

IQWiG-Berichte – Nr. 495

**Magnetresonanztomografie-
gesteuerte hochfokussierte
Ultraschalltherapie zur
Behandlung des Uterusmyoms
(Addendum zu den Aufträgen
E14-04 und E14-05)**

Addendum

Auftrag: E14-14
Version: 2.0
Stand: 10.03.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (Addendum zu den Aufträgen E14-04 und E14-05)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.12.2014

Interne Auftragsnummer:

E14-14

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Sebastian Grümer
- Charlotte Guddat
- Julia Kreis
- Stefan Sauerland
- Guido Skipka

Schlagwörter: Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Magnetresonanztomographie, Uterustumoren, Leiomyom, Potenzialbewertung

Keywords: High-Intensity Focused Ultrasound Ablation, Magnetic Resonance Imaging, Uterine Neoplasms, Leiomyoma, Assessment of Potential

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
Kurzfassung	vi
1 Hintergrund	1
2 Methoden	2
2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	2
2.2 Informationsbeschaffung	4
2.2.1 Übermittelte Unterlagen	4
2.2.2 Selektion relevanter Studien.....	4
2.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Darstellung und Selektion der zusätzlich übermittelten Studien	5
3.2 Ergebnisse unter Berücksichtigung der zusätzlich übermittelten Studien	10
3.2.1 Fragestellung 1: Ist für die Methode MRgFUS-TUF eine klinische Wirksamkeit erkennbar?.....	10
3.2.2 Fragestellung 2: Besitzt die Methode MRgFUS-TUF potenzielle patientenrelevante Vorteile hinsichtlich Invasivität?	11
3.2.3 Fragestellung 3: Besitzt die Methode MRgFUS-TUF potenzielle patientenrelevante Vorteile hinsichtlich Fertilität?	14
3.3 Zusammenfassung	15
4 Fazit	16
5 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	17
5.1 Darlegung der AS	17
5.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie	18
6 Erfolgsaussichten einer Erprobung	24
7 Literatur	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Im Rahmen des Addendums und des Antrags auf Erprobung übermittelte abgeschlossene Studien und deren Relevanz für die Fragestellungen 1, 2 und 3	8
Tabelle 2: Fallzahlplanung für eine Nichtunterlegenheitsschwelle von 50 Prozentpunkten zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ und einer Power von $1-\beta = 90\%$	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Antragsteller
GCP	Good Clinical Practice
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRgFUS-TUF	Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound for Treatment of Uterine Fibroids (Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPV	nicht perfundiertes Volumen
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SSS	Symptom Severity Score (Subskala des UFS-QoL)
UAE	Uterusarterienembolisation
UFS-QoL	Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 18.12.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen E14-04 und E14-05 beauftragt, die Aussagen zum Potenzial (im Sinne des § 137e SGB V) der Methode Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF) zu überprüfen. Die Bewertung (Version 1.0) wurde am 11.03.2015 fertig gestellt und dem G-BA übermittelt. Da in dieser Version Informationen enthalten waren, die durch das Verwaltungsverfahren geschützt werden, wurde zur Veröffentlichung die vorliegende Version 2.0 erstellt, die diese Informationen nicht enthält. Diese Änderungen in der Darstellung betrafen nicht das Bewertungsergebnis.

Fragestellung

Gegenstand der Beauftragung war, die Aussagen zum Potenzial der MRgFUS-TUF unter Berücksichtigung von zusätzlichen Studien, die der G-BA dem IQWiG übermittelte, zu überprüfen. Die vorliegende Untersuchung zielte somit darauf ab, festzustellen, ob die vom G-BA übermittelten Unterlagen relevante Studien oder Studieninformationen enthielten. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode ein hinreichendes Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob laufende Studien benannt sind, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft einen Nachweis eines Nutzens zu liefern.

Falls bei Vorhandensein eines Potenzials eine Erprobungsstudie erforderlich erschien, waren schließlich die Eckpunkte einer solchen Studie samt ihrer Erfolgsaussichten zu charakterisieren.

Die Prüfung des Potenzials der Methode MRgFUS-TUF erfolgte im Besonderen für die Fragestellungen

- ob für die Methode eine klinische Wirksamkeit erkennbar ist (Fragestellung 1),
- ob die Methode hinsichtlich Invasivität potenzielle patientenrelevante Vorteile gegenüber Vergleichsinterventionen besitzt (Fragestellung 2) und
- ob die Methode hinsichtlich Fertilität potenzielle patientenrelevante Vorteile gegenüber Vergleichsinterventionen besitzt (Fragestellung 3).

Methoden

Es wurden solche Studien eingeschlossen, die mindestens der Evidenzstufe IV des G-BA entsprachen und relevante Daten zu den Fragestellungen enthielten. Ebenso wurden Übersichtsarbeiten eingeschlossen, denen eine systematische Recherche zugrunde lag und die relevante Daten zu den Fragestellungen enthielten.

Der G-BA hat die Dokumente übermittelt, deren Relevanz für die Fragestellungen jeweils überprüft wurde. Eine darüber hinausgehende bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern fand nicht statt.

Darüber hinaus wurden die im Rahmen des Erprobungsantrags von den Antragstellern vorgelegten Studien daraufhin geprüft, ob sie in der Zusammenschau mit den zusätzlich übermittelten Studien für Fragestellungen relevant sind.

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den im Methodenpapier des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

Ergebnisse

Zusätzlich zu den im Rahmen des Erprobungsantrags eingereichten Studien enthielten 7 Publikationen der übermittelten Unterlagen relevante Daten für Fragestellung 1, 5 Publikationen für Fragestellung 2 und 6 Publikationen für Fragestellung 3.

Die übermittelten Unterlagen deuten in der Gesamtschau mit den ursprünglich eingereichten Unterlagen drauf hin, dass die Methode MRgFUS-TUF klinisch wirksam ist. Ferner deuten sie auf Vorteile gegenüber den Vergleichsinterventionen Uterusarterienembolisation und Myomektomie hinsichtlich der Endpunkte Krankenhausverweildauer und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten hin. Ein möglicher Vorteil der MRgFUS-TUF im Bereich der Fertilität ließ sich anhand der vorliegenden Unterlagen dagegen nicht erkennen.

In den Unterlagen wurden keine zusätzlichen laufenden Studien benannt, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft einen Nachweis eines Nutzens zu liefern.

Fazit

Unter Berücksichtigung der Unterlagen, die im Rahmen des Antrag auf Erprobung sowie zusätzlich vom G-BA übermittelt wurden, lässt sich für die Methode Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie (MRgFUS-TUF) zur Behandlung des Uterusmyoms Potenzial ableiten.

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der Methode zu gewinnen, ist grundsätzlich möglich.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 18.12.2014 mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen E14-04 und E14-05 (Bewertung des Potenzials der magnetresonanztomografie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms [MRgFUS-TUF]) beauftragt. Die Bewertung (Version 1.0) wurde am 11.03.2015 fertig gestellt und dem G-BA übermittelt. Da in dieser Version Informationen enthalten waren, die durch das Verwaltungsverfahren geschützt werden, wurde zur Veröffentlichung die vorliegende Version 2.0 erstellt, die diese Informationen nicht enthält. Diese Änderungen in der Darstellung betrafen nicht das Bewertungsergebnis.

Gegenstand der Beauftragung war, die Aussagen zum Potenzial des Antragsgegenstands

- Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms

unter Berücksichtigung von zusätzlichen Studien, die der G-BA dem IQWiG übermittelte, zu überprüfen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die MRgFUS-TUF festzustellen, ob die vom G-BA übermittelten Unterlagen relevante Studien oder Studieninformationen enthielten. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode ein hinreichendes Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob laufende Studien benannt sind, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft einen Nachweis eines Nutzens zu liefern.

Falls bei Vorhandensein eines Potenzials eine Erprobungsstudie erforderlich erschien, waren schließlich die Eckpunkte einer solchen Studie samt ihrer Erfolgsaussichten zu charakterisieren.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

2 Methoden

2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Insgesamt wurden von den AS im Erprobungsantrag E14-04 30 Publikationen, in dem Erprobungsantrag E14-05 29 Publikationen eingereicht, bei denen es sich allerdings nicht in allen Fällen um voneinander unabhängige Patientenkollektive handelte. Hiervon bezogen sich eine Publikation auf eine prospektive vergleichende Studie, die jedoch einen nicht angemessenen Komparator (Hysterektomie) untersuchte, 3 Publikationen auf 2 retrospektive vergleichende Studien, die einen angemessenen Komparator (Uterusarterienembolisation [UAE]) untersuchten, und 26 Publikationen (in E14-04 respektive 25 Publikationen in E14-05) auf einarmige Verlaufsbeobachtungen. Darüber hinaus verwiesen die AS im Erprobungsantrag auf weitere abgeschlossene (11) (in E14-04 respektive 12 abgeschlossene in E14-05), laufende (6), geplante (1) sowie abgebrochene (2) Studien. Für diese lagen den AS in den Anträgen jedoch keine Vollpublikationen vor, so dass sie nicht für die Potenzialbewertung herangezogen werden konnten.

Die im Rahmen der Potenzialbewertung herangezogenen Studien sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Im Rahmen der Berichte zur Potenzialbewertung [1,2] war ausgeführt worden, dass sich für die MRgFUS-TUF auf der Basis der eingereichten Unterlagen kein Potenzial ableiten ließ:

- 1) Erstens blieb anhand der Antragsunterlagen unklar, ob die MRgFUS-TUF eine klinische **Wirksamkeit** aufweist (z. B. in Abgrenzung zum natürlichen Verlauf oder zu einer Placebo-Behandlung). Zwar zeigten sich in den eingereichten Studien im Vorher-Nachher-Vergleich statistisch signifikante intraindividuelle Verbesserungen in der Symptomschwere und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Mangels fehlender Daten, die einen Vergleich zum natürlichen Verlauf ermöglichen würden (wie z. B. aus anderen einarmigen Verlaufsbeobachtungen), konnte im Rahmen der Potenzialbewertung jedoch nicht beurteilt werden, wie die im Erprobungsantrag berichteten Ergebnisse im Vergleich zum natürlichen Verlauf oder einer Placebo-Behandlung einzuordnen sind.
- 2) Zweitens ergaben sich aus den eingereichten Antragsunterlagen keine berichtsrelevanten Daten zu der Frage, ob die MRgFUS-TUF aufgrund ihrer gegenüber den Vergleichsmethoden Myomektomie und UAE möglicherweise geringeren **Invasivität** patientenrelevante Vorteile gegenüber den angemessenen Vergleichsinterventionen besitzt. Auch wenn aufgrund der möglicherweise geringeren Invasivität eine kürzere Krankenhausverweildauer, eine kürzere Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten und weniger postinterventionelle Schmerzen erwartbar scheinen, enthielt der Antrag keine Daten, die einen direkten oder indirekten Vergleich der MRgFUS-TUF gegenüber den Vergleichsinterventionen ermöglichen würden. Zudem war der Unterschied zwischen der MRgFUS-TUF und den Vergleichsinterventionen hinsichtlich ihrer Invasivität nicht hinreichend plausibel (z. B. in Bezug auf Anästhesie und Analgesiemaßnahmen, die

Katheterisierung der Harnblase und die grundsätzliche Möglichkeit bestimmter unerwünschter Ereignisse).

