alle Ergebnisse berichtet
Gesamturteil	Hohes Risiko	Randomisierungsprozess, fehlende Verblindung, fehlende Ergebnisdaten, keine Registrierung, kein Studienprotokoll

Catalogna et al., 2022 Effects of hyperbaric oxygen therapy on functional and structural connectivity in post-COVID-19 condition patients: A randomized, sham-controlled trial		
Titel und Abstract		
Titel	„randomized, sham-controlled“ klar genannt	✓
Zusammenfassung	Design, Methode, Ergebnisse und Schlussfolgerung berichtet	✓
Einleitung		
Hintergrund	Post-COVID-19, neurokognitive Symptome, pathophysiologische Grundlage und bisherige Evidenz zu HBOT ausführlich dargestellt	✓
Ziele	Untersuchung der Wirkung der HBOT auf die Konnektivität des Gehirns bei Patient_innen mit einer Post-COVID-19-Erkrankung	✓
Methode		
Studiendesign	Prospektiv, randomisiert, doppelblind, scheinkontrolliert, Zuteilungsverhältnis: 1:1, Einzelzentrum	✓
Änderungen nach Studienbeginn	Keine expliziten Protokolländerungen berichtet	nr
Proband_innen/ Patient_innen	Ein- und Ausschlusskriterien klar definiert	✓
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	HBOT: Mehrpersonen-Überdruckkammer Sagol Zentrum für hyperbare Medizin und Forschung, Shamir Medical Center, Israel	✓
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben IG: HBOT Druckkammer 40 Sitzungen, 5x/Woche über 2 Monate HBOT-Protokoll: 100% Sauerstoff (Maske) bei 2.0 ATA für 90 Minuten mit fünfminütigen Luftpausen alle 20 Minuten KG: Scheintherapie Druckkammer 40 Sitzungen, 5x/Woche über 2 Monate HBOT-Protokoll: 21% Sauerstoff (über eine Maske) bei 1.03 ATA für 90 Minuten; Kammerdruck wurde während der ersten fünf Minuten der Sitzung auf 1.2 ATA erhöht, begleitet von zirkulierenden Luftgeräuschen, Dekompressionsrate 0,4m/min für die darauffolgenden 5 Minuten	✓
Endpunkte	Primärer Endpunkt: - computerbasierte neuropsychologische Untersuchungsmethode (NeuroTrax Corporation, Bellaire, TX) Sekundärer Endpunkt: - Fragebogen zur Selbsteinschätzung zu Symptomen (BSI-18) - Bildgebungsendpunkte (MRI) beschrieben	✓
Erhebungszeitpunkte	- Baseline: vor der Behandlung 1-3 Wochen nach der letzten Therapiesitzung - Long-term (wird noch erhoben)	✓
Änderung nach Studienbeginn	Keine Angaben	nr
Fallzahlbestimmung	A-priori Poweranalyse für NeuroTrax global score; Annahmen und Drop-out berücksichtigt	✓
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	Klar beschrieben, computerisierte Randomisierungstabelle, 1:1-Zuordnung	✓

Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Keine Angaben	-
Durchführung	Beaufsichtigt durch einen verblindeten Forscher	✓
Verblindung	TN, Assessoren, Randomisierungsbetreuung verblindet	✓
Ähnlichkeit der Interventionen	Keine Angaben	nr
Statistische Methoden	Detailliert beschrieben, ITT-Analyse nicht explizit erwähnt	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse	Im Text beschrieben (eligible, randomisiert, Dropouts, Ausschlüsse, final analysiert); Flowchart abgebildet in Supplementary Fig. 1 • Evaluiert n=91 • Randomisiert n=79 • Drop-out: n=6 (IG n=3, KG n=3 mangelnder Compliance, Widerruf der Einwilligung, Erkrankung, persönliche Gründe) • Abschluss der Studie: n=73 (IG n=37, KG n=36)	✓
Aufnahme/Rekrutierung	Rekrutierung über öffentliche Ausschreibungen und aus Post-COVID-19 Kliniken	~
Patient_innencharakteristika zu Studienbeginn	Tabelle mit Daten vorhanden, keine signifikanten Unterschiede beschrieben	✓
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Analysierte TN pro Gruppe angegeben, Drop-outs erklärt 17 TN aus der finalen kognitiven Analyse ausgeschlossen (Bewegungsartefakte) • IG n=28 • KG n=28	✓
Ergebnisse und Schätzmethode	Ergebnisse vollständig berichtet, group-by-time Interaktion; Effektgrößen inkl. p-Wert angegeben, Konfidenzintervalle fehlen Ergebnisse der kognitiven Tests und BSI-18 Fragebögen sind in einer vorherigen Publikation zu finden	✓
Zusätzliche Analysen	Korrelationen rsFC ↔ Kognition/BSI, ROI-Analysen, DTI-Subanalysen ausführlich dargestellt	✓
Schaden	Nur Dropouts durch Krankheit und persönliche Gründe berichtet, keine Nebenwirkungen beschrieben	~
Diskussion		
Limitierungen	Heterogenität, kleine Stichprobe, Bewegungsartefakte/Dropout, kurze Nachbeobachtung explizit reflektiert	✓
Generalisierbarkeit	Teilweise diskutiert (Single-Center, heterogene Post-COVID-Population)	~
Interpretation	HBOT verbessert Störungen in den WM-Bahnen und verändert die funktionelle Konnektivitätsorganisation der Nervenbahnen, dadurch kann die HBOT bei der kognitiven und emotionalen Erholung bei Post-COVID beitragen	✓
Andere Informationen		
Registrierung	Keine Angabe	-
Protokoll	Hinweis auf separates Protokoll und frühere RCT-Publikation, aber kein Link/DOI angegeben, auf Anfrage	~
Finanzierung	Die Studie wurde aus Mitteln des Forschungsfonds des Shamir Medical Centers, Israel, finanziert. Mögliche Interessenskonflikte der Autor_innen dargelegt	✓
Votum einer Ethikkommission	Durch die Ethikkommission der SMC erteilt No. 332-20-ASF, Einverständniserklärung unterzeichnet	✓
„Good Clinical Practice“	Alle Forschungsarbeiten wurden gemäß den relevanten Richtlinien und Vorschriften durchgeführt	✓

Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität		
Outcome: Kognitive Leistungsfähigkeit (NeuroTrax)		
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung
Bias durch den Randomisierungsprozess	Einige Bedenken	Computergenerierte Randomisierung, keine Beschreibung der verdeckten Zuteilung, ausgeglichene Baseline-Charakteristika
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Niedriges Risiko	Scheinkontrolliert, doppelblind, keine Abweichungen von der geplanten Intervention
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Einige Bedenken	Geringe Drop-out-Rate (n=6), Drop-outs beschrieben, 79 randomisiert, 73 analysiert, Kognitive Ergebnisse in einer anderen Publikation beschrieben, keine Information zum Umgang mit den fehlenden Daten
Bias durch die Ergebnismessung	Niedriges Risiko	Angemessene Methode, Zeitpunkt der Messung beider Gruppen gleich objektives validiertes Messverfahren, verblindete Assessoren
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Niedriges Risiko	Keine Angaben zur Registrierung, Verweis auf ein Protokoll, primärer Endpunkt vorab definiert, alle Ergebnisse berichtet
Gesamturteil	Einige Bedenken	Verdeckte Zuteilung nicht beschrieben, fehlende Ergebnisdaten

D'hoore et al., 2025 Effect of normobaric and hyperbaric hyperoxia treatment on symptoms and cognitive capacities in Long COVID patients: a randomised placebo-controlled, prospective, double-blind trial		
Titel und Abstract		
Titel	„randomised placebo-controlled, prospective, double-blind trial“ klar genannt	✓
Zusammenfassung	Design, Methoden, Ergebnisse, Schlussfolgerung beschrieben	✓
Einleitung		
Hintergrund	Hintergrund zu Long-COVID sowie Möglichkeiten der HBOT und erste positive Ergebnisse dargestellt	✓
Ziele	Effekt der HBOT bei Patient_innen mit Long-COVID	✓
Methode		
Studiendesign	Prospektiv, randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert, Parallelgruppen mit 4 Armen, Zuteilungsverhältnis: 1:1 Einzelzentrum	✓
Änderungen nach Studienbeginn	Rekrutierungsstrategie a.G. zu wenig TN erweitert (Militärpersonal, erweitert auf Online -Gruppen), begründet und datiert	✓
Proband_innen/ Patient_innen	Eignung der TN wurde überprüft, das Fehlen von Kontraindikationen für HBOT wurde festgestellt, klare Ein-/Ausschlusskriterien sind nicht beschrieben	-
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	Therapie: Militärkrankenhaus in Brüssel, Belgien • TN der Gruppe A und B: Überdruckkammer Zentrum für hyperbare Sauerstofftherapie (CHBO) • TN der Gruppen C und D: Unterdruckkammer Zentrum für Luft- und Raumfahrtmedizin Tests, Konsultationen: Personal der CHBO für alle Gruppen	✓
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben 4 Gruppen – vier verschiedene Therapieschemata: • A – 100 % Sauerstoff bei 2.5 ATA • B – 40 % Sauerstoff bei 2.5 ATA • C – 100 % Sauerstoff bei 1.0 ATA • D – 21 % Sauerstoff bei 1.0 ATA (B und C erhielten ähnlich effektive Sauerstoffdosen von 101,3 kPa) HBOT-Protokoll: 10 Sitzungen, 5x/Woche, über 2 Wochen; 95 Minuten, mit 15 Minuten (echter oder simulierter) Kompression, 70 Minuten Behandlung mit 10 Minuten (echter oder simulierter) Dekompression	✓
Endpunkte	Keine eindeutig genannten primären Endpunkte, eine Vielzahl von Instrumenten beschrieben Lebensqualität (QoL): • visuelle Analogskala (VAS), • EuroQoL EQ-5D-5L, • modifizierte COVID-19-York-Shire Rehabilitationsskala (C19-YRSm) körperliche Verfassung: • 6-Minuten-Gehtest (6MWT) inkl. Sauerstoffsättigung neurokognitive Leistungsfähigkeit mittels computergestützter Testbatterie (Psychology Experiment Building Language, PEBL 4.1.9) unter Verwendung von fünf verschiedenen neurokognitiven Tests bewertet	~

	• Kurzzeitgedächtnis: Digit Span Backward (DSB)-Test • Geschwindigkeit der einfachen Verarbeitung: Simple Reaction Time (REA)-Test • formale kognitive Funktion: Math Processing Test (MathProc) • Hand-Augen-Koordination: Trail-Making-Test (PTrails) • räumliches Bewusstsein: Time-Wall-Test (TimeWall) bei ärztlicher Konsultation nach Abschluss der Behandlung: • subjektive Erfahrung • Auftreten von Nebenwirkungen • Kenntnis über die tatsächliche Behandlungsmethode • subjektive Zufriedenheit • Weiterempfehlung der Behandlung an andere Long-Covid-Patient_innen • bereitwillig für Behandlung bezahlen, falls nötig telefonische Befragung drei Monate nach der Behandlung: • Wissen über die Gruppenzugehörigkeit • Zufriedenheit der TN und Langzeiteffekte	
Erhebungszeitpunkte	Keine Klarstellung, ob Erhebungszeitpunkt vorab festgelegt war • An Baseline und nach Abschluss der Behandlung: alle Assessments • Nach Abschluss der Behandlung zusätzliche ärztliche Konsultation • Drei Monate nach Behandlung: telefonische Befragung	-
Änderung nach Studienbeginn	Keine Angaben	nr
Fallzahlbestimmung	Anhand einer veröffentlichten Fallserie berechnet	~
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	Klar beschrieben: 1:1- Zuordnung durch 4er-Block Randomisierungstabelle erstellt durch MS Excel 365	✓
Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Gruppenzuordnung aus anonymisierter Datentabelle, nicht genauer beschrieben	~
Durchführung	Studienleiter, verblindet	✓
Verblindung	Klar beschreiben Verblindet: • Patient_innen: für eingeatmetes Gas (Sauerstoffdosis) und Druckverhältnisse • Betreuendes Personal in der Druckkammer: für Druck • medizinisches Personal: für Behandlungsgruppe • Statistiker_in: für Behandlungsgruppen • Testendes Personal: für Gruppenzugehörigkeit Nicht verblindet: • Durchführendes Personal und behandelnde Ärzt_innen: für Gas	✓
Ähnlichkeit der Interventionen	Beschreibung eines möglichen Placebo-Effektes	✓
Statistische Methoden	Detailliert beschrieben, ITT-Analyse nicht explizit erwähnt	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse	Studienausschlüsse für jede Gruppe beschrieben und begründet, Flussdiagramm vorhanden • Evaluiert n=132 • Randomisiert n=120 • Kein Studienstart n=11 (Zeit, logistische Probleme) • A: n= 30, B: n= 30, C: n= 24, D: n= 25	✓