- 3) Drittens konnte auf Basis der im Antrag präsentierten Daten zu **Fertilität** kein Potenzial für die Methode MRgFUS-TUF abgeleitet werden: Da aus dem Antrag nicht hervorging, wie hoch die Rate an Lebendgeburten und Schwangerschaften nach einer Myomektomie und UAE ist, konnte nicht beurteilt werden, inwieweit die MRgFUS-TUF die Fertilität von behandelten Frauen beeinflusst und ob die MRgFUS-TUF in dieser Hinsicht einen Vorteil gegenüber den vorhandenen Vergleichsinterventionen bietet.

Für ein Potenzial der Behandlungsmethode MRgFUS-TUF ist eine notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung, dass sie grundsätzlich wirksam ist hinsichtlich Symptomschwere oder gesundheitsbezogener Lebensqualität (z. B. im Vergleich zu einer Placebo- oder Nichtbehandlung). Erst wenn dies gezeigt ist, kann sich ein Potenzial aufgrund von patientenrelevanten Vorteilen durch eine möglicherweise geringere Invasivität oder höhere Fertilität ergeben. Dementsprechend kann sich ein Potenzial weder alleine auf Basis patientenrelevanter Vorteile hinsichtlich Invasivität bzw. Fertilität (ohne Angaben zur klinischen Wirksamkeit) noch alleine auf Basis einer klinischen Wirksamkeit (ohne patientenrelevante Vorteile hinsichtlich Invasivität bzw. Fertilität) ergeben.

Vor diesem Hintergrund wurden die Studien, welche der G-BA dem IQWiG übermittelt hat, dahingehend überprüft, ob sie in ergänzender Berücksichtigung zu den im Erprobungsantrag eingereichten Studien eine klinische Wirksamkeit der Methode MRgFUS-TUF wie auch patientenrelevante Vorteile hinsichtlich Invasivität bzw. Fertilität erkennen lassen und sich somit ein hinreichendes Potenzial (im Sinne des § 137e SGB V) für die Erforderlichkeit der Behandlungsmethode MRgFUS-TUF ableiten lässt.

Daraus ergaben sich für die Überprüfung des Potenzials folgende Kriterien für den Einschluss in die Untersuchung:

Fragestellung 1: Ist für die Methode MRgFUS-TUF eine klinische Wirksamkeit erkennbar?

Relevant waren Studien, die einen Vergleich des Verlaufs von Uterusmyomen unter MRgFUS-TUF mit dem natürlichen Verlauf hinsichtlich Symptomschwere oder gesundheitsbezogener Lebensqualität ermöglichten. Hierfür kamen zum Beispiel direkt vergleichende Studien von MRgFUS-TUF mit Placebo- oder Nichtbehandlung infrage. Außerdem kamen Studien infrage, die einen indirekten Vergleich ermöglichten (wie z. B. aus einarmigen Verlaufsbeobachtungen). Sollten die Studien statt der patientenrelevanten Endpunkte nur Surrogatendpunkte, wie z. B. die Entwicklung des Myomvolumens, erfassen, waren darüber hinaus Studien erforderlich, die plausibel den Zusammenhang zwischen Surrogatendpunkt und patientenrelevanten Endpunkten zeigen.

Fragestellung 2: Besitzt die Methode MRgFUS-TUF potenzielle patientenrelevante Vorteile hinsichtlich Invasivität?

Relevant waren Studien, die einen Vergleich der MRgFUS-TUF gegenüber den Vergleichsinterventionen ermöglichten hinsichtlich der Endpunkte Krankenhausverweildauer, Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten, postinterventioneller Schmerz und unerwünschte Ereignisse, da eine geringere Invasivität sich durch Vorteile in diesen Endpunkten abbilden sollte. Hierfür kamen direkt vergleichende Studien von MRgFUS-TUF mit Myomektomie oder UAE infrage. Außerdem kamen Studien infrage, die einen indirekten Vergleich ermöglichten (wie z. B. aus einarmigen Verlaufsbeobachtungen).

Fragestellung 3: Besitzt die Methode MRgFUS-TUF potenzielle patientenrelevante Vorteile hinsichtlich Fertilität?

Relevant waren Studien, die einen Vergleich der MRgFUS-TUF gegenüber den Vergleichsinterventionen ermöglichten hinsichtlich der Endpunkte Rate an Lebendgeburten und Kaiserschnitten. Hierfür kamen direkt vergleichende Studien von MRgFUS-TUF mit Myomektomie oder UAE infrage. Außerdem kamen Studien infrage, die einen indirekten Vergleich ermöglichten (wie z. B. aus einarmigen Verlaufsbeobachtungen).

2.2 Informationsbeschaffung**2.2.1 Übermittelte Unterlagen**

Der G-BA hat die zu prüfenden Dokumente übermittelt. Eine darüber hinausgehende bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern fand nicht statt.

Darüber hinaus wurden die im Rahmen des Erprobungsantrags von den AS vorgelegten Studien daraufhin geprüft, ob sie in der Zusammenschau mit den zusätzlich übermittelten Studien für die oben genannten Fragestellungen relevant sind.

2.2.2 Selektion relevanter Studien

Die zu prüfenden Dokumente wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander anhand ihres Volltextes auf ihre Relevanz geprüft. Es wurden solche Studien eingeschlossen, die mindestens der Evidenzstufe IV des G-BA entsprachen und relevante Daten zu den Fragestellungen enthielten. Ebenso wurden Übersichtsarbeiten eingeschlossen, denen eine systematische Recherche zugrunde lag und die relevante Daten zu den Fragestellungen enthielten. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

2.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den im Methodenpapier des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

3 Ergebnisse

3.1 Darstellung und Selektion der zusätzlich übermittelten Studien

Vom G-BA wurden dem IQWiG zu E14-04 43 Publikationen, zu E14-05 12 Publikationen übermittelt, wovon 11 Publikationen Duplikate sind und 17 weitere Publikationen schon im Rahmen des Antrags auf Erprobung eingereicht wurden. Insgesamt ergaben sich somit 27 neue Publikationen, die im Folgenden dargestellt sind:

Der **AQUA-Bericht 2014** [3] enthält Auswertungen zum Leistungsbereich „Geburtshilfe“ in der stationären Versorgung. Dieser Bericht umfasst verschiedene sogenannte Qualitätsindikatoren zu allen dokumentierten Krankenhausgeburten in Deutschland im Jahr 2012 und 2013. Es handelt sich um eine Dokumentation aller Krankenhausgeburten, die keine Daten zur Beantwortung der Fragestellungen bietet, sodass er nicht zur Bewertung des Potenzials herangezogen wurde.

Die Publikationen **Baum 2010** [4], **Miller 2009** [5] und **Sabry 2012** [6] sind narrative Übersichtsartikel zu Therapieoptionen bei Myomen. Als narrative Reviews werden die Publikationen nicht für die Bewertung des Potenzials herangezogen.

Die Publikation **Beck 2013** [7] stellt die Ergebnisse eines Konsensustreffens zur MRgFUS-TUF vor und wird als solche nicht für die Bewertung des Potenzials herangezogen.

Bei der Publikation **Bouwsma 2011** [8] handelt es sich um eine Beschreibung von Zielen, Studiendesign und weiteren methodischen Aspekten der FIRSTT-Studie zum Vergleich von MRgFUS-TUF und UAE. Bei der FIRSTT-Studie handelt es sich um eine randomisierte Studie. Die vorliegende Publikation berichtet aber keine Daten zu dieser Studie, sodass sie nicht für die Bewertung des Potenzials herangezogen wurde.

In den Publikationen **David 2014** [9], **Mavrelos 2010** [10] und **Pedadda 2008** [11] werden Ergebnisse einarmiger Verlaufsbeobachtungen zum natürlichen Verlauf von Uterusmyomen berichtet. Die Zahl der untersuchten Frauen lag zwischen 55 und 122. Die Untersuchungen erfolgten zwischen 1997 und 2012. Die Durchführung der Studien erfolgte in Deutschland, im Vereinigten Königreich und in den Vereinigten Staaten. Die in den Studien berichteten Endpunkte umfassen Myomvolumen sowie Größe der Gebärmutter. Als einarmige Verlaufsbeobachtungen handelt es sich bei diesen Studien um Studien der Evidenzstufe IV.

Gizzo 2014 [12] ist ein systematischer Review über 38 Studien zur Methode MRgFUS-TUF. Die in den Studien berichteten Endpunkte umfassen Myomvolumen, nicht perfundiertes Volumen (NPV), Symptomatik beziehungsweise gesundheitsbezogene Lebensqualität, Komplikationen und Anzahl von Schwangerschaften. Als systematischer Review über einarmige Verlaufsbeobachtungen entspricht Gizzo 2014 der Evidenzstufe IV.

Die Publikation **Gliklich 2011** [13] ist ein von der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) veröffentlichter Bericht zu offenen Forschungsfragen im Bereich der

Behandlung von Uterusmyomen. Zudem werden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen nach UAE und Myomektomie berichtet. Dieser Publikation ist die Evidenzstufe IV zuzuordnen.