	- Drop-out n=8 (A=1, B=1, C=2, D=4): Mittelohr Barotrauma (n=6), medizinische Gründe nicht mit COVID in Zusammenhang (n=2), Zeit (n=2) - Abschluss der Studie n=101 - Follow-Up n= 98 (nicht erreichbar n=3)	
Aufnahme/Rekrutierung	zwei Rekrutierungsrunden - Personal des belgischen Militärs - COVID-Online-Selbsthilfegruppen (hauptsächlich Facebook) Vorauswahl der TN mittels Fragebogen – nicht weiter beschrieben, Ausschlüsse n=12 Beobachtungszeitraum: drei Monate	~
Patient_innen- charakteristika zu Studienbeginn	Gruppen als vergleichbar beschrieben In einer Tabelle beschrieben: Alter, Geschlecht, Personal des Militärs, Long-COVID (Monate), Vorgeschichte, Assessments	✓
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Analysierte TN pro Gruppe angegeben	✓
Ergebnisse und Schätzmethoden	Daten zu PEBL an der Baseline fehlen, lediglich Daten zur Veränderung zum 2. Messzeitpunkt berichtet inkl. P-value, keine Konfidenzintervalle	~
Zusätzliche Analysen	Auswertung entsprechend den gebildeten Subgruppen (Symptomverbesserung abhängig von Hauptsymptomen)	✓
Schaden	Erhebliche Nebenwirkungen werden erwähnt, jedoch nicht näher beschrieben, führten zu keinen Abbrüchen Mittelohr-Barotrauma (im Zusammenhang mit dem Aufenthalt in einer Druckkammer und dem Tragen einer Maske) waren selten und gleichmäßig auf Gruppen verteilt (jeweils 2 unter Druckbedingungen)	✓
Diskussion		
Limitierungen	Die Symptome und Anzeichen des Long-COVID-Syndroms sind sehr unterschiedlich und lassen sich durch viele pathophysiologische Mechanismen erklären. Dies erschwert die Bewertung der klinischen Wirksamkeit einer Behandlung erheblich.	✓
Generalisierbarkeit	Keine Angaben	-
Interpretation	Es konnte kein signifikanter Effekt der HBOT bei Long-COVID gezeigt werden, positiven Ergebnisse von 10 Sitzungen mit HBOT (253 kPa Sauerstoff), über die in zuvor veröffentlichten Arbeiten berichtet wurde, konnten nicht bestätigt werden. Subjektiv berichteten jedoch in allen Gruppen relativ viele TN über eine positive Wirkung ihrer Behandlung. Mögliche Erklärungen für diese subjektiven Ergebnisse könnten die Variabilität und Schwankungen der Long-COVID-Symptome und/oder ein Placebo-Effekt sein. Abwägung des Nutzens und möglichen Schadens durch eine hyperbaren Therapie; hohe Kosten Es braucht weitere Prüfungen der Effektivität der HBOT bei Long-COVID	✓
Andere Informationen		
Registrierung	Keine Angaben zur Registrierung	-
Protokoll	Daten sind nicht öffentlich zugänglich, gespeichert auf Servern des belgischen Militärkrankenhauses, können bei den Autor_innen eingesehen werden, Studienprotokoll und Fragebögen sind auf Anfrage verfügbar	~
Finanzierung	Unterstützung durch das Personal und Bereitstellung der Druckkammer durch das Militärkrankenhaus Queen Astrid, keine Interessenskonflikte	✓
Votum einer Ethikkommission	Protokoll wurde von der EK des Universitätsklinikums Brugmann in Brüssel genehmigt B0772022000037, Einverständniserklärung unterzeichnet	✓
„Good Clinical Practice“	Nicht beschrieben	-

Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität		
Endpunkt: Quality of Life (QoL)		
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung
Bias durch den Randomisierungsprozess	Einige Bedenken	Blockrandomisierung mit Randomisierungstabelle, verdeckte Zuteilung unklar beschrieben, ausgeglichene Baseline-Charakteristika
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Niedriges Risiko	scheinkontrolliert, doppelblind, keine Abweichungen von der geplanten Intervention beschrieben
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Einige Bedenken	Geringe Drop-out-Rate (n=8), Drop-outs beschrieben, 120 randomisiert, 101 analysiert Lost to Follow-up (N=3), keine Information zum Umgang mit den fehlenden Daten
Bias durch die Ergebnismessung	Niedriges Risiko	Bewertung basiert auf standardisiertem Instrument, validierter Fragebogen, Zeitpunkt der Messung beider Gruppen gleich, subjektive Ergebnisse, TN verblindet
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Einige Bedenken	Keine Registrierung, kein Zugang zum Protokoll, mehrere Endpunkte definiert, Zeitpunkte der Messungen beschrieben, alle Ergebnisse berichtet
Gesamturteil	Einige Bedenken	Verdeckte Zuteilung nicht beschrieben, fehlende Ergebnisdaten, keine Registrierung, kein Studienprotokoll

Doenyas-Barak et al., 2022 Hyperbaric oxygen therapy improves symptoms, brain's microstructure and functionality in veterans with treatment resistant post-traumatic stress disorder: A prospective, randomized, controlled trial		
Titel und Abstract		
Titel	„prospective, randomized, controlled trial“ klar genannt	✓
Zusammenfassung	Design, Methode, Ergebnisse und Schlussfolgerung berichtet	✓
Einleitung		
Hintergrund	Pathophysiologie von PTSD, begrenzter Effekt vorhandener Therapien beschrieben, bisherige Evidenz zu HBOT, neuroplastische Effekte dargestellt	✓
Ziele	Untersuchung der Wirkung der HBOT auf klinische Ergebnisse (Hirnfunktionalität, mikrostrukturelle Integrität des Gehirns) bei Veteranen mit behandlungsresistenter kampfbedingter PTSD	✓
Methode		
Studiendesign	Prospektiv, randomisiert, kontrolliert, Zuteilungsverhältnis: 1:1 Einzelzentrum, Laufzeit der Studie: März 2018 bis Oktober 2019	✓
Änderungen nach Studienbeginn	Keine expliziten Protokolländerungen berichtet	nr
Proband_innen/ Patient_innen	Ein- und Ausschlusskriterien definiert	✓
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	HBOT: Mehrpersonen-Druckkammer Sagol Zentrum für hyperbare Medizin und Forschung, Shamir Medical Center, Israel	✓
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben IG: Druckkammer 60 Sitzungen, 5x/Woche über 2 Monate; HBOT-Protokoll: 100% Sauerstoff (Maske) bei 2.0 ATA für 90 Minuten mit fünfminütigen Luftpausen alle 20 Minuten; zusätzlich zur bestehenden Psychotherapie, laufende Medikation fortgeführt KG: bestehende Psychotherapie/Medikation unverändert fortgeführt, keine zusätzliche studieninduzierte Traumatherapie Veränderungen in der Psychotherapie/Medikation wurden dokumentiert	✓
Endpunkte	Primärer Endpunkt klar definiert: • Veränderung des CAPS-5 Total-Symptomschwere-Scores (Test basierend auf einem strukturierten Interview) Sekundäre Endpunkte: • Beck Depression Inventory II (BDI-II), The Brief Symptom inventory-18 (BSI-18), Bildgebung MRI (DTI-FA-Veränderung, fMRI)	✓
Erhebungszeitpunkte	• Baseline • 1-4 Wochen nach Ende der HBOT/ Kontrollphase	✓
Änderung nach Studienbeginn	Keine Angaben	nr

Fallzahlbestimmung	Annahmen basierend auf Pilotstudie, Powerplanung beschrieben (geschätzte Stichprobengröße mit Standardabweichung von 30%; Power 80%, Signifikanzniveau 5%) 28 TN erforderlich, unter Berücksichtigung einer Ausfallrate von 15% Gesamtstichprobengröße 32 TN	✓
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	Klar beschrieben, computerisierte Randomisierungstabelle, 1:1- Zuordnung	✓
Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Nicht beschrieben	-
Durchführung	Keine Angaben	-
Verblindung	TN nicht verblindet, Assessoren verblindet für Gruppenzuteilung	✓
Ähnlichkeit der Interventionen	Keine Angaben	nr
Statistische Methoden	Detailliert beschrieben, ITT-Analyse nicht beschrieben	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse	Studienausschlüsse für jede Gruppe beschrieben und begründet, Flussdiagramm vorhanden • Evaluiert n=50 • Randomisiert n=35 (IG n=18, KG n= 17) • Drop-out: n=6 (IG n=4, KG n=2 Infektionen der Atemwege, Widerruf der Einwilligung) • Abschluss der Studie: n=29 (IG n=14, KG n=15)	✓
Aufnahme/Rekrutierung	Rekrutierungszeitraum Februar 2020 bis Juli 2023 über Zuweisung durch Psychiater_in oder Psychotherapeut_in und über Anzeigen in den Social-Media-Gruppen für Veteranen	✓
Patient_innen- charakteristika zu Studienbeginn	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, Tabelle mit Daten vorhanden	✓
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Analysierte TN pro Gruppe angegeben, Drop-outs erklärt, Ausschluss aus MRT-Untersuchung (IG n=1 Metall Schrapnell) • IG n=14 • KG n=15	✓
Ergebnisse und Schätzmethode	Ergebnisse vollständig berichtet inkl. P-Wert und Effektgröße, in Tabellen dargestellt	✓
Zusätzliche Analysen	Subanalysen der Bildgebungen ausführlich dargestellt	✓
Schaden	Nebenwirkungen der HBOT berichtet, führten zu keinen Abbrüchen, milde, selbstlimitierende Mittelohr-Barotrauma (IG: n=7); Auftreten zuvor nicht zugänglicher Erinnerungen mit vorübergehend starker Belastung, dann Integration	✓
Diskussion		
Limitierungen	Kleine Stichprobe, fehlende Verblindung der Patient_innen und keine Sham-Kontrolle; dennoch Übereinstimmung von klinischen und bildgebenden Veränderungen	✓
Generalisierbarkeit	Keine Angaben	-
Interpretation	HBOT kann Neuroplastizität induzieren und Symptome, Hirnstruktur und -funktion bei therapieresistenter PTSD verbessern	✓
Andere Informationen		
Registrierung	ClinicalTrials.gov NCT03466554	✓
Protokoll	Keine Angaben	-
Finanzierung	Research Fund of Shamir Medical Center, mögliche Interessenskonflikte beschrieben	✓
Votum einer Ethikkommission	Das Protokoll wurde vom Shamir Institutional Review Board genehmigt 199/17, Einverständniserklärung unterzeichnet	✓
„Good Clinical Practice“	Nicht beschrieben	-

Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität		
Outcome: CAPS-V Gesamt-Scores post-HBOT vs. SoC		
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung
Bias durch den Randomisierungsprozess	Einige Bedenken	Computergenerierte Randomisierung, keine Beschreibung der verdeckten Zuteilung, ausgeglichene Baseline-Charakteristika
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Hohes Risiko	Keine Verblindung der TN oder Betreuer_innen, Verhaltensweisen können sich unterscheiden, Nebenwirkungen ausführlich berichtet, keine ITT-Analyse durchgeführt
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Einige Bedenken	17% Drop-out-Rate (n=6), Drop-outs beschrieben, 35 randomisiert, 29 analysiert, CAPS-V-Ergebnisse vollständig berichtet, keine Information zum Umgang mit den fehlenden Daten
Bias durch die Ergebnismessung	Einige Bedenken	Bewertung basiert auf standardisiertem Instrument, validierter Fragebogen, Zeitpunkt der Messung beider Gruppen gleich, Assessoren verblindet, aber subjektive Einschätzung der TN, fehlende Verblindung der TN
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Niedriges Risiko	Studie registriert, keine Angaben zum Protokoll, primärer Endpunkt und Zeitpunkt der Messung vorab definiert, alle Ergebnisse berichtet
Gesamturteil	Hohes Risiko	Verdeckte Zuteilung nicht beschrieben, fehlende Verblindung, fehlende Ergebnisdaten, verblindete Beurteilung bei subjektiver Einschätzung