Die Studie **Homer 2010** [14] ist ein systematischer Review und eine Meta-Analyse über 9 Primärstudien zum Zusammenhang zwischen UAE und Schwangerschaft. Die in den Studien berichteten Endpunkte umfassen Rate an Fehlgeburten, Frühgeburten, Kaiserschnitten, Lageanomalien, Blutungen sowie intrauterine Wachstumsretardierungen. Im Kontext der hier betrachteten Frage (Vergleich zur MRgFUS-TUF) ist diesem Review die Evidenzstufe IV zuzuordnen.

Die Publikation **Kim 2011a** [15] ist eine einarmige Verlaufsbeobachtung an 10 Patientinnen zur Bewertung einer Form der dynamischen kontrastmittelbasierten Perfusions-MRT bei Patientinnen mit Uterusmyomen. Die Studie bietet keine Daten zur Beantwortung der Fragestellungen und ist somit nicht für die Bewertung des Potenzials geeignet.

Die Publikation **Kröncke 2013** [16] stellt die Ergebnisse eines Konsensustreffens zur UAE vor. Sie wird nicht für die Bewertung des Potenzials herangezogen.

Die Publikation **LeBlang 2010** [17] berichtet Ergebnisse von 80 Patientinnen, die zwischen 2004 und 2007 in den Vereinigten Staaten mit der Methode MRgFUS-TUF behandelt wurden. Berichtet werden die Endpunkte Myomvolumen, NPV sowie unerwünschte Ereignisse. Als einarmige Verlaufsbeobachtung handelt es sich bei LeBlang 2010 um eine Studie der Evidenzstufe IV.

Die Studie **Mara 2008** [18] berichtet die Zwischenergebnisse eines RCT zum Vergleich der Methoden UAE und Myomektomie bei 121 Patientinnen mit Myomen, die zwischen 2001 und 2005 in Tschechien behandelt wurden. Endpunkte der Studie waren unter anderem Komplikationen, Krankenhausverweildauer, Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten und Fertilitätsoutcomes. Als RCT ist Mara 2008 zwar die Evidenzstufe Ib zuzuordnen. Im Kontext der hier betrachteten Frage (Vergleich zur MRgFUS-TUF) konnten die beiden Behandlungsarme allerdings lediglich als einarmige Verlaufsbeobachtungen zu UAE und Myomektomie – entsprechend Evidenzstufe IV – für einen indirekten Vergleich herangezogen werden.

Bei der Publikation **NICE 2010** [19] handelt es sich um eine „Interventional Procedure Guidance“ zur UAE. Es wird davon ausgegangen, dass sie auf einer systematischen Literaturrecherche beruht. Sie beschreibt Ergebnisse zu Wirksamkeit, Sicherheit und Fertilität. Im Kontext der hier betrachteten Frage (Vergleich zur MRgFUS-TUF) wird der Publikation die Evidenzstufe IV zugeordnet.

Die Publikation **Parker 2007** [20] ist ein narrativer Übersichtsartikel zu Symptomen und Diagnose von Myomen. Als narrativer Review wird die Publikation nicht für die Bewertung des Potenzials herangezogen.

Die Publikation **Philips 2013a** [21] ist ein narrativer Überblicksartikel zur Methode MRgFUS-TUF, sodass die Publikation nicht für die Bewertung geeignet ist.

Die Publikation **Philips 2013b** [22] ist ein Leitfaden für behandelnde Ärzte und beschreibt Kriterien zur Auswahl der Patientinnen für eine MRgFUS-TUF-Behandlung, sodass die Publikation nicht für die Bewertung des Potenzials herangezogen wurde.

Die Publikation **Rabinovici 2010** [23] berichtet über Schwangerschaften nach Anwendung der Methode MRgFUS-TUF. Es wurden 54 Schwangerschaften ausgewertet hinsichtlich der Rate an Lebendgeburten, Schwangerschaftsabbrüchen und Kaiserschnitten sowie Geburtsgewicht. Die Publikation **Rabinovici 2012** [24] ist ein Abstract zu einer Aktualisierung dieser Auswertung auf Basis von 117 Schwangerschaften und berichtet Ergebnisse zur Rate an Lebendgeburten, Schwangerschaftsabbrüchen und Kaiserschnitten sowie Geburtsgewicht. Als einarmige Verlaufsbeobachtung handelt es sich hierbei um eine Studie der Evidenzstufe IV.

Die Publikation **Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG) 2013** [25] beschreibt klinische Empfehlungen für die Behandlung von Uterusmyomen mittels UAE. Als narrativer Review wird die Publikation nicht für die Bewertung des Potenzials herangezogen.

Die Publikation **Smart 2006** [26] berichtet Ergebnisse einer nichtrandomisierten Studie an 50 Patientinnen mit Myomen zum Vergleich der Methode MRgFUS-TUF mit und ohne medikamentöse Vorbehandlung mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten. Diese Studie berichtet den Endpunkt NPV. Da die Studie keine Daten zur Beantwortung der Fragestellungen bietet, wird sie zur Bewertung des Potenzials nicht herangezogen.

Die Studie **Stewart 2007** [27] berichtet Ergebnisse von 359 Patientinnen aus mehreren Studien nach der Methode MRgFUS-TUF. Die Studien wurden zwischen 2002 und 2006 in den Vereinigten Staaten und Europa durchgeführt. Berichtet werden die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, Symptomschwere, NPV und Myomvolumen. Als einarmige Verlaufsbeobachtung weist Stewart 2007 die Evidenzstufe IV auf.

Die Studie **Vergani 2007** [28] ist eine retrospektive Kohortenstudie zum Vergleich von Schwangerschaftsendpunkten bei Frauen mit und ohne Myomen. Da die Studie keine Daten zur Beantwortung der Fragestellungen bietet, wird sie zur Bewertung des Potenzials nicht herangezogen.

Die Publikation **Wegienka 2003** [29] präsentiert Ergebnisse einer Querschnittstudie an 910 prämenopausalen Frauen, darunter 596 Frauen mit Myomen. Die Studie untersucht die Assoziation zwischen Myomcharakteristika und Auftreten von starken Regelblutungen, Dauer der Regelblutung und Anzahl verwendeter Tampons oder Binden. Die Studie weist die Evidenzstufe IV auf.

Die Prüfung hinsichtlich der Einschlusskriterien ergab damit die in Tabelle 1 dargestellte Bewertung hinsichtlich der Relevanz für die verschiedenen Fragestellungen.

Tabelle 1: Im Rahmen des Addendums und des Antrags auf Erprobung übermittelte abgeschlossene Studien und deren Relevanz für die Fragestellungen 1, 2 und 3

Relevant für Fragestellung			Studie	Referenz
1	2	3		
Im Rahmen des Addendums erstmalig übermittelte abgeschlossene Studien bzw. Publikationen				
--	--	--	AQUA 2014	[3]
--	--	--	Baum 2010 ^a	[4]
--	--	--	Beck 2013 ^a	[7]
--	--	--	Bouwsma 2011 ^a	[8]
x	--	--	David 2014	[9]
x	x	x	Gizzo 2014 ^{a,c}	[12]
--	x	--	Gliklich 2011	[13]
--	--	x	Homer 2010	[14]
--	--	--	Kim 2011a ^a	[15]
--	--	--	Kröncke 2013 ^a	[16]
x	x	--	LeBlang 2010 ^a	[17]
--	x	x	Mara 2008 ^a	[18]
x	--	--	Mavrellos 2010	[10]
--	--	--	Miller 2009	[5]
--	x	x	NICE 2010 ^a	[19]
--	--	--	Parker 2007	[20]
x	--	--	Peddada 2008	[11]
--	--	--	Philips 2013a ^a	[21]
--	--	--	Philips 2013b ^a	[22]
--	--	x	Rabinovici 2010 ^a	[23]
--	--	x	Rabinovici 2012	[24]
--	--	--	RCOG 2013 ^b	[25]
--	--	--	Sabry 2012 ^a	[6]
--	--	--	Smart 2006 ^a	[26]
x	--	--	Stewart 2007 ^{a,e}	[27]
--	--	--	Vergani 2007	[28]
x	--	--	Wegienka 2003	[29]

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Im Rahmen des Addendums und des Antrags auf Erprobung übermittelte abgeschlossene Studien und deren Relevanz für die Fragestellungen 1, 2 und 3 (Fortsetzung)

Relevant für Fragestellung			Studie	Referenz
1	2	3		
Im Rahmen des Antrags auf Erprobung eingereichte abgeschlossene Studien bzw. Publikationen				
x	x	--	Desai 2012	[30]
x	x	--	Dobrotwir 2012	[31]
--	x	x	Froeling 2013a	[32]
--	x	x	Froeling 2013b	[33]
--	--	--	Fennessy 2011	[34]
--	x	--	Fennessy 2007	[35]
x	--	x	Funaki 2009 ^d	[36]
x	--	--	Funaki 2007a ^d	[37]
x	--	--	Funaki 2007b ^d	[38]
x	--	--	Funaki 2007c ^d	[39]
--	x	--	Gorny 2011	[40]
--	--	--	Harding 2008	[41]
x	x	--	Hindley 2004 ^e	[42]
x	x	--	Ikink 2013	[43]
--	x	x	Kamp 2013	[44]
x	x	--	Kim 2011b	[45]
x	x	--	Kim 2012	[46]
x	x	--	Mikami 2008	[47]
x	x	x	Morita 2008	[48]
--	x	x	NICE 2011 ^c	[49]
--	x	--	Okada 2009	[50]
--	x	--	Park 2013	[51]
x	--	--	Park 2014	[52]
x	x	--	Ruhnke 2013	[53]
x	x	--	Stewart 2006 ^e	[54]
--	x	--	Taran 2009 ^e	[55]
--	x	--	Trumm 2013	[56]
--	x	--	Venkatesan 2012 ^c	[57]
--	x	--	Voogt 2012	[58]
x	x	--	Yoon 2013	[59]
x	x	--	Zhang 2010	[60]

(Fortsetzung)

Tabelle 1: Im Rahmen des Addendums und des Antrags auf Erprobung übermittelte abgeschlossene Studien und deren Relevanz für die Fragestellungen 1, 2 und 3 (Fortsetzung)

<p>a: Volltext war nur Bestandteil der zusätzlich übermittelten Unterlagen zu E14-04</p> <p>b: Volltext war nur Bestandteil der zusätzlich übermittelten Unterlagen zu E14-05</p> <p>c: Volltext war nur Bestandteil des Antrags auf Erprobung E14-04 und gehörte nicht zum Antrag E14-05</p> <p>d: Zwischen den Patientenkollektiven der Publikationen Funaki 2009, 2007a, 2007b und 2007c gibt es Überschneidungen</p> <p>e: Bei Taran 2009, Hindley 2004 und Stewart 2006 handelt es sich um dieselben mit MRgFUS-TUF behandelten Patientinnen; diese Publikationen besitzen zudem eine Überschneidung mit dem in Stewart 2007 berichteten Patientenkollektiv</p>
--

3.2 Ergebnisse unter Berücksichtigung der zusätzlich übermittelten Studien

Im Folgenden werden die Daten zu den eingangs definierten Fragestellungen aus den zusätzlich übermittelten Studien unter ergänzender Berücksichtigung zu den bereits im Erprobungsantrag eingereichten Studien dargestellt.

3.2.1 Fragestellung 1: Ist für die Methode MRgFUS-TUF eine klinische Wirksamkeit erkennbar?

Aus den übermittelten Studien David 2014, Mavrellos 2010 und Pedadda 2008 lassen sich Daten zum natürlichen Verlauf von Uterusmyomen entnehmen.

Die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen waren im Median 38 Jahre (David 2014), 40 Jahre (Mavrellos 2010) beziehungsweise zwischen 24 und 54 Jahre alt (Peddada 2008). Frauen konnten mit mehreren Tumoren in die Analyse eingehen. In 2 der 3 Studien wurde das Volumen pro Tumor betrachtet; bei Mavrellos 2010 erfolgte die Auswertung pro Patientin.

David 2014 und Peddada 2008 berichten, dass innerhalb von 6 Monaten das Myomvolumen im Median um 30 % beziehungsweise um 9 % zunahm. Mavrellos 2010 berichtet, dass die Größe des jeweils größten Tumors im Median jährlich um 35 % zunahm. Es wird auch über Spontanregressionen berichtet. So bildeten sich beispielsweise laut Peddada 2008 innerhalb von 6 Monaten 7 % der Tumore zurück (definiert als Volumenreduktion > 20 %).

Angaben zum Vorher-Nachher-Vergleich des Myomvolumens nach einer MRgFUS-TUF Behandlung finden sich in den einarmigen Verlaufsbeobachtungen Desai 2012, Funaki 2009, Funaki 2007a, Funaki 2007b, Funaki 2007c, Hindley 2004, Ikink 2013, Kim 2011b, Kim 2012, LeBlang 2010, Morita 2008, Mikami 2008, Ruhnke 2013 und Yoon 2013 für den Zeitpunkt 6 Monate nach der Behandlung. Abweichende Beobachtungszeitpunkte werden darüber hinaus in Dobrotwir 2012, Kim 2012, Park 2014, Stewart 2007 und Zhang 2010 berichtet sowie in Angaben des systematischen Reviews Gizzo 2014. Das mittlere Alter der hier eingeschlossenen Frauen lag zwischen 36 und 47 Jahren.

Die mittlere Reduktion des Myomvolumens 6 Monate nach Behandlung mit MRgFUS-TUF lag in den Studien zwischen 14 % und 45 %.

Eine quantitative Auswertung dieser Daten im Rahmen eines indirekten Vergleichs ist mit verschiedenen Problemen verbunden: Insbesondere fehlten teilweise Angaben zur Streuung gänzlich oder sie lagen lediglich in Form von Quantilen vor, sodass hier die Standardabweichung nur approximiert werden konnte. Insgesamt deuten die zur Verfügung stehenden Daten jedoch darauf hin, dass 6 Monate nach einer Behandlung mit MRgFUS-TUF eine durchschnittliche Reduktion des Volumens in einer Größenordnung von etwa 30 % zu beobachten ist, während es unter natürlichem Verlauf zu einer Vergrößerung der Myome in der oben dargestellten Größenordnung (etwa 20 % binnen 6 Monaten) kommt.

Zum Zusammenhang zwischen Myomvolumen und Symptomatik lieferte von den eingereichten Studien allein Wegienka 2003 relevante Daten. So ergab die Querschnittstudie ein mit dem Myomvolumen steigendes Risiko für stärkere Regelblutungen; dabei wurde jeweils das Volumen des größten Myoms zugrundegelegt: Im Vergleich zu Frauen mit keinen Myomen betrug das relative Risiko für starke Regelblutungen bei Frauen mit einem Myomvolumen kleiner als 2 cm Durchmesser $RR = 1,4$, bei Frauen mit einem Myomvolumen zwischen 2 und 5 cm Durchmesser $RR = 1,6$ und bei Frauen mit einem Myomvolumen größer als 5 cm Durchmesser $RR = 1,9$. Ein ebenfalls steigendes Risiko mit steigendem Myomvolumen berichtet die Studie auch zum Endpunkt Gebrauch von mehr als 8 Tampons oder Binden innerhalb von 24 Stunden.

In der Gesamtschau ergibt damit der indirekte Vergleich der Studien zum natürlichen Verlauf und den einarmigen Verlaufsbeobachtungen nach MRgFUS-TUF für die Behandlung mit MRgFUS-TUF innerhalb von 6 Monaten unter bestimmten Annahmen (z. B. hinsichtlich der Verteilung und des Responsekriteriums) einen sehr deutlichen Unterschied zwischen dem natürlichen Verlauf und einer MRgFUS-TUF-Behandlung hinsichtlich einer Reduktion des Myomvolumens. Dieser Vergleich hat eine minimale Ergebnissicherheit. Zudem handelt es sich bei Myomvolumen lediglich um ein Surrogat für Symptomatik, das jedoch als plausibel angesehen wird. Aufgrund der Größe des beobachteten Effekts wird dennoch davon ausgegangen, dass dieser nicht allein durch einen durchschnittlich erwartbaren Einfluss von Verzerrungen erklärbar ist. Damit deutet die Datenlage insgesamt darauf hin, dass die Methode MRgFUS-TUF klinisch wirksam ist.

3.2.2 Fragestellung 2: Besitzt die Methode MRgFUS-TUF potenzielle patientenrelevante Vorteile hinsichtlich Invasivität?

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob die MRgFUS-TUF potenzielle patientenrelevante Vorteile hinsichtlich Invasivität gegenüber den Vergleichsinterventionen aufweist, wurden die Daten der übermittelten Studien zu den patientenrelevanten Endpunkten Krankenhausverweildauer, Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten, postinterventionelle Schmerzen und unerwünschte Ereignisse geprüft. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Krankenhausverweildauer

Angaben zur Krankenhausverweildauer nach einer MRgFUS-TUF lassen sich den einarmigen Verlaufsbeobachtungen Ruhnke 2013 und Voogt 2012 entnehmen: Ruhnke 2013 berichtet eine mittlere Krankenhausverweildauer von 6,3 Stunden (Minimum 4,0; Maximum 8,8), Voogt 2012 eine Dauer von 9,3 Stunden (Maximum 17,0).

Die übermittelte Studie Mara 2008 enthält im Vergleich zum Erprobungsantrag zusätzliche Daten zur Krankenhausverweildauer nach UAE und Myomektomie: In der Studie betrug die mittlere Krankenhausverweildauer nach einer Myomektomie 86,1 Stunden (Minimum 48; Maximum 192) und nach einer UAE 60,2 Stunden (Minimum 36; Maximum 216). Dabei ist zu berücksichtigen, dass nur 2/3 der Myomektomien laparoskopisch und 1/3 offen durchgeführt wurden.

In der Gesamtschau ergibt damit der indirekte Vergleich der Studien für die Behandlung mit MRgFUS-TUF gegenüber UAE und Myomektomie eine deutliche Verkürzung der Krankenhausverweildauer. Dieser Vergleich hat eine minimale Ergebnissicherheit. Unsicherheit besteht insbesondere auch in der Hinsicht, ob die Frauen, die in Mara 2008 eine UAE oder Myomektomie erhalten, überhaupt für eine MRgFUS-TUF infrage kommen. Außerdem ist nicht abschließend zu beurteilen, wie repräsentativ die Daten der Studie Mara 2008 für Behandlungen mit UAE sowie Myomektomie sind; in einem Cochrane Review [62] werden für UAE aus 6 weiteren Studien tendenziell etwas kürzere mittlere Verweildauern zwischen etwa 30 und 100 Stunden berichtet und aus 1 weiteren Studie für offen chirurgische Myomektomie höhere (im Mittel etwa 140 Stunden). Aufgrund der Größe des beobachteten Effekts wird dennoch davon ausgegangen, dass dieser nicht allein durch einen durchschnittlich erwartbaren Einfluss von Verzerrungen erklärbar ist. Damit deutet die Datenlage insgesamt darauf hin, dass die Methode MRgFUS-TUF mit einer kürzeren Krankenhausverweildauer verbunden ist als relevante Vergleichsinterventionen.

Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten

Angaben zur Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten nach einer MRgFUS-TUF lassen sich der einarmigen Verlaufsbeobachtung Voogt 2012 entnehmen: Dort wird eine mittlere Zeit von 2,3 Tagen (Minimum 1; Maximum 7) berichtet.

Die vom G-BA übermittelte Studie Mara 2008 enthält im Vergleich zum Erprobungsantrag zusätzliche Daten zur Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten für UAE und Myomektomie: In der Studie betrug die mittlere Dauer nach einer Myomektomie 22,1 Tage (Minimum 7; Maximum 65) und nach einer UAE 11,9 Tage (Minimum 3; Maximum 30). Auch hier ist zu berücksichtigen, dass 1/3 der Myomektomien offen durchgeführt wurden.