Doenya-Barak et al., 2024 Hyperbaric Oxygen Therapy for Veterans With Combat-Associated Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Sham-Controlled Clinical Trial		
Titel und Abstract		
Titel	„randomized, sham-controlled clinical trial“ klar genannt	✓
Zusammenfassung	Design, Methode, Ergebnisse und Schlussfolgerung beschrieben	✓
Einleitung		
Hintergrund	Pathophysiologie von posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD), neurobiologische Begründung für HBOT ausführlich dargestellt	✓
Ziele	Effekt der HBOT bei Veteranen mit kampffolgebedingter PTDS (CA-PTSD)	✓
Methode		
Studiendesign	Randomisierte, doppelt verblindete, scheinkontrollierte Studie, Zuteilungsverhältnis: 1:1 Einzelzentrum, Laufzeit der Studie: Februar 2020 bis Juli 2023	✓
Änderungen nach Studienbeginn	Erhöhung der geplanten Stichprobe aufgrund höherer Dropout-Rate, mit Genehmigung	✓
Proband_innen/ Patient_innen	Ein- und Ausschlusskriterien definiert	✓
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	HBOT: Mehrpersonen-Überdruckkammer Sagol Zentrum für hyperbare Medizin und Forschung, Shamir Medical Center, Israel	✓
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben Beide Gruppen: Druckkammer 60 Sitzungen, 5x/Woche HBOT-Protokoll: für 90 Minuten mit fünfminütiger Luftpausen alle 20 Minuten Begleittherapie beider Gruppen: Psychotherapie/Medikation wie vor Studieneinschluss fortgeführt, Änderungen dokumentiert IG: HBOT, 100% Sauerstoff (über eine Maske) bei 2.0 ATA KG: Scheintherapie, 21% Sauerstoff (über eine Maske) bei 1.2 ATA, Kammerdruck wurde während der ersten fünf Minuten der Sitzung auf 1.2 ATA erhöht, sofortige Dekompression auf 1.02 ATA in den darauffolgenden 5 Minuten	✓
Endpunkte	Primärer Endpunkt klar definiert: - Reduktion der CAPS-5 Werte ≥ 30 % im Vergleich zur Baseline (CAPS 5: Test basierend auf einem strukturierten Interview) Sekundäre Endpunkte: - Veränderungen der PTSD-Symptombelastung (CAPS-5) unter 20, Schweregrad der Depression durch Beck-Depression Inventory (BDI-II), Schweregrad von Angstzuständen, Somatisierung und Stress anhand des Depression, Anxiety and Stress Scale 21-Item (DASS-21) Fragebogens - Die Konnektivität des Gehirns wurde anhand der rsfMRI-Sequenz während der MRT-Bildgebung des Gehirns bewertet	✓
Erhebungszeitpunkte	- Baseline 1-4 Wochen nach Therapieende 3 Monate nach Therapieende	✓
Änderung der Endpunkte nach Studienbeginn	Keine Angaben	nr
Fallzahlbestimmung	Berechnung basiert auf früherer HBOT-Studien; Poweranalyse auf Basis erwarteter Responderrate beschrieben (Power 80%, Signifikanzniveau 5%) 56 TN erforderlich, unter Berücksichtigung einer Ausfallrate von 15% Gesamtstichprobengröße 70 TN	✓

Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	Mit gleicher Wahrscheinlichkeit randomisiert, 1:1 Zuteilung, clusterweise Zuteilung (4–6 Personen)	✓
Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Randomisierungscode	✓
Durchführung	Von Koordinator_innen generiert, verblindet und nicht in Durchführung involviert	✓
Verblindung	TN, medizinisches Personal, Therapeut_innen und Assessoren verblindet	✓
Ähnlichkeit der Interventionen	Blinding-Evaluierung durchgeführt (gleiche Wahrnehmung der Behandlung)	✓
Statistische Methoden	Detailliert beschrieben, modifizierte ITT-Analyse (TN in Analyse einbezogen, wenn mind. eine Sitzung absolviert wurde und die Bewertungen abgeschlossen waren)	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse	Studienausschlüsse für jede Gruppe beschrieben und begründet, Flussdiagramm vorhanden • Evaluiert n=98 • Randomisiert n=63 (IG n=34, KG n=29) • Drop-out: n=7 (IG n=6, KG n=1 Widerruf der Einwilligung, Konsum illegaler Drogen oder Alkohol während der Behandlung) • Abschluss der Studie: n= 56 (IG n=28, KG n=28)	✓
Aufnahme/Rekrutierung	Rekrutierung über Zuweisung durch Psychiater_in oder Psychotherapeut_in, TN meldeten sich selbst, nachdem sie von anderen Veteranen von der Behandlung erfahren haben	✓
Patient_innencharakteristika zu Studienbeginn	Keine signifikanten Unterschiede zw. den Gruppen Tabelle mit Daten vorhanden	✓
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Analysierte TN pro Gruppe angegeben, Drop-outs erklärt • IG n=28 • KG n=28	✓
Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse vollständig inkl. P-Wert und Effektgrößen berichtet, in einer Tabellen dargestellt	✓
Zusätzliche Analysen	Subanalysen der Bildgebungen ausführlich dargestellt	✓
Schaden	Selbstlimitierende unerwünschte Ereignisse berichtet, klar beschrieben, in Tabelle dargestellt (IG: n=23, KG: n=15)	✓
Diskussion		
Limitierungen	Kleine Stichprobe (keine Beeinträchtigung der Aussagekraft der Ergebnisse), kurze Nachbeobachtung (Follow-up 3 Monate) spiegeln möglicherweise nicht vollständig die Veränderungen im Verlauf der Erkrankung wider, Verallgemeinerung der Studie	✓
Generalisierbarkeit	Aufgrund der strengen Anforderungen der Studie und der erheblichen Belastung der TN ist es möglich, dass die Studienpopulation überwiegend aus Personen besteht, die unter einer erheblichen Symptombelastung leiden.	✓
Interpretation	Die Studie zeigt, dass HBOT die Konnektivität des Gehirns verbessert und PTBS-bezogene Symptome bei Veteranen mit CA-PTBS lindern kann. Sicherheitsprofil und Wirksamkeit sprechen für einen Einsatz bei Veteranen, die nicht auf Psychotherapie ansprechen.	✓
Andere Informationen		
Registrierung	ClinicalTrials.gov NCT04518007	✓
Protokoll	Keine Angaben	-
Finanzierung	Research Fund of Shamir Medical Center	✓
Votum einer Ethikkommission	Das Protokoll wurde vom Shamir Institutional Review Board genehmigt 291/19, Einverständniserklärung unterzeichnet	✓
„Good Clinical Practice“	Nicht beschrieben	-

Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität		
Outcome: Responderrate (≥30 % Reduktion CAPS-V)		
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung
Bias durch den Randomisierungsprozess	Niedriges Risiko	Cluster-Randomisierung, durch unabhängige Koordination mit Randomisierungscode zugeteilt, ausgeglichene Baseline-Charakteristika
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Niedriges Risiko	scheinkontrolliert, doppelblind, keine Abweichungen von der geplanten Intervention, Blinding-Evaluation bestätigt, erfolgreiche Maskierung, Nebenwirkungen berichtet, ITT-Analyse (modifiziert) beschrieben
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Niedriges Risiko	Geringe Drop-out-Rate (n=7), Drop-outs beschrieben, 63 randomisiert, 56 analysiert, Ergebnisse vollständig berichtet, ITT-Analyse (modifiziert) beschreiben
Bias durch die Ergebnismessung	Niedriges Risiko	Bewertung basiert auf standardisiertem Instrument, validierter Fragebogen, Zeitpunkt der Messung beider Gruppen gleich, Assessoren verblindet, subjektive Einschätzung der TN, TN verblindet
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Niedriges Risiko	Studie registriert, keine Angaben zum Protokoll, primärer Endpunkt und Zeitpunkt der Messung vorab definiert, alle Ergebnisse berichtet
Gesamturteil	Niedriges Risiko	Methodisch sehr robuste Studie

Efrati et al., 2015 Hyperbaric Oxygen Therapy Can Diminish Fibromyalgia Syndrome – Prospective Clinical Trial		
Titel und Abstract		
Titel	„Prospective clinical trial“ genannt, kein Hinweis auf Randomisierung oder Crossover im Titel	-
Zusammenfassung	Design, Methode, Ergebnisse und Schlussfolgerung berichtet	✓
Einleitung		
Hintergrund	Pathophysiologie von Fibromyalgie-Syndrom (FMS), theoretische Grundlage für HBOT und der klinische Kontext ausführlich beschrieben	✓
Ziele	Effekt der HBOT auf die Symptome und die Gehirnaktivität bei FMS	✓
Methode		
Studiendesign	Prospektive, randomisierte, aktive Kontroll-, Cross-Over-Studie, Zuteilungsverhältnis: 1:1 Einzelzentrum, Laufzeit der Studie: Mai 2010 bis Dezember 2012	✓
Änderungen nach Studienbeginn	Registrierung erfolgte nach Studienbeginn (technische Verzögerung)	✓
Proband_innen/ Patient_innen	Ein- und Ausschlusskriterien definiert	✓
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	HBOT: Art der Druckkammer nicht beschrieben Forschungs- und Entwicklungsabteilung, Institut für Hyperbare Medizin, Assaf Harofeh Medical Center, Zerifin, Israel	~
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben Druckkammer 40 Sitzungen, 5x/Woche, über 2 Monate HBOT-Protokoll: 100% Sauerstoff (Maske) bei 2.0 ATA für 90 Minuten mit Luftpausen • IG: HBOT • KG (Cross-over): 2 Monate ohne Intervention, im Anschluss HBOT-Protokoll Die TN beider Gruppen nahmen an keiner anderen Rehabilitationsmaßnahme oder Schmerzintervention teil	✓
Endpunkte	Primärer Endpunkt nicht explizit als „primary“ definiert, aber alle gemessenen Outcomes klar definiert Funktionellen Beeinträchtigung (Fibromyalgia Impact Questionnaire - FIQ), Bewertung der Anzahl empfindlicher Punkte, der Schmerzschwelle und der Schweregrad der Symptome (SCL-90-Fragebogen) und Lebensqualität (SF-36-Fragebogen), Beurteilung der Gehirnaktivität mittels SPECT-Bildgebung	~
Erhebungszeitpunkte	• Baseline: (Interventionsgruppe + Kontrollgruppe) • nach 2-monatiger HBOT (Interventionsgruppe) • nach 2-monatiger Kontrollperiode (Kontrollgruppe) • nach 2-monatiger HBOT (Kontrollgruppe)	✓
Änderung nach Studienbeginn	Keine Angaben	nr
Fallzahlbestimmung	Poweranalyse für Dolorimeter-Threshold beschrieben, Details nur im S1 Protokoll („statistical considerations“)	✓
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	Mit gleicher Wahrscheinlichkeit randomisiert, 1:1- Zuordnung	~

Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Nicht beschrieben	-
Durchführung	Nicht beschrieben	-
Verblindung	TN nicht verblindet, Outcome-Assessoren verblindet	✓
Ähnlichkeit der Interventionen	Genauere Beschreibung des Placebo-Effektes	✓
Statistische Methoden	Detailliert beschrieben, ITT-Analyse nicht erwähnt	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse	Studienausschlüsse für jede Gruppe beschrieben und begründet, Flussdiagramm vorhanden • Randomisiert n=60 (IG n=30, KG n=30) • Drop-out: n=12 (IG n=6, KG n=6 Widerruf der Einwilligung, Schwindel, Klaustrophobie, Druckausgleichprobleme, Konsum illegaler Drogen oder Alkohol während der Studienbehandlung) • Abschluss der Studie n=48 (IG n=24, KG n=24)	✓
Aufnahme/Rekrutierung	Rekrutierungszeitraum Mai 2010 bis Dezember 2012 Keine detaillierte Beschreibung der Rekrutierung	-
Patient_innencharakteristika zu Studienbeginn	Tabelle mit zahlreichen demografischen und klinischen Variablen, kein signifikanter Unterschied beschrieben	✓
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Analysierte TN pro Gruppe angegeben, Drop-outs erklärt • IG n=24 • KG n=22	✓
Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse vollständig berichtet inkl. p-Value, in Tabellen dargestellt	✓
Zusätzliche Analysen	Subanalysen der Bildgebungen ausführlich dargestellt	✓
Schaden	Nebenwirkungen berichtet (Barotrauma, Schwindel, vorübergehende Schmerzsteigerung)	✓
Diskussion		
Limitierungen	Diagnosekriterien, keine Doppelverblindung, keine Schein-Kontrollgruppe, vergleichbare Studien mit anderen Therapiemaßnahmen für FMS-Patient_innen werden benötigt	✓
Generalisierbarkeit	Begrenzte externe Validität (nur Frauen mit langjähriger FMS)	✓
Interpretation	Ergebnisse werden im Kontext früherer FMS-Studien diskutiert, Neuroplastizität und SPECT-Veränderungen als möglicher Wirkmechanismus, Zusammenhang zwischen klinischer Verbesserung und Hirnaktivität, vorsichtige Schlussfolgerung hinsichtlich klinischer Implementierung	✓
Andere Informationen		
Registrierung	ClinicalTrials.gov NCT04518007 (nach Studienbeginn, 2013)	✓
Protokoll	Vollständiges Protokoll und CONSORT-Checkliste als Supplement verfügbar	✓
Finanzierung	Funding-Quelle und fehlende Rolle der Geldgeber klar angegeben; keine Interessenkonflikte deklariert	✓
Votum einer Ethikkommission	Das Protokoll wurde vom Assaf-Harofeh Institutional Review Board genehmigt, Einverständniserklärung unterzeichnet	✓
„Good Clinical Practice“	Nicht beschrieben	-

Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität		
Outcome: FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) post-HBOT vs. Medikation		
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung
Bias durch den Randomisierungsprozess	Einige Bedenken	Randomisierung mit gleicher Wahrscheinlichkeit, Sequenzierung und verdeckter Zuteilung nicht beschreiben, ausgeglichene Baseline-Charakteristika
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Einige Bedenken	Keine Verblindung der TN oder Betreuer_innen, keine Abweichungen von der geplanten Intervention beschrieben, Cross-Over-Design, Nebenwirkungen der HBOT berichtet, keine ITT-Analyse beschrieben
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Einige Bedenken	20% Drop-out-Rate (n=12), Drop-outs beschrieben, 60 randomisiert, 48 analysiert, FIQ-Daten für die analysierten Gruppen vollständig berichtet, keine Information zum Umgang mit den fehlenden Daten
Bias durch die Ergebnismessung	Hohes Risiko	Bewertung basiert auf standardisiertem Instrument, validierter Fragebogen, Zeitpunkte der Messung unterschiedlich, subjektive Ergebnisse, fehlende Verblindung der TN, Autor_innen erwähnen explizit, dass dies die Selbstbeurteilung beeinflussen kann
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Einige Bedenken	Studie registriert, Registrierung erfolgt nach Studienbeginn, Protokoll verfügbar, mehrere Endpunkte und kein klarer primärer Endpunkt beschrieben, alle Ergebnisse berichtet
Gesamturteil	Hohes Risiko	Unklarer Randomisierungsprozess, fehlende Verblindung, fehlende Ergebnisdaten, Registrierung nach Studienbeginn

Glover et al., 2016 Hyperbaric oxygen for patients with chronic bowel dysfunction after pelvic radiotherapy (HOT2): a randomised, double-blind, sham-controlled phase 3 trial		
Titel und Abstract		
Titel	„randomised, double-blind, sham-controlled“ klar genannt	✓
Zusammenfassung	Design, Methode, Ergebnisse und Schlussfolgerung berichtet	✓
Einleitung		
Hintergrund	Pathophysiologie der chronischen mittelschweren oder schweren gastrointestinalen Symptome nach einer kurativen Beckenstrahlentherapie (perlvine RT), bisherige Evidenz dargestellt, klinische Vorteile einer HBOT bei gastorintestinalen Symptomen nach Bestrahlung beschrieben	✓
Ziele	Bewertung der Wirksamkeit der hyperbaren Sauerstofftherapie bei Patient_innen mit chronischer Darmfunktionsstörung nach Bestrahlung aufgrund von Beckentumoren	✓
Methode		
Studiendesign	Randomisiert, doppelblind, scheinkontrolliert, Zuteilungsverhältnis: 2:1 Multizentrisch, Laufzeit der Studie: August 2009 bis Oktober 2012	✓
Änderungen nach Studienbeginn	Änderung/Ergänzung der Analyseplanung durch Data Monitoring Committee (Splitting der Signifikanzniveaus für zusätzliche Analysen bei rectal bleeding) beschrieben	✓
Proband_innen/ Patient_innen	Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben	✓
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	HBOT: Ein- und Mehrpersonen-Überdruckkammern, 10 registrierte hyperbare Einrichtungen, UK	✓
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben Druckkammer 40 Sitzungen, 5x/Woche, über 8 Wochen HBOT-Protokoll: - IG: HBOT, 100% Sauerstoff bei 2.4 ATA für 90 Minuten mit 5-minütigen Luftpausen/30 Minuten Intervall - KG: Scheintherapie, 21% Sauerstoff bei 1.3 ATA für 90 Minuten mit zwei simulierten 5-minütigen Luftpausen Umgang mit verpassten Sitzungen beschrieben	✓
Endpunkte	Primäre Endpunkte: im Vergleich Baseline – 12 Monate - Änderung des IBDQ-Scores für gastrointestinale Symptome - die Änderung des IBDQ-Scores für rektale Blutungen (Q22) Sekundäre Endpunkte: im Vergleich Baseline – 12 Monate - Nebenwirkungen (Darmfunktionsstörungen anhand der LENT-SOMA-Skalen) für Strahlenschäden, - klinische Bewertungen der gastrointestinalen Symptome anhand von 11 Fragen aus der CTCAE-Gastrointestinal-Skala - Selbstbewertungen der Lebensqualität (QLQ-C30) und kolorektalen Erkrankungen (QLQ-CR38)	✓
Erhebungszeitpunkte	- Baseline 2 Wochen nach Ende der Therapie - Nach 3, 6, 9, 12 Monate - Telefoninterviews für TN, die Termine nicht wahrnehmen konnten	✓
Änderung nach Studienbeginn	Keine Angaben	nr

Fallzahlbestimmung	Auf der Grundlage der Darmkomponente des modifizierten primären Endpunkts IBDQ berechnet, Poweranalyse basierend auf frühere Studien, detailliert beschrieben (Power 80%, Signifikanzniveau 5%) 75 TN geplant, Anpassung für rectal bleeding Subgruppe erläutert	✓
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	TN wurden nach dem Zufallsprinzip zugewiesen (2:1), Stratifizierung nach Zentren, permutierte Blöcke (Blockgröße 9/12), Zuordnung innerhalb eines Blocks anhand einer computergenerierten Liste	✓
Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Zentrale Randomisierung, Zuteilung über Telefonat von der Abteilung für klinische Studien und Statistik an Technik/Ingenieursteam zur Kammersteuerung weitergegeben	✓
Durchführung	Randomisierung durch Studienpersonal	✓
Verblindung	TN und gesamtes medizinische Personal bzgl. der Behandlungszuweisung verblindet; Personal der Druckkammer nicht verblindet nur Kammer-Technikpersonal entblindet; Maßnahmen gegen Entblindung beschrieben (während der Behandlung ausschließlich TN in der Druckkammer)	✓
Ähnlichkeit der Interventionen	Keine Angaben	nr
Statistische Methoden	Detailliert beschrieben, modifizierte ITT-Analyse durchgeführt (nur TN mit gültigen IBDQ-Daten innerhalb eines definierten Zeitfensters wurden in Analyse eingeschlossen)	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse	Studienausschlüsse/Drop-outs detailliert beschrieben Flussdiagramm vorhanden • Evaluiert n=241 • Randomisiert n=84 (IG n=55, KG n=29) • Drop-out: n=10 ausgeschlossen von ITT-Analyse (IG n=7, KG n=3 Fragebögen zu spät oder nicht abgegeben) Anteil mit 40 Sitzungen (89%) beschrieben, Angaben zu weniger Sitzungen genannt	✓
Aufnahme/Rekrutierung	Rekrutierungszeitraum: August 2009 bis Oktober 2012 Potenzielle TN anhand eines klinischen Algorithmus bewertet, um Personen mit Symptomen zu identifizieren, die auf die Strahlentherapie zurückzuführen sind, keine detaillierte Beschreibung, wo die TN rekrutiert wurden; Studie endete nach dem letzten Follow-up des letzten TN	~
Patient_innencharakteristika zu Studienbeginn	Ausgangsmerkmale der Studienpopulation sind in einer Tabelle zusammengefasst, geringfügige Unausgewogenheit hinsichtlich des Anteils der TN mit rektaler Blutung, spiegelt sich nicht in den Ausgangswerten der IBDQ- oder LENT-SOMA-Skalen wider	✓
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Analysierte TN pro Gruppe detailliert im Flowchart zu dem jeweiligen Endpunkt angegeben, Drop-outs erklärt	✓
Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse der primären Endpunkte vollständig berichtet inkl. p-value Sekundäre Endpunkte: LENT SOMA Ergebnisse tabellarisch; CTCAE/EORTC teilweise nur beschrieben (bei negativen Ergebnissen nicht vollständig ausgebreitet)	~
Zusätzliche Analysen	Zwei experimentelle Subgruppenanalyse beschrieben	✓
Schaden	Unerwünschte Ereignisse detailliert berichtet (Veränderungen der Augenbrechkraft, erhöhte Müdigkeit oder Erschöpfung, Ohrenschmerzen oder Barotrauma); 14 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; keine der gemeldeten unerwünschten Ereignisse wurde als behandlungsbedingt angesehen	✓

Diskussion		
Limitierungen	Methodische Einordnung und negative Ergebnisse mit einer zuvor durchgeführten Studie (HORTIS) verglichen, Repräsentativität und Unterrepräsentation schwerer Fälle diskutiert	✓
Generalisierbarkeit	Repräsentativität der Population diskutiert (Symptomprofil), Einschränkungen für sehr schwere Fälle (z.B. transfusionspflichtige Blutung) explizit erwähnt	✓
Interpretation	Klare Schlussfolgerung, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Verbesserung der allgemeinen Darmfunktion oder der rektalen Blutungen nach 12 Monaten zwischen den randomisierten Gruppen; keine Evidenz für klinisch relevanten Nutzen der HBOT; auch nicht bei den explorativen Analysen; Abgleich mit vorhandener Literatur; Notwendigkeit von mehr Level 1 Evidence formuliert	✓
Andere Informationen		
Registrierung	ISRCTN registry, ISRCTN86894066	✓
Protokoll	Das Studienprotokoll ist online verfügbar	✓
Finanzierung	Funding-Quellen angegeben; Rolle des Geldgebers (keine Rolle in Design/Analyse etc.) beschrieben	✓
Votum einer Ethikkommission	Die Studie wurde von der MHRA und dem NRES Committee North East-York genehmigt, Einverständniserklärung unterzeichnet	✓
„Good Clinical Practice“	Keine Angaben	-
Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität		
Outcome: IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) post-HBOT 12 Monate		
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung
Bias durch den Randomisierungsprozess	Niedriges Risiko	Computergenerierte Randomisierung, Blockrandomisierung, Stratifizierung, verdeckte Zuteilung klar beschrieben, ausgeglichene Baseline-Charakteristika
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Niedriges Risiko	Scheinkontrolliert, doppelblind, keine Abweichungen von der geplanten Intervention, keine Dosisreduktion erlaubt, Nebenwirkungen berichtet, modifizierte ITT-Analyse definiert
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Niedriges Risiko	Geringe Drop-out-Rate, 84 randomisiert, 79 (94 %) IBDQ-Fragebogen nach 12 Monaten zurückgegeben, Umgang mit fehlenden Daten beschrieben, Ausschluss bei fehlendem Baseline- oder 12-Monats-Score, ITT- und Per-Protocol-Analysen durchgeführt
Bias durch die Ergebnismessung	Niedriges Risiko	Bewertung basiert auf standardisiertem Instrument, validierter Fragebogen, Zeitpunkt der Messung beider Gruppen gleich, subjektive Ergebnisse, TN verblindet
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Niedriges Risiko	Studie registriert, Protokoll verfügbar, primärer Endpunkt vorab definiert, alle Ergebnisse berichtet
Gesamturteil	Niedriges Risiko	Methodisch sehr robuste Studie