In der Gesamtschau ergibt damit der indirekte Vergleich der Studien für die Behandlung mit MRgFUS-TUF gegenüber UAE und Myomektomie eine deutliche Verkürzung der Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten. Dieser Vergleich hat eine minimale Ergebnissicherheit. Unsicherheit besteht wiederum insbesondere auch in der Hinsicht, ob die Frauen,

die in Mara 2008 eine UAE oder Myomektomie erhalten, überhaupt für eine MRgFUS-TUF infrage kommen. Außerdem ist nicht abschließend zu beurteilen, wie repräsentativ die Daten der Studie Mara 2008 für Behandlungen mit UAE sowie Myomektomie sind; in einem Cochrane Review [62] werden für UAE aus 4 weiteren Studien vergleichbare mittlere Zeiten zwischen 9 und 19 Tagen berichtet; für Myomektomie liegen dort keine Daten aus weiteren Studie vor. Aufgrund der Größe des beobachteten Effekts wird dennoch davon ausgegangen, dass dieser nicht allein durch einen durchschnittlich erwartbaren Einfluss von Verzerrungen erklärbar ist. Damit deutet die Datenlage insgesamt darauf hin, dass die Methode MRgFUS-TUF mit einer kürzeren Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten verbunden ist als relevante Vergleichsinterventionen.

Postinterventionelle Schmerzen

Daten zu postinterventionellen Schmerzen im Rahmen einer MRgFUS-TUF-Behandlung werden in den einarmigen Verlaufsbeobachtungen Ruhnke 2013 und Voogt 2012 präsentiert.

Die übermittelten Studien enthalten jedoch keine Angaben zu postinterventionellen Schmerzen nach einer Behandlung mit UAE oder Myomektomie. Somit können mangels Daten, die einen Vergleich der postinterventionellen Schmerzen nach einer MRgFUS-TUF mit der UAE und Myomektomie ermöglichen würden, für die Bewertung eines Potenzials keine Erkenntnisse hinsichtlich dieses Endpunkts abgeleitet werden.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse nach einer MRgFUS-TUF Behandlung werden im MRgFUS-TUF Arm der vergleichenden Studien Froeling 2013a, Froeling 2013b und Taran 2009 sowie den einarmigen Verlaufsbeobachtungen Dobrotwir 2012, Desai 2012, Fennessy 2007, Gorny 2011, Ikink 2013, Kamp 2013, Kim 2011b, Kim 2012, LeBlang 2010, Mikami 2008, Morita 2008, Okada 2009, Park 2013, Ruhnke 2013, Trumm 2013, Venkatesan 2012, Voogt 2012, Yoon 2013 und Zhang 2010 und berichtet sowie in Angaben des systematischen Reviews Gizzo 2014. Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus einem Teil dieser Studien sind auch in NICE 2011 zusammengefasst. Laut Gizzo 2014 sind die am häufigsten berichteten Komplikationen Hautverbrennungen und abdominelle Schmerzen.

In den Studien, für die berichtet wird, bei wie vielen Patientinnen mindestens ein unerwünschtes Ereignis nach einer MRgFUS-TUF-Behandlung auftrat, liegen die Raten zwischen 0 % und über 80 %. Diese Unterschiedlichkeit der Raten sowie auch die Beschreibung der unerwünschten Ereignisse in den Publikationen deuten darauf hin, dass in den Studien deutlich unterschiedliche Definitionen von unerwünschten Ereignissen zugrunde gelegt wurden. Damit ist die Aussagekraft der vorliegenden Daten sehr begrenzt und eine Betrachtung der entsprechenden Raten für die Vergleichsinterventionen erübrigte sich, da ein sinnvoller quantitativer Vergleich nicht möglich erschien. Somit können mangels Daten, die einen Vergleich der unerwünschten Ereignisse nach einer MRgFUS-TUF mit der UAE und Myomektomie ermöglichen würden, für die Bewertung eines Potenzials keine Erkenntnisse hinsichtlich dieses Endpunkts abgeleitet werden.

Insgesamt lässt sich damit unter Berücksichtigung der übermittelten Unterlagen ein Potenzial der MRgFUS-TUF für eine erforderliche Behandlungsalternative ableiten, welches insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zu den Endpunkten Krankenhausverweildauer und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten beruht.

3.2.3 Fragestellung 3: Besitzt die Methode MRgFUS-TUF potenzielle patientenrelevante Vorteile hinsichtlich Fertilität?

Die Rate an Lebendgeburten beziehungsweise Kaiserschnitten nach einer MRgFUS-TUF-Behandlung werden in den Publikationen Froeling 2013a, Froeling 2013b, Funaki 2009, Gizzo 2014, Kamp 2013, Morita 2008, NICE 2011, Rabinovici 2012 und Rabinovici 2010 berichtet.

Bei Rabinovici 2010 (über deren Ergebnisse auch NICE 2011 berichtet) handelt es sich um eine Analyse im Zusammenhang mit dem Post-Approval Monitoring der Food and Drug Administration (FDA), die eine Erfassung aller Schwangerschaften nach MRgFUS-TUF verlangte. Dazu wurden alle Schwangerschaften, die nach einer MRgFUS-TUF-Behandlung erfolgten und an die Firma Insightec gemeldet wurden, erfasst – sowohl aus klinischen Studien, bei denen Kinderwunsch ein Ausschlusskriterium war, als auch aus laufenden Studien an Frauen mit Kinderwunsch sowie außerhalb von klinischen Studien.

Während in Rabinovici 2010 die Daten für 54 Schwangerschaften berichtet werden, liegen aus dem Abstract Rabinovici 2012 Daten für insgesamt 117 Schwangerschaften vor. Da davon auszugehen ist, dass die Daten der übrigen oben genannten Einzelstudien in den Auswertungen von Rabinovici enthalten sind, wird auf diese im Folgenden nicht mehr eingegangen.

Laut Rabinovici 2012 erfolgte bei 64 von 117 Schwangerschaften eine Lebendgeburt (55 %), wobei 9 Schwangerschaften (8 %) noch andauernd waren und für 12 Schwangerschaften (10 %) das Ergebnis nicht ermittelt werden konnte. Die Rate an Kaiserschnitten lag bei 41 %.

Die übermittelten Publikationen Homer 2010, Mara 2008 und NICE 2010 enthalten im Vergleich zum Erprobungsantrag zusätzliche Angaben zu Lebendgeburten und Kaiserschnitten nach UAE und Myomektomie:

Lebendgeburten- und Kaiserschnittrate nach einer UAE werden in dem systematischen Review Homer 2010 angegeben. Homer 2010 präsentiert Daten zu 227 Schwangerschaften aus 8 Studien (darunter auch die Daten der UAE-Gruppe von Mara 2008, über deren Ergebnisse auch NICE 2010 berichtet). Aus den Daten lässt sich auf 147 Lebendgeburten (65 %) schließen. Die Kaiserschnittrate lag bei 66 %. Allerdings basieren diese Zahlen auf abgeschlossenen Schwangerschaften; Schwangerschaftsabbrüche wurden in die Berechnung nicht mit einbezogen. Die Publikation Mara 2008 berichtet darüber hinaus für 26 Frauen, die nach einer UAE versuchten schwanger zu werden, eine Lebendgeburtrate von 19 % (bei 17

eingetretenen Schwangerschaften: 5 Lebendgeburten, 10 Schwangerschaftsaborte, 1 Extrauterinschwangerschaft, 1 andauernde Schwangerschaft).

Lebendgeburten und Kaiserschnitte nach einer Myomektomie werden in der Studie Mara 2008 berichtet. Für die 40 Frauen, die nach einer Myomektomie versuchten schwanger zu werden, wird eine Lebendgeburtrate von 48 % berichtet. Bezogen auf die eingetretenen Schwangerschaften ergibt sich eine Lebendgeburtrate von 59 % (bei 32 eingetretenen Schwangerschaften: 19 Lebendgeburten, 7 Schwangerschaftsaborte, 1 Extrauterinschwangerschaft, 5 andauernde Schwangerschaften). Die Kaiserschnitttrate lag bei 68 %.

In der Gesamtschau ist insbesondere festzuhalten, dass die für die MRgFUS-TUF vorliegenden Daten in ihrer Aussagekraft sehr begrenzt sind, da sie sich nur auf die Frauen beziehen, bei denen bereits eine Schwangerschaft vorliegt, und unklar ist, wie viele Frauen überhaupt versucht haben, schwanger zu werden. Damit lässt sich auf Basis dieser Daten die eigentlich für eine Frau mit Kinderwunsch relevante Frage nicht beantworten, nämlich wie groß die Wahrscheinlichkeit nach einer MRgFUS-TUF im Vergleich zu UAE oder Myomektomie ist, nach der Behandlung ein Kind zur Welt zu bringen. Für die Auswertungen zu Lebendgeburten nach bereits eingetretenen Schwangerschaften liegen die Raten nach einer MRgFUS-TUF Behandlung nicht erkennbar in einem deutlich höheren Bereich als die Lebendgeburtenrate nach einer UAE oder Myomektomie. Damit lässt sich aus diesen Daten zur Fertilität nicht ableiten, dass die MRgFUS-TUF das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative hat.

3.3 Zusammenfassung

Zusätzlich zu den im Rahmen des Erprobungsantrags eingereichten Studien enthielten 7 Publikationen der übermittelten Unterlagen relevante Daten für Fragestellung 1, 5 Publikationen für Fragestellung 2 und 6 Publikationen für Fragestellung 3.

Die übermittelten Unterlagen deuten in der Gesamtschau mit den ursprünglich eingereichten Unterlagen drauf hin, dass die Methode MRgFUS-TUF klinisch wirksam ist. Ferner deuten sie auf Vorteile gegenüber den Vergleichsinterventionen Uterusarterienembolisation und Myomektomie hinsichtlich der Endpunkte Krankenhausverweildauer und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten hin. Ein möglicher Vorteil der MRgFUS-TUF im Bereich der Fertilität ließ sich anhand der vorliegenden Unterlagen dagegen nicht erkennen.

In den Unterlagen wurden keine zusätzlichen laufenden Studien benannt, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft einen Nachweis eines Nutzens zu liefern.

4 Fazit

Unter Berücksichtigung der Unterlagen, die im Rahmen des Antrag auf Erprobung sowie zusätzlich vom G-BA übermittelt wurden, lässt sich für die Methode Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie (MRgFUS-TUF) zur Behandlung des Uterusmyoms Potenzial ableiten.

5 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

5.1 Darlegung der AS

Die im Rahmen des Antrags auf Erprobung beschriebenen Vorschläge der AS zu einer möglichen Erprobungsstudie sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Studientyp

Beantragt wird eine nicht randomisierte kontrollierte Studie mit 2 Interventionsarmen (MRgFUS-TUF versus Myomektomie). Eine Verblindung ist nicht geplant. Das Studienziel liegt darin, eine Nichtunterlegenheit der beantragten Methode hinsichtlich sowohl Sicherheit als auch Wirksamkeit nachzuweisen.

Die AS begründen den Verzicht auf ein randomisiertes Design damit, dass fast alle Patientinnen aufgrund der unterschiedlichen Invasivität der Interventionen klare Präferenzen für eine der beiden Therapiemethoden hätten und sich daher keiner Randomisierung unterwerfen würden. Aus demselben Grund sei eine randomisierte Studie ethisch fragwürdig. Als Beleg für diese Argumentation benennen die AS Rekrutierungsschwierigkeiten in früheren Studien, beispielsweise der Studie NCT00730886 [63], der FIRSTT- oder der FEMME-Studie [64,65].

Zielpopulation

Für die Studie kommen laut AS Frauen in Frage, die im Wesentlichen folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- 1) Vorliegen symptomatischer und medikamentös nicht ausreichend therapierbarer Uterusmyome mit einer Symptomschwere von ≥ 40 Punkten auf dem Symptom Severity Score (SSS) des Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life Questionnaire (UFS-QoL)
- 2) Nachweis von maximal 5 therapiebedürftigen Myomen mit einem Gesamt-Myomvolumen von ≤ 500 ml

Die Patientinnen müssen grundsätzlich für beide Behandlungsmethoden geeignet sein.

Prüfintervention

Als Prüfintervention definieren die AS die MRgFUS-TUF.

Angemessene Vergleichsintervention(en)

Als Vergleichsintervention sehen die Vorschläge der AS die Myomektomie (laparoskopisch oder offen chirurgisch) vor. Die UAE wird als Vergleichsintervention abgelehnt, weil sie der Myomektomie unterlegen sei.

Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlabeschätzung

Mit der von den AS vorgeschlagenen Studie soll die Hypothese geprüft werden, ob die MRgFUS-TUF gegenüber der Vergleichsintervention hinsichtlich sowohl Sicherheit als auch

Wirksamkeit nicht unterlegen ist. Diese Hypothesen sollen im Rahmen einer a priori geordneten Hypothesentestung zum Signifikanzniveau $\alpha = 5\%$ untersucht werden, wobei sich an den Test auf Nichtunterlegenheit auch ein Test auf Überlegenheit anschließen kann.

Als ein primäres Zielkriterium benennen die AS die Rate an Patientinnen, die im SSS des UFS-QoL eine Symptomlinderung von ≥ 10 Punkten erreichen. Als zweites primäres Zielkriterium wird die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen vorgeschlagen. Beide Endpunkte sollen im Rahmen des Nachbeobachtungszeitraums von 12 Monaten erfasst werden. Weitere Endpunkte dienen unter anderem dazu, Folge- und Reinterventionen, die Lebensqualität, die Dauer von Krankenhausaufenthalt und Zeit bis zur Rückkehr zur normalen Aktivität sowie Geburten im Verlauf zu erfassen.

In der Fallzahlplanung der AS wird angenommen, dass beide Therapiemethoden gleiche Wirksamkeit (80 % Patienten mit Symptomlinderung) bieten und die Nichtunterlegenheitsgrenze bei 15 % liegt. Die AS errechnen auf der Basis dieser und weiterer Parameter eine notwendige Patientinnenzahl von 250.

Studiendurchführung und -dauer

Die AS gehen von einer multizentrischen Studie aus, die an mindestens 6 Krankenhäusern durchgeführt wird. Rekrutierung und Nachuntersuchung plant der AS binnen 2 bis 2,5 Jahren abschließen zu können. Die Studie soll den Vorgaben aus Good Clinical Practice (GCP), Medizinproduktegesetz und Strahlenschutzverordnung entsprechen.

Studienkosten

Als mögliche Gesamtkosten der Erprobungsstudie kalkulieren die AS einen Schätzwert von 713 000 € bis 824 000 €

5.2 Kommentar und Konsequenz für eine Erprobungsstudie

Im Folgenden wird die beantragte Studie in ihren Eckpunkten kommentiert, gefolgt von einer zusammenfassenden Darstellung der Konsequenzen.

Studientyp

Die von den AS vorgeschlagene Studie erreicht aufgrund ihres nicht randomisierten Designs nicht das ausreichend sichere Erkenntnisniveau, das als Ziel der Erprobung anzustreben ist [66]. Der Begründung der AS, warum von Evidenzstufe I abgewichen wird, wird nicht gefolgt. Auch wenn sich die beiden Studieninterventionen in ihrer Invasivität unterscheiden (keine versus kleine Hautschnitte, Sedoanalgesie versus Allgemeinanästhesie), ist die Myomektomie als schon lang etabliertes Therapieverfahren mit gut bekannter Sicherheit und Wirksamkeit für viele Patientinnen eine voll akzeptierte Behandlungsoption.

Die von den AS angeführten Rekrutierungsprobleme in der abgebrochenen Studie (NCT00730886 [63]) erklären sich vermutlich größtenteils dadurch, dass die Studie nur solchen Frauen offenstand, die einen Kinderwunsch hatten, aufgrund ihrer Myome jedoch

nicht schwanger wurden und daher eine Fertilitätsklinik aufgesucht hatten. Nur ein sehr kleiner Anteil der für eine MRgFUS-TUF in Frage kommenden Patientinnen mit Uterusmyomen dürfte diesen Kriterien entsprechen. Die des Weiteren im Antrag angeführte FIRSTT-Studie zum Vergleich MRgFUS-TUF versus UAE schloss im Dezember 2014 die Datenerhebung für den primären Endpunkt ab [64]. Die dritte Studie (FEMME) untersucht die MRgFUS-TUF nicht [65]. Es gibt jedoch weitere randomisierte Studien, in denen sich ein Vergleich von (in diesem Fall Ultraschall-gesteuerter) FUS-TUF-Behandlung und Myomektomie an 120 Frauen durchführen ließ [67]. Auch zu anderen Vergleichen invasiver und nicht invasiver Myombehandlung ließen sich RCTs durchführen [68]. Daher erscheint ein randomisiertes Design durchführbar.

Zielpopulation

Die von den AS gewählte Definition der Zielpopulation ist weitgehend nachvollziehbar und erscheint grundsätzlich sinnvoll. Es könnte jedoch versucht werden, durch Erweiterung der Ein- und Ausschlusskriterien möglichst vielen Patientinnen die Studienteilnahme anbieten zu können [69,70].

Prüfintervention

Die von den AS gewählte Prüfintervention (MRgFUS-TUF) ist nachvollziehbar und sinnvoll. Es sollte jedoch zusätzlich auch möglich sein, bei ungünstiger Myomgesamtgröße, -anzahl oder -lokalisation oder bei entsprechendem Wunsch der Patientin die Behandlung auf 2 Therapiesitzungen zu verteilen.

Angemessene Vergleichsintervention(en)

Dem Vorschlag der AS, die Myomektomie (laparoskopisch oder offen chirurgisch) als Vergleichsintervention zu verwenden, wird weitgehend gefolgt. Zusätzlich zu den Angaben des AS stellt auch die hysteroskopische Variante der Myomektomie eine angemessene Vergleichsintervention dar.

Hierdurch erhöht sich zwar die Variabilität der Ergebnisse im Vergleichsarm der Studie, da die unterschiedlichen Vorgehensweisen unterschiedliche Ergebnisse zeigen [71]. Dennoch sollten die offen chirurgische, laparoskopische und hysteroskopische Varianten der Myomektomie im Rahmen der Studie möglich sein, da je nach Myomlokalisation bzw. Kontraindikation eine andere Vorgehensweise indiziert ist [72]. Ein Verzicht auf eine Therapievariante würde daher den Kreis möglicher Studienteilnehmerinnen relevant einschränken, was insgesamt ungünstig wäre.

Die Hinzunahme der UAE als Vergleichsintervention könnte erwogen werden, weil auch sie grundsätzlich eine angemessene Vergleichsintervention darstellt (siehe Abschnitt 1.1) und weil sie gegenüber der Myomektomie eine geringere Invasivität besitzt und somit insgesamt der MRgFUS-TUF vergleichbarer erscheint. Jedoch würde dies die Variabilität der Daten im Vergleichsarm der Studie weiter erhöhen und die Interpretierbarkeit der Ergebnisse vermindern. Auch weil zum Vergleich MRgFUS-TUF versus UAE ein mittelgroßer RCT

(geplante Patientinnenzahl = 180) derzeit durchgeführt wird [64], erscheint es nicht erforderlich, diesen Vergleich im Rahmen der Erprobung mit zu untersuchen.

Studienhypothese, Endpunkte, Fallzahlabschätzung

Die von den AS konzipierten Studienhypothesen (sowie in der Folge auch die geschätzten Fallzahlen) und einzelne der vorgeschlagenen Endpunkte bedürfen grundlegender Modifikationen.

Der Vorschlag der AS, primär 2 Nichtunterlegenheitsfragestellungen zu untersuchen, entspricht nicht dem eigentlichen Ziel der Erprobung, einen patientenrelevanten Nutzen der neuen Intervention nachzuweisen. Auch lassen die vorhandenen Daten vermuten, dass sich für die MRgFUS-TUF im Vergleich zu UAE sowohl Vorteile (aufgrund der Nichtinvasivität; siehe Abschnitt 3.2.2) als auch Nachteile (insbesondere in der Symptomschwere und gesundheitsbezogener Lebensqualität; siehe Berichte zur Potenzialbewertung [1,2]) ergeben. Das Ziel der Erprobungsstudie sollte darin bestehen, diese möglichen Vorteile aber auch Nachteile mit hinreichender Genauigkeit zu charakterisieren, damit eine Gesamtabwägung zu Nutzen und Schaden der MRgFUS-TUF möglich wird.