Gothard et al., 2010 Randomised phase II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema after radiotherapy for cancer		
Titel und Abstract		
Titel	„Randomised phase II trial“ klar genannt	✓
Zusammenfassung	Design, Methode, Ergebnisse und Interpretation berichtet	✓
Einleitung		
Hintergrund	Vorstudien (non-randomised Phase II) als Begründung dargestellt; pathophysiologischer Hintergrund zu HBO bei Strahlenfolgen beschrieben	✓
Ziele	Darstellung einer positiven Wirkung der HBO bei der Behandlung von chronischen Armlymphödem nach primärer Operation und adjuvanter Strahlentherapie bei Brustkrebs im Frühstadium	✓
Methode		
Studiendesign	Randomisiert, Phase II, Zuteilungsverhältnis: 2:1 Multizentrisch, Zeitraum nicht beschrieben	✓
Änderungen nach Studienbeginn	Keine Änderung beschrieben	nr
Proband_innen/ Patient_innen	Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben	✓
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	HBOT: keine Angaben zu den Druckkammern, 5 registrierte hyperbare Einrichtungen, UK	✓
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben IG: Druckkammer 30 Sitzungen, 5x/Woche, über 6 Wochen; HBOT-Protokoll: 100% Sauerstoff bei 2.4 ATA für 100 Minuten mit 5-minütigen Luftpausen/30-Minuten-Intervall KG: beste Standardversorgung für Lymphödem gemäß dem internationalen Konsens zum Lymphödem-Rahmenwerk für die beste Praxis bei der Behandlung von Lymphödem (2006)	✓
Endpunkte	Primärer Endpunkt klar definiert: - absolute Veränderung von $\geq 8\%$ im relativen Volumen des ipsilateralen Arms gegenüber dem kontralateralen Arm nach 12 Monaten (Volumen bedienerunabhängig mit Gerät gemessen) Sekundäre Endpunkte: - Lymphszintigraphie, Dielektrische Messungen - Selbstbewertungen der TN hinsichtlich Armschwellung und körperlicher Funktionsfähigkeit - Fragebogen Lebensqualität (QoL SF-36) und zum Lymphödem spezifischer QoL-Fragebogen	✓
Erhebungszeitpunkte	- Baseline 12 Monate Fragebögen: Vor der Randomisierung, Baseline nach 3 Monaten und einer Woche vor Therapiestart und 3, 6, 9, 12 Monate nach Baseline	✓
Änderung nach Studienbeginn	Keine Angaben	nr
Fallzahlbestimmung	auf der Grundlage der Pilotstudie mit 19 auswertbaren TN berechnet; 63 TN geplant für eine Aussagekraft von 90 %, um einen absoluten	✓

	Unterschied von 8 % (standardisierte Differenz von 0,8) zwischen den Gruppen (Power 80%, Signifikanzniveau 5%), Gesamtstichprobengröße 58 TN	
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	Randomisierung mit 2:1 Zuteilung	~
Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Telefonisch durch Randomisierungsservice	✓
Durchführung	Abteilung für klinische Studien und Statistik des Instituts für Krebsforschung	✓
Verblindung	Keine Angaben zur Verblindung	-
Ähnlichkeit der Interventionen	Keine Angaben	nr
Statistische Methoden	Detailliert beschrieben, ITT-Analyse nicht erwähnt	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse (Flussdiagramm dringend empfohlen)	Studienausschlüsse detailliert im Flussdiagramm beschrieben • Evaluiert n=58 • Randomisiert n=58 (IG n=38, KG n=20) • Drop-out: n=7 (Widerruf der Einwilligung, Abbruch der Therapie, Diagnose Knochenmetastasen) • Abschluss der Studie: n= 46 (IG n=30, KG n= 16)	✓
Aufnahme/Rekrutierung	Keine genaue Beschreibungen, Schwierigkeiten in der Öffentlichkeitsarbeit erwähnt	-
Patient_innencharakteristika zu Studienbeginn	3-monatige Run-in-Phase zwischen der Teilnahmeberechtigung und Baseline Assessment mit Standardtherapie Tabelle vorhanden, die Ausgangsmerkmale der beiden randomisierten Gruppen waren sehr ähnlich, mit Ausnahme einer höheren Rate an axillären Biopsien statt Clearance in der HBO-Gruppe (obwohl die Zahlen sehr gering waren)	✓
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Analysierte TN pro Gruppe angegeben, Drop-outs erklärt • IG: n=30 • KG n=16	✓
Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse vollständig inkl. P-Wert und Konfidenzintervall berichtet, in einer Tabelle dargestellt	✓
Zusätzliche Analysen	Keine Angaben	nr
Schaden	Toxizitäten durch die HBOT berichtet; Barotraumas und Kurzsichtigkeit beschrieben	✓
Diskussion		
Limitierungen	Kleine Stichprobengröße, lange Zeit seit Radiotherapie (ca. 12 Monate), mögliche Dominanz chirurgischer Ursache, schwierige Rekrutierung	✓
Generalisierbarkeit	Diskussion zur Selektivität der Population, begrenzte Aussagekraft für frühere Stadien teilweise diskutiert	✓
Interpretation	Klare Schlussfolgerung, keine Evidenz für klinischen Nutzen, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den randomisierten Behandlungsgruppen hinsichtlich der Veränderung im Zeitverlauf	✓
Andere Informationen		
Registrierung	ISRCTN registry, ISRCTN00743308	✓
Protokoll	Das Studienprotokoll ist online verfügbar	✓
Finanzierung	Großbritannien und das Gesundheitsministerium, Cancer Research UK	✓
Votum einer Ethikkommission	Votum der lokalen Forschungsethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren genehmigt, Einverständniserklärung unterzeichnet	✓
„Good Clinical Practice“	Keine Angabe	-

Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität		
Outcome: relatives Volumen des ipsilateralen Arms post-HBOT 12 Monate vs. SoC		
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung
Bias durch den Randomisierungsprozess	Einige Bedenken	Keine detaillierte Beschreibung der Randomisierung, Zuteilung über Servicestelle telefonisch vermittelt, ausgeglichene Baseline-Charakteristika
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Einige Bedenken	Keine Verblindung der TN oder Betreuer_innen, keine Abweichungen der Interventionen beschrieben, Nebenwirkungen der HBOT genannt, keine ITT-Analyse beschrieben
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Einige Bedenken	Relevante Drop-out-Rate für Endpoint (n=12), Drop-outs beschrieben, 58 randomisiert, 53 zum Baseline Assessment und 46 zum 12-Monate-Assessments, Ergebnisse vollständig berichtet, keine Information zum Umgang mit den fehlenden Daten
Bias durch die Ergebnismessung	Niedriges Risiko	Angemessene objektive Methode (Armvolumenmessung mit Perometer) bedienerunabhängig, Zeitpunkt der Messung beider Gruppen gleich, keine explizite Aussage, ob Assessoren verblindet
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Niedriges Risiko	Studie registriert, keine Angaben zum Protokoll, primärer Endpunkt und Zeitpunkt der Messung vorab definiert, alle Ergebnisse berichtet
Gesamturteil	Einige Bedenken	Unklarer Randomisierungsprozess, fehlende Verblindung, relevante Missing-Outcom-Data (Analyse nur mit Baseline und 12-Monats-Daten)

Kjellberg, Douglas et al., 2024 Five sessions of hyperbaric oxygen for critically ill patients with COVID-19-induced ARDS: A randomised, open label, phase II trial andomised phase II trial		
Titel und Abstract		
Titel	„Randomised, open label, II trial“ klar genannt	✓
Zusammenfassung	Design, Methode, Ergebnisse und Schlussfolgerung berichtet	✓
Einleitung		
Hintergrund	Hintergrund zu COVID-19 induziertem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), pathophysiologische Begründung für HBOT, aktuelle Guidelines und Therapieempfehlungen sowie Stand der Evidenz beschrieben, vorhergehende klinische Studien mit HBOT für COVID-19 erklärt	✓
Ziele	Vergleich von HBOT mit der Standardtherapie für Patient_innen mit schwerem COVID-19-Verlauf, Reduktion der Aufnahme auf der Intensivstation (ICU)	✓
Methode		
Studiendesign	Randomisiert, Parallelgruppen, open-label, Phase II, Zuteilungsverhältnis: 1:1, Multizentrisch	✓
Änderungen nach Studienbeginn	Frühzeitiger Abbruch wegen langsamer Rekrutierungsrate (n=34), mangelnder Erfolgsaussichten (kein statistischer Unterschied beim primären Endpunkt) Es werden lediglich die primären, wichtigsten sekundären und Sicherheitsendpunkte berichtet, explorative Endpunkte werden separat berichtet	✓
Proband_innen/ Patient_innen	Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben	✓
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	HBOT: Ein- und Mehrpersonen-Druckkammern, 3 registrierte hyperbare Einrichtungen: Schweden (2) und Deutschland (1)	✓
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben IG: HBOT zusätzlich zur Standardtherapie Druckkammer 5 Sitzungen innerhalb einer Woche, 1x/tgl.; HBOT-Protokoll: 100% Sauerstoff bei 2.4 ATA für 80-90 Minuten mit 5-minütigen Luftpausen KG: Standardtherapie Beide Gruppen: Standardtherapie für COVID-19 normobarer Sauerstoff 100%, niedrig dosierte Steroide und niedermolekulares Heparin	✓
Endpunkte	Primärer Endpunkt klar definiert: - Anteil der TN, die innerhalb der 30 Tage auf die ICU aufgenommen wurden, basierend auf mind. einem der Kriterien nach Ermessen des Prüfers Sekundäre Endpunkte: 30-Tage-Mortalität, Time-to-ICU, Time-to-Intubation, Inflammatorische Marker, Overall Survival Safety Endpunkte: - AE, SAE, SADR, Änderungen in PaO₂/FiO₂, Änderungen in NEWS, Anzahl der negativen Ereignisse bei Mitarbeiter_innen im Zusammenhang mit der Behandlung der TN	✓
Erhebungszeitpunkte	- Baseline 7 Visiten - Nach 30 Tagen	✓