Es ist daher ein Endpunkt zu wählen, der den sich aus der Nichtinvasivität ergebenden möglichen Nutzen gut erfassen kann. In Frage kommen hierfür unter anderem die Endpunkte Krankenhausverweildauer, Schmerz, Zeit bis zur Rückkehr zur normalen Aktivität oder unerwünschte Ereignisse. Um Verzerrungen durch subjektive Endpunkte aufgrund des offenen Studiendesigns gering zu halten, sollte die Definition der Endpunkte jeweils an festgelegte Kriterien geknüpft werden (z. B. Krankenhausentlassung bei Schmerzfreiheit, Blutungsfreiheit, Mobilität und Nahrungsaufnahme). Im Folgenden wird die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten zum Nachweis der Überlegenheit der MRgFUS-TUF verwendet. Zur Bewertung der Therapiewirksamkeit in den für den Nutzen maßgeblichen Endpunktkategorien (Symptome und Lebensqualität) eignet sich der von den AS vorgeschlagene Endpunkt der Symptomschwere, erhoben mittels der SSS des UFS-QoL. Sofern in einem ersten Schritt die Überlegenheit bezüglich der Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten gezeigt werden kann, gilt es in einem zweiten Schritt, mindestens die Nichtunterlegenheit der MRgFUS-TUF gegenüber der Vergleichsintervention bezüglich der SSS nachzuweisen. Durch diese hierarchische Anordnung ist sichergestellt, dass der Nichtunterlegenheitsnachweis (anhand Symptomschwere) nicht ohne vorherige, erfolgreiche Prüfung der Überlegenheit (anhand Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten) erfolgen kann.

In der Literatur wird berichtet, dass etwa 3 Tage nach MRgFUS-TUF eine Rückkehr zur normalen Aktivität erfolgt (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Die Angaben zur Zeit bis zur Rückkehr zur normalen Aktivität nach Myomektomie liegen bei etwa 22 Tagen (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Eine Fallzahlplanung auf der Basis dieser angenommenen Effektstärke (3 versus 22 Tage) kommt unter Verwendung der üblichen statistischen Vorgaben zu einer notwendigen Patientenzahl von deutlich unter 100. Diese Fallzahl wäre jedoch unzureichend,

um die Wirksamkeit von MRgFUS-TUF und Vergleichsinterventionen im Hinblick auf die Symptomschwere ausreichend präzise vergleichen zu können. Da die erforderliche Fallzahl zur Nichtunterlegenheitsfragestellung bezüglich Symptomschwere sicher größer ist als die erforderliche Fallzahl zum Nachweis der Überlegenheit anhand des Endpunkts Zeit zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten, erfolgt daher die Fallzahlplanung im Folgenden für den Endpunkt Symptomschwere.

Zur Bewertung der Therapiewirksamkeit in den für den Nutzen maßgeblichen Endpunktkategorien (Symptome und Lebensqualität) eignet sich der von den AS vorgeschlagene Endpunkt der Symptomschwere, erhoben mittels der SSS des UFS-QoL. Die von den AS für die Fallzahlplanung verwendete Annahme, dass eine Symptomlinderung von ≥ 10 Punkten im SSS des UFS-QoL eine regelhaft patientenrelevante Verbesserung im Sinne einer etablierten oder validierten MID (Minimal Important Difference) darstellt, ist nicht plausibel begründet. Klinische Studien an MRgFUS-TUF-Patientinnen fanden, dass Verbesserungen im SSS von im Mittel 17 Punkten nicht als relevante Verbesserung empfunden wurden [41]. Aus den Daten der vom AS zitierten Arbeit von Coyne et al. [73] lässt sich entnehmen, dass eine MID bei mehr als 20 Punkten liegen sollte. Daher ist der primäre Endpunkt dementsprechend anders zu operationalisieren, nämlich als Anteil der Patientinnen mit einer Verbesserung von etwa ≥ 25 Punkten im SSS. Alternativ können auch eine relative Grenze (beispielsweise Verbesserung auf ≤ 50 % des Ausgangswertes) oder ein fester Zielwert (beispielsweise SSS ≤ 30 nach 12 Monaten) verwendet werden.

Wenn nach einer Erprobung der endpunktübergreifende Nutzen der MRgFUS-TUF zu bewerten ist, sind endpunktbezogene Nutzen- aber auch Schadenaspekte zu betrachten. In dieser Gesamtabwägung könnte eine möglicherweise geringere Wirksamkeit (geringere Effekte beispielsweise bezüglich Symptomschwere, gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Notwendigkeit einer Reintervention) dann gerechtfertigt sein, wenn dem auf der anderen Seite Vorteile der MRgFUS-TUF in anderen patientenrelevanten Endpunkten (Krankenhausverweildauer, Schmerz, Zeit bis zur Rückkehr zur normalen Aktivität oder unerwünschte Ereignisse) gegenüber ständen. Es ist jedoch kaum möglich, begründete Annahmen dazu zu machen, wie viel weniger an Wirksamkeit aus Sicht der Patientinnen akzeptabel erscheint, um durch die geringere Invasivität und die damit verbundenen mutmaßlichen Vorteile aufgewogen zu werden. Für die Fallzahlplanung wird im Folgenden angenommen, dass nach MRgFUS-TUF die Rate der Patientinnen mit einem Therapieerfolg (Verbesserung von ≥ 25 Punkten im SSS) maximal um 50 Prozentpunkte geringer sein darf. Jedoch ist die so gewählte Nichtunterlegenheitsschwelle von 50 Prozentpunkten eine gegriffene Größe, für die es bislang keinen empirischen Hintergrund (beispielsweise aus Präferenzmessungen) gibt.

Es kann grob angenommen werden, dass etwa 30 % bis 40 % der Patientinnen 12 Monate nach MRgFUS-TUF eine Verbesserung von etwa ≥ 25 Punkten im SSS erreichen [32,41], während dies im Vergleichsarm möglicherweise in 60 % bis 70 % der Fall ist [73]. Unter den üblichen Annahmen (Signifikanzniveau 5 %, Power 90 %) ergibt sich, dass zwischen 80 und 676 Patientinnen benötigt werden, um bei den in Tabelle 2 dargestellten Erfolgsraten

nachweisen zu können, dass der Unterschied in den Erfolgsraten kleiner als 50 Prozentpunkte beträgt.

Die große Spanne an möglichen Fallzahlen ergibt sich maßgeblich wegen der großen benötigten Fallzahl für Szenario 2a. Dort wird eine Unterlegenheit der Interventionsgruppe gegenüber der Vergleichsgruppe von 40 Prozentpunkten (70 %–30 %) angenommen. Diese Unterlegenheit ist sehr nahe an der Nichtunterlegenheitsschwelle von 50 Prozentpunkten angelegt. Daher ist eine große Fallzahl (und damit hohe Präzision) notwendig, um die Nichtunterlegenheit nachzuweisen.

Tabelle 2: Fallzahlplanung für eine Nichtunterlegenheitsschwelle von 50 Prozentpunkten zu einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ und einer Power von $1-\beta = 90\%$

Parameter	Szenario 1a	Szenario 1b	Szenario 2a	Szenario 2b
Erfolgsrate in Interventionsgruppe	30 %	40 %	30 %	40 %
Erfolgsrate in Vergleichsgruppe	60 %	60 %	70 %	70 %
Erforderliche Fallzahl n (nach Farrington 1990 [74])	174	80	676	174

Die von den AS vorgeschlagenen weiteren sekundären Endpunkte erscheinen sinnvoll. Damit jedoch auch zu Reinterventionen (insbesondere Hysterektomien) und Geburten ausreichend Daten erhoben werden können, sollte das Nachuntersuchungsintervall von 12 auf mindestens 24 Monate erweitert werden.

Studiendurchführung und -dauer

Dem Vorschlag der AS, die Studie multizentrisch durchzuführen, wird gefolgt. Insbesondere sollte auch die Möglichkeit genutzt werden, dass 2 Studienzentren in geeigneter geografischer Nähe zueinander sich zusammenschließen, um so im Rahmen der Studie die erforderlichen 2 Therapiemethoden gemeinsam anbieten zu können.

Die von den AS erwartete Studiendauer von 2 bis 2,5 Jahren umfasst nicht die Studienvorbereitung und -auswertung. Berücksichtigt man die gegenüber dem AS-Vorschlag in einzelnen Szenarien höhere Patientenzahl, den Aufwand von Studienvorbereitung und -auswertung und die 2-jährige Nachbeobachtung ist eine Studiendauer von 3 bis 4 Jahren (in Szenario 2a auch deutlich länger) erwartbar.

Die Studie ist – wie von den AS vorgeschlagen – unter Einhaltung der Regeln der GCP durchzuführen. Eine Genehmigung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erscheint jedoch gemäß § 23b MPG nicht erforderlich, weil im Rahmen der Studie CE-gekennzeichnete Medizinprodukte offenkundig im Rahmen ihrer Zweckbestimmung eingesetzt werden und keine zusätzlichen studienbedingten invasiven oder belastenden Untersuchungen durchgeführt werden. Auch eine Genehmigung der Studie durch das Bundesamt für Strahlenschutz gemäß § 23 Strahlenschutzverordnung ist verzichtbar, weil im

Rahmen der geplanten Studie keine Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung zum Zweck der medizinischen Forschung erfolgt.

Studienkosten

Die Studie führt zu einem Aufwand je Probandin, der als mittel bis hoch einzuschätzen ist. Neben den üblichen regulatorischen Anforderungen (beispielsweise bezüglich Datenmanagement, Monitoring und Meldung unerwünschter Ereignisse) bedingen vor allem die große Zahl der Visiten (etwa 7 je Patientin) und der erwartbar hohe Anteil von Escape-Patientinnen (kein Einverständnis nach Aufklärung über die Studie) einen Mehraufwand.

Für klinische Studien mittlerer Größe (100 bis 500 Teilnehmer) und hohen Aufwands lässt sich nach Angaben der Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS-Netzwerk) der studienspezifische Mehraufwand in Höhe von etwa 5000 € je Teilnehmer schätzen. Bei großen Studien (> 500 Teilnehmer) liegt er geschätzt bei etwa 3000 € je Teilnehmer. Hierbei sind die direkten Kosten der Studienintervention nicht mit einberechnet. Auf der Basis dieser Annahmen errechnen sich geschätzte Studienkosten von etwa 0,4 Millionen € (Szenario 1b), 0,9 Millionen € (Szenarien 1a und 2b) beziehungsweise 2,0 Millionen € (Szenario 2a).