Änderung nach Studienbeginn	Änderung der Sicherheitspunkte IV und V (PaO ₂ /FiO ₂ , NEWS) aufgrund mangelnder Durchführbarkeit und einer Änderung der Risikobewertung nach ethischer Überprüfung und Änderung des Protokolls	✓
Fallzahlbestimmung	Power-Berechnung beschrieben (Reduktion von 50% → 30%) geplant: n=200, tatsächlich rekrutiert n=34	✓
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	Randomisierung detailliert beschrieben, computergenerierte Sequenz, 1:1- Verteilung durch 8er-Block, stratifiziert nach Geschlecht und Zentrum	✓
Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Verwendung von Randomisierungsprogramm randomize.net	✓
Durchführung	Mitarbeiter_in für externe klinische Studien	✓
Verblindung	Open-label, keine Verblindung von TN oder Behandlungsteam, Studienpersonal verblindet	✓
Ähnlichkeit der Interventionen	Keine Angaben	nr
Statistische Methoden	Detailliert beschrieben, ITT-Analyse erwähnt Aufgrund des vorzeitigen Abbruchs der Studie (verringerte Anzahl der auswertbaren Daten) wurde die Analyse des primären Endpunktes für jeweils einen Stratifizierungsfaktor in zwei separaten Modellen durchgeführt.	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse	Studienausschlüsse für jede Gruppe beschrieben und begründet, Flussdiagramm vorhanden • Evaluiert n=79 • Randomisiert n=34 (IG n=18, KG n=16) • Lost to follow up (30 Tage): n=8 (IG n=6, KG n=2) Ausschlusskriterien sind eingetroffen, Widerruf der Einwilligung)	✓
Aufnahme/Rekrutierung	Rekrutierungszeitraum Juni 2020 bis Dezember 2021 Keine detaillierte Beschreibung der Rekrutierung, Aufnahmezeit aufgrund von Veränderungen des Schweregrads der Erkrankung und bewährter Verfahren nur langsam vorangeschritten	-
Patient_innencharakteristika zu Studienbeginn	In einer Tabelle aufgelistet, keine weitere Beschreibung, keine Information zu Vergleichbarkeit	~
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Analysierte TN pro Gruppe angegeben, Drop-outs erklärt • IG n=18 • KG n=16	✓
Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse vollständig inkl. P-Wert und Konfidenzintervall berichtet, in einer Tabelle dargestellt	✓
Zusätzliche Analysen	Explorative Endpunkte wurden in einer prädefinierten Substudie zu immunologischen und entzündungsbezogenen Mechanismen untersucht.	✓
Schaden	AE und SAE bei den Safety Endpunkten detailliert beschrieben	✓
Diskussion		
Limitierungen	Ausführlich reflektiert Vorzeitiger Abbruch, pandemiebedingte Variabilität (verschiedene Wellen, Varianten), ICU-Kriterien durch Versorgungsrealität verzerrt	✓
Generalisierbarkeit	Diskussion zu den Unterschieden zwischen Wellen, Behandlungsstandards, eingeschränkte externe Validität	✓
Interpretation	Kein nachweisbarer Benefit, keine klare Schädigung	✓
Andere Informationen		
Registrierung	ClinicalTrials.gov, NCT04327505 EudraCT-Nummer, 2020-001349-37	✓

Protokoll	Das Studienprotokoll ist online verfügbar	✓
Finanzierung	Die Studie wurde von Forscher_innen initiiert, Sponsor ist das Karolinska Institut	✓
Votum einer Ethikkommission	Genehmigt durch die Nationale Ethikkommission in Schweden und die Ethikkommission Münster in Deutschland, Einverständniserklärung unterzeichnet	✓
„Good Clinical Practice“	Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, den nationalen Rechtsvorschriften und unter Einhaltung der ICH-GCP durchgeführt	✓
Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität		
Outcome: Anzahl TN mit Aufnahme auf der ICU (innerhalb von 30 Tage) HBOT vs. SoC		
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung
Bias durch den Randomisierungsprozess	Niedriges Risiko	Computergenerierte Randomisierung, Blockrandomisierung, Stratifizierung, verdeckte Zuteilung durch Studienzentrale, ausgeglichene Baseline-Charakteristika
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Einige Bedenken	Keine Verblindung der TN oder Betreuer_innen, Nebenwirkungen können der Interventionen zugeordnet werden, keine Abweichungen von der geplanten Intervention, ITT-Analyse beschrieben
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Niedriges Risiko	Hohe Drop-out-Rate (n=8), Drop-outs beschrieben, 34 randomisiert, 26 analysiert, Ergebnisse vollständig berichtet, ITT-Analyse durchgeführt
Bias durch die Ergebnismessung	Hohes Risiko	Angemessene Messmethode, in allen Gruppen gleich gemessen, keine Verblindung der Assessoren, ICU-Indikation nicht vollständig objektiv (klinische Entscheidungskomponente, Pandemie-Kontext könnte Entscheidung beeinflusst haben, Zeitpunkt der Messung beider Gruppen gleich
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Niedriges Risiko	Studie registriert, Protokoll veröffentlicht, primärer Endpunkt und Zeitpunkt der Messung vorab definiert, alle Ergebnisse berichtet
Gesamturteil	Hohes Risiko	Fehlende Verblindung, klinisch entscheidungsabhängiger Endpunkt

Kjellberg, Zhao, et al., 2024 Sekundäranalyse Hyperbaric oxygen therapy as an immunomodulatory intervention in COVID-19-induced ARDS: Exploring clinical outcomes and transcriptomic signatures in a randomised controlled trial		
Titel und Abstract		
Titel	„Randomised controlled trial“ klar genannt	✓
Zusammenfassung	Design, Methode, Ergebnisse und Schlussfolgerung beschrieben	✓
Einleitung		
Hintergrund	Hintergrund zu COVID-19 induziertem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), pathophysiologische Begründung für HBOT, vorhergehende klinische Studien mit HBOT für COVID-19 erklärt, Hypothese und Begründung der Hauptstudie inkl. dieser Teilstudie	✓
Ziele	Vergleich von HBOT mit der Standardtherapie für Patient_innen mit schwerem COVID-19-Verlauf, Reduktion der Aufnahme auf der Intensivstation (ICU)	✓
Methode		
Studiendesign	Vordefinierte explorative Teilstudie einer RCT (Parallelgruppen, open-label, Phase II), Verweis auf Hauptstudie für detaillierte Informationen, Zuteilungsverhältnis: 1:1, Einzelzentrum	✓
Änderungen nach Studienbeginn	Keine expliziten Protokolländerungen berichtet	nr
Proband_innen/ Patient_innen	Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben	✓
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	HBOT: keine Angaben zur Druckkammer Karolinska Universitätsklinikum, Schweden	✓
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben IG: HBOT zusätzlich zur Standardtherapie Druckkammer max. 5 Sitzungen innerhalb der ersten Woche nach Randomisierung HBOT-Protokoll: 100% Sauerstoff bei 2.4 ATA für 60 Minuten mit einer 5-minütigen Luftpause, 10 Minuten für Kompression und Dekompression (Gesamtzeit von 80 Minuten) KG: Standardtherapie Beide Gruppen: Standardtherapie für COVID-19 Verweis auf Hauptstudie für detaillierte Informationen	✓
Endpunkte	Unterschiedliche klinische und immunologische Outcomes, keine klare Definition der primären Endpunkte Endpunkte der Hauptstudie beschrieben - Zeit bis zur Entlassung (hospital lenght of stay), Klinische Verbesserung gemäß National Early Warning Score (NEWS), Klinische Verbesserung gemäß arteriellem Sauerstoffpartialdruck, Veränderung des Transkriptionsprofils, Veränderung klinischer Entzündungsmarker und des immunologischen Phänotyps Endpunkt der Teilstudie: - Untersuchung erweiterter immunologischer Daten (CRP, SR, Procalcitonin, D-Dimer, LDH, Ferritin)	~
Erhebungszeitpunkte	- Baseline - Tag 7 - Tag 14 - Tag 30	✓

Änderung nach Studienbeginn	Keine Angaben	nr
Fallzahlbestimmung	Keine Fallzahlplanung beschrieben	-
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	Randomisierung detailliert beschrieben, computergenerierte Sequenz, 1:1 Zuteilungsverhältnis, blockweise, stratifiziert nach Geschlecht und Zentrum	✓
Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Verwendung von Randomisierungsprogramm randomize.net	✓
Durchführung	Durch Mitarbeiter_innen der klinischen Studien	✓
Verblindung	Open-label, keine Verblindung von TN oder Behandlungsteam, Studienpersonal verblindet	~
Ähnlichkeit der Interventionen	Keine Angaben	nr
Statistische Methoden	Detailliert beschrieben, ITT-Analyse erwähnt	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse	Studienausschlüsse für jede Gruppe beschrieben und begründet, Flussdiagramm vorhanden • Evaluiert n=54 • Randomisiert n=23 (IG n=11, KG n=12) • Drop-out: n=3 (IG n=2, KG n=1, Widerruf der Einwilligung neg. SARS-CoV-2 PCR-Test) • Abschluss der Studie: n=20 (IG n=9, KG n=11)	✓
Aufnahme/Rekrutierung	Rekrutierungszeitraum Dezember 2020 bis Mai 2021, Rekrutierung an einer schwedischen Universitätsklinik aus der Hauptstudie	✓
Patient_innencharakteristika zu Studienbeginn	In einer Tabelle aufgelistet, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen	✓
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Analysierte TN pro Gruppe angegeben, Drop-outs erklärt • IG n=9 • KG n=8	✓
Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse vollständig inkl. P-Wert und Konfidenzintervall berichtet	✓
Zusätzliche Analysen	Ergebnisse der Hauptstudie beschrieben	✓
Schaden	Zu den Sicherheitsendpunkten der ursprünglichen Studie gehörten die Beurteilung des NEWS-Scores und des PaO ₂ /FiO ₂ -Verhältnisses. Es gab keine Hinweise auf Schäden in Bezug auf diese Endpunkte	✓
Diskussion		
Limitierungen	Kleine Fallzahl, Unterschiede in der Genexpression, begrenzte Intensivstationskapazitäten während der ersten und zweiten Welle, die Leitlinien für die optimale Behandlung schwerer und kritischer COVID-19-Fälle entwickeln sich ständig weiter, größere Studien sind erforderlich	✓
Generalisierbarkeit	Keine Angaben	-
Interpretation	Bei schwer und kritisch erkrankten COVID-19-Patienten, die mit hyperbarer Sauerstofftherapie (HBOT) behandelt wurden, zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein deutlich verändertes Transkriptionsprofil. Dieses umfasste Signalwege, die mit Er-Stress und der Herunterregulierung der UPR in Zusammenhang stehen, sowie eine Modulation der Immunantwort. Die Unterschiede im Transkriptionsprofil dieser ausgewählten Kohorte eines einzelnen Zentrums korrelierten mit einem positiven klinischen Ergebnis, darunter ein kürzerer Krankenhausaufenthalt und eine schnellere Genesung.	✓
Andere Informationen		
Registrierung	ClinicalTrials.gov, NCT04327505	✓

	EudraCT-Nummer, 2020–001349–37		
Protokoll	Das Studienprotokoll der Hauptstudie ist online verfügbar		✓
Finanzierung	Die Studie wurde von Forscher_innen initiiert, Sponsor ist das Karolinska Institut		✓
Votum einer Ethikkommission	Genehmigt durch die Nationale Ethikkommission in Schweden 2020-01705, 2020-04-29, Einverständniserklärung unterzeichnet		✓
„Good Clinical Practice“	Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, den nationalen Rechtsvorschriften und unter Einhaltung der ICH-GCP durchgeführt		✓
Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität			
Outcome: Hospital lenght of Stay (HLoS) HBOT vs. SoC			
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung	
Bias durch den Randomisierungsprozess	Niedriges Risiko	Computergenerierte Randomisierung, Blockrandomisierung, Stratifizierung, verdeckte Zuteilung durch Studienzentrale, ausgeglichene Baseline-Charakteristika	
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Hohes Risiko	Keine Verblindung der TN oder Betreuer_innen, keine standardisierte Entlassungsstrategie definiert, keine Hinweise auf Schäden, keine ITT-Analyse beschrieben	
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Niedriges Risiko	Geringe Drop-out-Rate (n=3), Drop-outs beschrieben, 23 randomisiert, 20 analysiert, Ergebnisse vollständig berichtet, keine Information zum Umgang mit den fehlenden Daten	
Bias durch die Ergebnismessung	Niedriges Risiko	Angemessene Messmethode, objektiver klinischer Parameter, Zeitpunkt der Messung beider Gruppen gleich, keine explizite Aussage, ob Assessoren verblindet sind	
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Einige Bedenken	Studie registriert, Protokoll veröffentlicht, mehrere Outcomes analysiert und kein klarer primärer Endpunkt definiert, alle Ergebnisse berichtet	
Gesamturteil	Hohes Risiko	Fehlende Verblindung, fehlende Ergebnisdaten, keine definierten Endpunkte	

Kjellberg et al., 2025 Ten sessions of hyperbaric oxygen versus sham treatment in patients with long covid (HOT-LoCO): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase II trial		
Titel und Abstract		
Titel	„randomised, placebo-controlled, double-blind, phase II trial“ klar genannt	✓
Zusammenfassung	Design, Methode, Ergebnisse und Schlussfolgerung beschrieben	✓
Einleitung		
Hintergrund	Hintergrund zu Long-COVID und der unterschiedlichen Symptome, pathophysiologische Rationale für HBOT bei Long-COVID, Evidenzlage, Off-Label-Anwendungen, Sicherheitsaspekte und Kontroversen werden fundiert dargestellt	✓
Ziele	Wirksamkeit von 10 HBOT-Sitzungen vs. Placebo auf gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), Symptome und die objektiven Befunde bei Patient_innen mit Long-COVID, Bewertung möglicher Schäden und Erforschung der zugrunde liegenden Mechanismen in Übereinstimmung mit ICH-GCP	✓
Methode		
Studiendesign	Randomisiert, placebo-kontrolliert, doppelblind, Parallelgruppen, Phase II, Zuteilungsverhältnis: 1:1, Einzelzentrum	✓
Änderungen nach Studienbeginn	Ein Amendment (2021-04572) wird angegeben Konkrete Änderungen werden jedoch nicht im Detail erläutert	~
Proband_innen/ Patient_innen	Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben	✓
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	HBOT: Einzelpersonen-Überdruckkammer Hyperbare Ambulanz am Karolinska Universitätskrankenhaus, Stockholm, Schweden	✓
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben IG: Druckkammer 10 Sitzungen über 6 Wochen, alle 2-3 Tage; HBOT-Protokoll: 100% Sauerstoff (Maske) bei 2.4 ATA für 90 Minuten mit zwei 5-minütigen Luftpausen; KG: Druckkammer 10 Placebo-Behandlungen über 6 Wochen, alle 2-3 Tage; HBOT-Protokoll: Beginn kurzer Druckanstieg auf 1.34 ATA; 21% Sauerstoff (über Maske) bei 1.2 ATA für 90 Minuten mit zwei simulierten 5-minütigen Luftpausen	✓
Endpunkte	Primäre Endpunkte klar definiert: - physische Funktionsfähigkeit (PF) und rollenbedingte Einschränkungen durch körperliche Probleme (RP) anhand des RAND 36-Item Health Survey 1.0 nach 13 Wochen Sekundäre Endpunkte: 6-Minuten-Gehtest (6MWT), 30-Sekunden-Stuhltest (30-sec CST), Lebensqualitäts-Fragebogen (EQ-5D-5L), objektive Evaluierung der Endothelfunktion mittels des Reaktiven Hyperämie-Index (RHI) Safety Endpunkte: - Vorkommen, Häufigkeit und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (AEs) während der Therapiephase, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) von Woche 6 bis Woche 13 Explorative Endpunkte und gesundheitsökonomische Evaluierung	✓

Erhebungszeitpunkte	5 Visiten über 52 Wochen • Visite 1: Baseline-Assessments, Randomisierung • Visite 2: zur letzten Therapiesitzung • Visite 3: 13 Wochen nach Randomisierung • Visite 4: Long-Term Follow-up 26 Wochen • Visite 5: Long-Term Follow-up 52 Wochen	
Änderung nach Studienbeginn	Keine Angaben	nr
Fallzahlbestimmung	Poweranalyse beschrieben, 10 Punkte Differenz, geplant n=80	✓
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	Randomisierung detailliert beschrieben, computer-generiert, gemischte Blockgrößen (2:4:8), stratifiziert nach Geschlecht und Erkrankungsschwere basierend auf PF/RP	✓
Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Zufallszuteilung wurde von einem unabhängigen Monitor überwacht, Zugriff auf Code begrenzt (delegierte Teammitglieder und unverblindete Monitore)	✓
Durchführung	Randomisierung über unabhängige Stelle, durch Statistikteam unter der Verwendung von randomizer.at	✓
Verblindung	TN und Assessoren verblindet	✓
Ähnlichkeit der Interventionen	Blinding-Evaluierung nach der ersten Sitzung durchgeführt (kein signifikanter Unterschied) 1 TN erhielt Placebo anstatt der HBOT, keine genaue Erklärung des Fehlers	✓
Statistische Methoden	Detailliert beschrieben, ITT-Analyse erwähnt	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse	Studienausschlüsse für jede Gruppe beschrieben und begründet, Flussdiagramm vorhanden • Evaluiert n=129 • Randomisiert n=80 (IG n=40, KG n=40) • Lost to Follow-up: n=10 • Abschluss der 10 Therapien: n= 61 (IG n=29, KG n=32)	✓
Aufnahme/Rekrutierung	Rekrutierungszeitraum September 2021 bis Juni 2023, Rekrutierung über Long-COVID-Ambulanzen und Patient_innenorganisation (Svenska Covidföreningen)	✓
Patient_innencharakteristika zu Studienbeginn	Vollständig berichtet und in Tabelle 1 dargestellt, Gruppen waren ausbalanciert	✓
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Analysierte TN pro Gruppe angegeben, Drop-outs erklärt Prim Endpunkt nach 13 Wo: n=79 • IG n=40 • KG n=39	✓
Ergebnisse und Schätzmethode	Ergebnisse vollständig inkl. p-Wert und Konfidenzintervall berichtet, in Tabellen dargestellt	✓
Zusätzliche Analysen	Subgruppenanalyse in den primären Endpunkten unter Frauen und Männern, keine statistische Signifikanz	✓
Schaden	AEs und SAEs systematisch berichtet, ein Todesfall dokumentiert; in 19 Fällen (49%) steht wahrscheinlich ein Zusammenhang zur HBOT, meist berichtete AEs waren Husten, Brustschmerzen/Unbehagen; detaillierte Liste ist online verfügbar	✓
Diskussion		
Limitierungen	Kleine Stichprobengröße, mögliche Unterdosierung (10 Sitzungen), 1 TN mit fehlenden Daten für den primären Endpunkt (hat keinen Einfluss auf die Ergebnisse), subjektive Endpunkte, Heterogenität Long-COVID (nur stark symptomatische Fälle rekrutiert)	✓

Generalisierbarkeit	Diskussion der Population und Selektionsmechanismen	~
Interpretation	Kurzfristig keine Verbesserung der subjektiv empfunden körperlichen Funktionsfähigkeit Keine signifikante Differenz zwischen der HBOT-Gruppe und Kontrollgruppe Keine statistisch signifikanten Unterschiede in einer der sekundären Endpunkte berichtet Hypothese aufgrund der explorativen Analyse eines möglichen Langzeiteffekts; signifikanter Geschlechterunterschied (10 Sitzungen könnten bereits bei Frauen wirksam sein) Weitere Studien mit Subgruppen für Frauen und Männer sowie Dosierung von mehr als 10 Sitzungen sind erforderlich	✓
Andere Informationen		
Registrierung	ClinicalTrials.gov, NCT04842448 EudraCT-Nummer, 2021-000764-30	✓
Protokoll	Das vollständige Studienprotokoll ist veröffentlicht und frei zugänglich	✓
Finanzierung	Die Studie wurde von Forscher_innen initiiert. Der Sponsor ist das Karolinska Institut	✓
Votum einer Ethikkommission	Genehmigt durch die schwedische Ethikkommission no 2021-02634, amendment 2021-04572), Einverständniserklärung unterzeichnet	✓
„Good Clinical Practice“	Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, ICH-GCP sowie lokalen und nationalen Vorschriften durchgeführt.	✓
Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität		
Outcome: RAND-36 PF & RP (Woche 13)		
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung
Bias durch den Randomisierungsprozess	Niedriges Risiko	Computergenerierte Randomisierung, Blockrandomisierung, Stratifizierung, verdeckte Zuteilung durch unabhängige Stelle, ausgeglichene Baseline-Charakteristika
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Niedriges Risiko	Placebo-kontrolliert, doppelblind, Blinding-Evaluation spricht für erfolgreiche Verblindung, Nebenwirkungen berichtet, ein Protokollfehler (1 HBOT-zugeweiht erhielt Placebo) wird transparent berichtet, ITT-Analyse beschrieben
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Niedriges Risiko	Geringe Zahl der Lost to Follow-Up (n=10) Drop-outs beschrieben, 80 randomisiert, 70 analysiert, Ergebnisse vollständig berichtet, ITT-Analyse durchgeführt
Bias durch die Ergebnismessung	Niedriges Risiko	Bewertung basiert auf standardisiertem Instrument, validierter Fragebogen, Zeitpunkte der Messung beider Gruppen gleich, subjektive Ergebnisse, TN verblindet
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Niedriges Risiko	Studie registriert, Protokoll verfügbar, primärer Endpunkt vorab definiert, alle Ergebnisse berichtet
Gesamturteil	Niedriges Risiko	Methodisch sauber, gut verblindet, sauber analysiert, transparent berichtet

Leitman et al., 2023 The effect of hyperbaric oxygen therapy on myocardial function in post-COVID-19 syndrome patients: a randomized controlled trial		
Titel und Abstract		
Titel	„randomized controlled trial“ klar genannt	✓
Zusammenfassung	Design, Methode, Ergebnisse und Schlussfolgerung beschrieben	✓
Einleitung		
Hintergrund	Hintergrund zu post-SARS-CoV-2, Pathophysiologie und mögliche Herzfunktionsstörungen als Langzeitfolgen dargestellt, Wirkung der HBOT auf die Gewebeoxygenierung beschrieben, aktuelle Evidenzlage	✓
Ziele	Effekt der HBOT auf kardiologische Funktionen bei Post-COVID-Syndrom	✓
Methode		
Studiendesign	Subanalyse einer randomisierten, scheinkontrollierten, doppelblinden, explorativen Phase-II-Studie, Zuteilungsverhältnis: 1:1, Einzelzentrum	✓
Änderungen nach Studienbeginn	Keine expliziten Protokolländerungen berichtet	nr
Proband_innen/ Patient_innen	Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben	✓
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	HBOT: Mehrpersonen-Überdruckkammer Sagol Zentrum für hyperbare Medizin und Forschung, Shamir Medical Center, Israel	✓
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben IG: Druckkammer 40 Sitzungen, 5x/Woche, innerhalb von 2 Monaten HBOT-Protokoll: 100% Sauerstoff (Maske) bei 2.0 ATA für 90 Minuten mit 5-minütigen Luftpausen alle 20 Minuten; Kompressions- und Dekompressionsrate betrugen 1.0m/min KG: Placebo-Behandlung Druckkammer 40 Sitzungen über 6 Wochen, alle 2-3 Tage; HBOT-Protokoll: in den ersten 5 Minuten Druckanstieg auf 1.2 ATA; Reduktion in 5 Minuten auf 1.03 ATA; 21% Sauerstoff (über Maske) für 90 Minuten	✓
Endpunkte	Primäre Endpunkte klar definiert: - Beurteilung der linksventrikulären Herzfunktion anhand von Global Longitudinal Strain (GLS) Sekundäre Endpunkte: - Parameter des myokardialen Arbeitsindex (GWI, GCW, GWW, GWE)	✓
Erhebungszeitpunkte	- Baseline: vor der Behandlung 1-3 Wochen nach der letzten Behandlung	✓
Änderung nach Studienbeginn	Keine Angaben	nr
Fallzahlbestimmung	Verweis auf die Erstpublikation, keine eigene Poweranalyse	-
Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	Computerisierte Randomisierungstabelle, 1:1- Zuordnung	✓

Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Durchgeführt mit einer intern entwickelten Software MATLAB R2021b, überwacht durch ein verblindetes Forschungsmitglied	✓
Durchführung	Durch verblindete Mitglieder des Forschungsteams	✓
Verblindung	Doppelblind, Sham-kontrolliert TN und Assessoren verblindet	✓
Ähnlichkeit der Interventionen	Blinding-Evaluierung durchgeführt, gleiche Behandlungswahrnehmung, Ergebnis nicht detailliert beschrieben	✓
Statistische Methoden	Detailliert beschrieben, keine ITT-Analyse erwähnt	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse (Flussdiagramm dringend empfohlen)	Studienausschlüsse für jede Gruppe beschrieben und begründet, Flussdiagramm vorhanden • Evaluiert n=91 • Randomisiert n=79 (IG n=40, KG n=39) Im Abstract wurden n=60 beschrieben, Widerspruch • Drop-out n=7 (Widerruf der Einwilligung, Ausschluss auf Grund der Compliance, persönliche Gründe, Begleiterkrankung) • Abschluss der Therapie n=72 (IG n=37, KG n= 35)	✓
Aufnahme/Rekrutierung	Rekrutierungszeitraum: Dezember 2020 bis Dezember 2021, keine detaillierten Beschreibung der Rekrutierung	-
Patient_innencharakteristika zu Studienbeginn	Detailliert berichtet, keine statistischen Unterschiede zw. den Gruppen, Tabelle mit Daten vorhanden, Post-hoc-Analyse an der Subgruppe der Patient_innen mit reduziertem GLS zu Studienbeginn durchgeführt, definiert als <-20%, die mittleren GLS-Werte waren in beiden Gruppen zu Beginn ähnlich	✓
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Analytierte TN pro Gruppe für Echokardiographie-Subsample angegeben, Drop-outs erklärt • IG n=30 • KG n=30	✓
Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse vollständig berichtet inkl. p-Value, in einer Tabelle dargestellt	✓
Zusätzliche Analysen	Keine Angaben	nr
Schaden	Keine Angaben	-
Diskussion		
Limitierungen	Kleine Stichprobengröße, echokardiografische Auswertung hängt von den Untersuchenden ab, unklare optimale Anzahl der Therapiesitzungen, mögliche Kofaktoren durch verschiedene SARS-CoV-2-Varianten, nur Kurzzeit-Follow-Up (1-2 Wochen nach Behandlung)	✓
Generalisierbarkeit	Keine Angaben	-
Interpretation	Im Vergleich zur Kontrollgruppe stieg der GLS-Wert nach der HBOT signifikant an, zudem der Global Work Efficacy (GWI), kein signifikanter Unterschied in den restlichen sekundären Endpunkten HBOT fördert die Erholung der systolischen Herzfunktion Die pathophysiologischen Mechanismen, die wahrscheinlich die Herzfunktionsstörungen verursachen, werden im Zusammenhang mit dem mit bereits bekannten Wirkungen der HBOT als mögliche Begründung der positiven Wirkung diskutiert Die signifikante Interaktion der Post-hoc-Analyse war für TN mit reduziertem GLS signifikant Weitere Studien sind erforderlich, um die Patient_innenauswahl zu optimieren, die Langzeitergebnisse zu evaluieren sowie mögliche langfristige klinische Herzkomplicationen zu erfassen	✓

Andere Informationen		
Registrierung	ClinicalTrials.gov, NCT04647656	✓
Protokoll	Keine Angaben zum Protokoll, analysierte Daten auf Anfrage verfügbar	-
Finanzierung	Keine Angaben	-
Votum einer Ethikkommission	Genehmigt von Ethikkommission des Shamir Medical Center No. 332–20-ASF, Einverständniserklärung unterzeichnet	✓
„Good Clinical Practice“	Alle Forschungsarbeiten wurden gemäß den geltenden Richtlinien und Bestimmungen durchgeführt	~
Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität		
Outcome: Global Longitudinal Strain (GLS) 1-3 Wochen		
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung
Bias durch den Randomisierungsprozess	Niedriges Risiko	Computergestützte Tabellen-basierte Randomisierung, verdeckte Zuteilung durch Forschungsteam, ausgeglichene Baseline-Charakteristika
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Niedriges Risiko	Scheinkontrolliert, doppelblind, keine Abweichungen von der geplanten Intervention, Blinding-Evaluation bestätigt erfolgreiche Maskierung, Nebenwirkungen berichtet, ITT-Analyse beschrieben
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Hohes Risiko	Hohe Drop-out-Rate (n=19), Drop-outs beschrieben, 79 randomisiert, 60 analysiert, Ergebnisse vollständig berichtet, keine Information zum Umgang mit den fehlenden Daten, Subanalyse einer Subpopulation
Bias durch die Ergebnismessung	Niedriges Risiko	Angemessene Methode, objektiver Messwert, Bildgebung operator-/qualitätsabhängig, Zeitpunkt der Messung beider Gruppen gleich, Analyse wurde verblindet durchgeführt
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Einige Bedenken	Studie registriert, aber dieses Paper ist eine „cardiac focus“ Publikation, während der Trial-Primärendpunkt kognitiv war, ein post-hoc Subgruppenresultat (reduced GLS), kein klarer Hinweis auf vordefinierten Analyseplan für GLS in dieser Publikation
Gesamturteil	Hohes Risiko	Fehlende Ergebnisdaten, Subsample-Analyse, zusätzlich post-hoc Subgruppenbetonung

Zilberman-Itskovich et al., 2022 Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial		
Titel und Abstract		
Titel	„randomized controlled trial“ klar genannt	✓
Zusammenfassung	Design, Methode, Ergebnisse und Schlussfolgerung berichtet	✓
Einleitung		
Hintergrund	Hintergrund zu post-SARS-CoV-2, Pathophysiologie, neurokognitive und neuropsychologische Symptome ausführlich dargestellt, Wirkung der HBOT bei Neuroplastizität beschrieben, aktuelle Evidenzlage	✓
Ziele	Evaluation des Effekts von HBOT auf neurokognitive Funktionen bei Post-COVID-Syndrom	✓
Methode		
Studiendesign	Prospektiv, randomisiert, scheinkontrolliert, doppelblind, Parallelgruppen, Phase II explorativ, Einzelzentrum Zuteilungsverhältnis: 1:1 Laufzeit der Studie: Dezember 2020 – Dezember 2021	✓
Änderungen nach Studienbeginn	Keine expliziten Protokolländerungen berichtet	nr
Proband_innen/ Patient_innen	Ein- und Ausschlusskriterien ausführlich beschrieben, in den ergänzenden Informationen aufgelistet	✓
Umgebung und Ort der Studiendurchführung	HBOT: Mehrpersonen-Überdruckkammer Sagol Zentrum für hyperbare Medizin und Forschung, Shamir Medical Center, Israel	✓
Intervention/Behandlung	Klar beschrieben IG: Druckkammer 40 Sitzungen, 5x/Woche, innerhalb von 2 Monaten, HBOT-Protokoll: 100% Sauerstoff (über Maske) bei 2.0 ATA für 90 Minuten mit 5-minütigen Luftpausen alle 20 Minuten; Kompressions- und Dekompressionsrate 1.0m/min KG: Placebo-Behandlungen Druckkammer 40 Sitzungen über 6 Wochen, alle 2-3 Tage; HBOT-Protokoll: ersten 5 Minuten Druckanstieg auf 1.2 ATA; Reduktion in 5 Minuten auf 1.03 ATA; 21% Sauerstoff (über Maske) für 90 Minuten	✓
Endpunkte	Primärer Endpunkt klar definiert: - kognitive Beurteilung erfolgte mittels computergestützter kognitiver Testbatterie Mindstreams (NeuroTrax Corporation, Bellaire, TX) Sekundäre Endpunkte: - Evaluierung von MRT-Bildgebung (CBF, DTI-FA, DTI-MD), selbstberichtete Fragebögen zur Lebensqualität (SF-36), Schlafqualität (PSQI), psychologische Belastung (BSI-18), Schmerzbelastung (BPI), Geruchs- und Geschmackstest, Lungenfunktion, Blutwerte	✓
Erhebungszeitpunkte	- Baseline: vor der Behandlung - Follow-up 1: 1-3 Wochen nach der letzten Behandlung	✓
Änderung nach Studienbeginn	Keine Angaben	nr
Fallzahlbestimmung	Poweranalyse wurde auf Grundlage einer aktuellen Studie berechnet; bei 80% Power 74 TN benötigt, geplant n=80 (inkl. 15% Drop-out)	✓

Randomisierung		
Erzeugung der Behandlungsabfolge	Computer-generiert, Tabellen-basiert randomisiert, 1:1- Zuordnung	✓
Mechanismen der Geheimhaltung der Zuteilungssequenz	Keine detaillierten Angaben	-
Durchführung	Durch verblindete Mitglieder des Forschungsteams überwacht	✓
Verblindung	Doppelblind, Placebo-Kontrolliert TN und Assessoren verblindet	✓
Ähnlichkeit der Interventionen	Blinding Evaluierung durchgeführt, gleiche Behandlungswahrnehmung	✓
Statistische Methoden	Detailliert beschrieben, keine ITT-Analyse beschrieben	✓
Ergebnisse		
Ein- und Ausschlüsse	Studienausschlüsse für jede Gruppe beschrieben und begründet, kein Flussdiagramm vorhanden • Evaluiert n=91 • Randomisiert n=79 • Zur Baseline n=73 (IG n=37, KG n=36) • Drop-out n=6 (Widerruf der Einwilligung, Ausschluss auf Grund der Compliance, persönlichen Gründen, Begleiterkrankung) • Abschluss der Studie n=73 (IG n=37, KG n=36)	~
Aufnahme/Rekrutierung	Keine detaillierte Beschreibung der Rekrutierung	-
Patient_innen- charakteristika zu Studienbeginn	Vollständig berichtet, Tabelle mit Daten vorhanden (Table 1), keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beobachtet	✓
Anzahl der ausgewerteten Proband_innen	Analysierte TN pro Gruppe angegeben, Drop-outs erklärt, • IG n=37 • KG n=36	✓
Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse vollständig berichtet inkl. p-Value, keine Konfidenzintervalle, in einer Tabelle dargestellt	✓
Zusätzliche Analysen	Weitere sekundäre Ergebnisse (neurophysikalischer Untersuchungen, kardiopulmonaler Belastungstests, Echokardiographie und funktioneller Bildgebung des Gehirns) werden in zukünftigen Manuskripten vorgestellt	✓
Schaden	Nebenwirkungen in einer Tabelle im Anhang angeführt, kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppen, kein Therapieabbruch wegen einer Nebenwirkung beschrieben	✓
Diskussion		
Limitierungen	Kleine Stichprobengröße, unklare optimale Anzahl der Therapiesitzungen, nur Kurzzeit-Follow-Up (1-3 Wochen)	✓
Generalisierbarkeit	Keine Angaben	-
Interpretation	HBOT kann exekutive Dysfunktionen, psychiatrische Symptome (Depression, Angstzustände, Somatisierung), Schmerzbeeinträchtigung und Müdigkeit verbessern; diese Verbesserungen gehen einher mit der Steigerung der zerebralen Durchblutung (CBF) und mikrostrukturellen Veränderungen im Gehirn, die mit kognitiven und psychiatrischen Funktionen in Verbindung stehen Weitere Studien sind erforderlich, um die Patient_innenauswahl zu optimieren und die Langzeitergebnisse zu evaluieren	✓
Andere Informationen		
Registrierung	ClinicalTrials.gov, NCT04647656	✓
Protokoll	Keine Angaben zum Protokoll, analysierte Daten auf Anfrage verfügbar	-

Finanzierung	Die Studie wurde aus dem Forschungsfonds des Shamir Medical Center in Israel finanziert	✓
Votum einer Ethikkommission	Genehmigt von Ethikkommission des Shamir Medical Center No. 332-20-ASF, Einverständniserklärung unterzeichnet	✓
„Good Clinical Practice“	Alle Forschungsarbeiten wurden gemäß den geltenden Richtlinien und Bestimmungen durchgeführt	~
Verzerrungspotential, Beurteilung der internen Validität		
Outcome: Neurokognitive Leistungsfähigkeit Mindstreams/NeuroTrax (1-3 Wochen)		
Rob 2-Domäne	Urteil	Begründung
Bias durch den Randomisierungsprozess	Einige Bedenken	Computergenerierte Randomisierung, Blockrandomisierung, Stratifizierung, keine Beschreibung der verdeckten Zuteilung, ausgeglichene Baseline-Charakteristika
Bias durch Abweichungen von den vorgesehenen Interventionen	Niedriges Risiko	Scheinkontrolliert, doppelblind, keine Abweichungen von der geplanten Intervention, Nebenwirkungen berichtet
Bias durch fehlende Ergebnisdaten	Einige Bedenken	Geringe Drop-out-Rate (n=6), Drop-outs beschrieben, 79 randomisiert, 73 analysiert, kognitive Ergebnisse vollständig berichtet, keine Information zum Umgang mit den fehlenden Daten
Bias durch die Ergebnismessung	Niedriges Risiko	Angemessene Methode, Zeitpunkt der Messung beider Gruppen gleich, objektives validiertes Messverfahren, verblindete Assessoren
Bias durch Selektion des berichteten Ergebnisses	Niedriges Risiko	Studie registriert, Protokoll verfügbar, primärer Endpunkt vorab definiert, alle Ergebnisse berichtet
Gesamturteil	Einige Bedenken	Verdeckte Zuteilung nicht beschrieben, fehlende Ergebnisdaten