Eine Erprobungsstudie, die geeignet ist, um die notwendigen Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens der MRgFUS-TUF zu gewinnen, ist daher grundsätzlich möglich.

6 Erfolgsaussichten einer Erprobung

Die Erfolgsaussichten einer Erprobung werden durch die folgenden Rahmenbedingungen beeinflusst:

Die technischen und fachlichen Voraussetzungen für die Erprobungsstudie werden als gut angesehen, da die MRgFUS-TUF an etwa mindestens 7 Krankenhäusern in Deutschland verfügbar ist [75]. Die an diesen Standorten vorhandene fachliche Expertise, die sich auch durch die vom AS vorgelegten Publikationen belegen lässt [32,53,56], lässt erkennen, dass eine Erprobungsstudie unter Beteiligung dieser Standorte möglich ist. Da der AS eine Studie an 6 Standorten konzipiert hat, ist zu erwarten, dass es hierzu bereits sondierende Gespräche und entsprechende Interessenbekundungen der Kliniken gegeben hat.

Wie schon weiter oben ausgeführt, wird es für den Erfolg der Erprobungsstudie wichtig sein, dass mögliche Studienteilnehmerinnen die beiden Therapieoptionen MRgFUS-TUF und Myomektomie in der Gesamtschau möglicher Vor- und Nachteile persönlich als hinreichend ähnlich empfinden, um einer Randomisierung zuzustimmen. Es ist erwartbar, dass ein gewisser Anteil der Patientinnen die Vor- oder Nachteile für sich so gewichten, dass für sie nur eine der beiden Interventionen in Frage kommt. Es wird daher besonders wichtig sein, in der Aufklärung über die Studie auf eine ausgewogene Darstellung möglicher Vor- und Nachteile beider Therapieoptionen zu achten.

Bei einer jährlichen Zahl von etwa 10 000 Myomektomien in Deutschland ist insgesamt erwartbar, dass eine genügend große Zahl von Patientinnen für eine Erprobungsstudie in der geplanten Zeit zu rekrutieren ist. Die große Prävalenz symptomatischer Uterusmyome unterstreicht aber auch die Bedeutung der Erprobung insgesamt und den möglichen Einfluss der Studienergebnisse auf die klinische Behandlung.

7 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms: Potenzialbewertung; Auftrag E14-04 [unveröffentlicht]. 2014.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms: Potenzialbewertung; Auftrag E14-05 [unveröffentlicht]. 2014.
3. Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen. Bundesauswertung zum Verfahrensjahr 2013: 16/1; Geburtshilfe; Qualitätsindikatoren [online]. 07.05.2014 [Zugriff: 20.02.2015].
URL: https://www.sqg.de/downloads/Bundesauswertungen/2013/bu_Gesamt_16N1-GEBH_2013.pdf.
4. Baum S, Juhasz-Böss I, Solomayer EF. Myome des Uterus: Therapieoptionen im Überblick. Gynäkologie und Geburtshilfe 2010; 15(3): 18-22.
5. Miller EC. Unmet therapeutic needs for uterine myomas. J Minim Invasive Gynecol 2009; 16(1): 11-21.
6. Sabry M, Al-Hendy A. Medical treatment of uterine leiomyoma. Reprod Sci 2012; 19(4): 339-353.
7. Beck A, David M, Kröncke T. Magnetresonanz-geführter fokussierter Ultraschall zur Myombehandlung: Ergebnisse des ersten radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens. Rofo 2013; 185(5): 464–466.
8. Bouwsma EV, Hesley GK, Woodrum DA, Weaver AL, Leppert PC, Peterson LG et al. Comparing focused ultrasound and uterine artery embolization for uterine fibroids-rationale and design of the Fibroid Interventions: reducing symptoms today and tomorrow (FIRSTT) trial. Fertil Steril 2011; 96(3): 704-710.
9. David M, Adams L, Stupin JH. Natural size development of myomata: ultrasound observational study of 55 premenopausal patients. Geburtshilfe Frauenheilkd 2014; 74(1): 75-80.
10. Mavrelou D, Ben-Nagi J, Holland T, Hoo W, Naftalin J, Jurkovic D. The natural history of fibroids. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35(2): 238-242.
11. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, Guyon JP, Haneke K, Vahdat HL et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. Proc Natl Acad Sci U S A 2008; 105(50): 19887-19892.
12. Gizzo S, Saccardi C, Patrelli TS, Ancona E, Noventa M, Fagherazzi S et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound myomectomy: safety, efficacy, subsequent fertility and quality-of-life improvements, a systematic review. Reprod Sci 2014; 21(4): 465-476.

13. Gliklich RE, Leavy MB, Velentgas P, Campion DM, Mohr P, Sabharwal R et al. Identification of future research needs in the comparative management of uterine fibroid disease: a report on the priority-setting process, preliminary data analysis, and research plan; AHRQ publication no 11-EHC023-EF [online]. 03.2011 [Zugriff: 21.02.2015]. (Effective Healthcare Research Reports; Band 31).
URL: http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/152/642/DEcIDE31_UterineFibroid_03-07-2011.pdf.
14. Homer H, Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. *Fertil Steril* 2010; 94(1): 324-330.
15. Kim YS, Lim HK, Kim JH, Rhim H, Park BK, Keserci B et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging predicts immediate therapeutic response of magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound ablation of symptomatic uterine fibroids. *Invest Radiol* 2011; 46(10): 639-647.
16. Kröncke T, David M. Uterusarterienembolisation (UAE) zur Myombehandlung: Ergebnisse des 4. radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens. *Rofo* 2013; 185(5): 461-463.
17. LeBlang SD, Hocter K, Steinberg FL. Leiomyoma shrinkage after MRI-guided focused ultrasound treatment: report of 80 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194(1): 274-280.
18. Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31(1): 73-85.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Uterine artery embolisation for fibroids [online]. [Zugriff: 20.02.2015].
URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg367/resources/guidance-uterine-artery-embolisation-for-fibroids-pdf>.
20. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007; 87(4): 725-736.
21. Philips. Philips Sonalleve MR-HIFU: Ablationsverfahren für Myome; Informationen für zuweisende Ärzte [unveröffentlicht]. 2013.
22. Philips. MR-HIFU Uterusmyomtherapie: Kriterien zur Auswahl der Patientinnen [unveröffentlicht]. 2013.
23. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS, Stewart EA. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2010; 93(1): 199-209.

24. Rabinovici J, Brown H, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS et al. Pregnancies after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids [online]. In: Current and future applications of focused ultrasound 2012: 3rd international symposium; 14.-17.10.2012; Washington, USA; program and abstract book. [Zugriff: 17.02.2015].
URL: http://www.fusfoundation.org/images/pdf/FUSF_Symposium_2012_Program_WebVersion.pdf.
25. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Clinical recommendations on the use of uterine artery embolisation (UAE) in the management of fibroids [online]. 12.2013 [Zugriff: 20.02.2015]. URL: http://www.rcr.ac.uk/docs/radiology/pdf/BFCR%2813%29_UAE_3rd.pdf.
26. Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WMW. Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids: the tissue effects of GnRH agonist pre-treatment. *Eur J Radiol* 2006; 59(2): 163-167.
27. Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, Kim HS, Regan L, Tempany CM. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstet Gynecol* 2007; 110(2 Pt 1): 279-287.
28. Vergani P, Locatelli A, Ghidini A, Andreani M, Sala F, Pezzullo JC. Large uterine leiomyomata and risk of cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2007; 109(2 Pt 1): 410-414.
29. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC et al. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2003; 101(3): 431-437.
30. Desai SB, Patil AA, Nikam R, Desai AS, Bachhav V. Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids: first study in Indian women. *J Clin Imaging Sci* 2012; 2: 74.
31. Dobrotwir A, Pun E. Clinical 24 month experience of the first MRgFUS unit for treatment of uterine fibroids in Australia. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56(4): 409-416.
32. Froeling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Kamp J, Maurer MH et al. Midterm results after uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36(6): 1508-1513.
33. Froeling V, Meckelburg K, Schreiter NF, Scheurig-Muenkler C, Kamp J, Maurer MH et al. Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results. *Eur J Radiol* 2013; 82(12): 2265-2269.
34. Fennessy FM, Kong CY, Tempany CM, Swan JS. Quality-of-life assessment of fibroid treatment options and outcomes. *Radiology* 2011; 259(3): 785-792.

35. Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B et al. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery; results of different treatment protocols. *Radiology* 2007; 243(3): 885-893.
36. Funaki K, Fukunishi H, Sawada K. Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(5): 584-589.
37. Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Kawakami C. Mid-term outcome of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: from six to twelve months after volume reduction. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14(5): 616-621.
38. Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Sawada K, Kaji Y, Maruo T. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(2): 184.e1-6.
39. Funaki K, Sawada K, Maeda F, Nagai S. Subjective effect of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids. *J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33(6): 834-839.
40. Gorny KR, Woodrum DA, Brown DL, Henrichsen TL, Weaver AL, Amrami KK et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22(6): 857-864.
41. Harding G, Coyne KS, Thompson CL, Spies JB. The responsiveness of the uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL). *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 99.
42. Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, Stewart E, Tempany C, Hynyen K et al. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(6): 1713-1719.
43. Ikink ME, Voogt MJ, Verkooijen HM, Lohle PNM, Schweitzer KJ, Franx A et al. Mid-term clinical efficacy of a volumetric magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound technique for treatment of symptomatic uterine fibroids. *Eur Radiol* 2013; 23(11): 3054-3061.
44. Kamp JEK, David M, Scheurig-Muenkler C, Hengst S, Beck A. Klinische Ergebnisse der Behandlung symptomatischer Uterusmyome mittels MRgFUS (Magnetresonanztomografie-gesteuerter fokussierter Ultraschall). *Rofo* 2013; 185(2): 136-143.
45. Kim HS, Baik JH, Pham LD, Jacobs MA. MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine leiomyomata: long-term outcomes. *Acad Radiol* 2011; 18(8): 970-976.
46. Kim YS, Kim JH, Rhim H, Lim HK, Keserci B, Bae DS et al. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation with a one-layer strategy to treat large uterine fibroids: initial clinical outcomes. *Radiology* 2012; 263(2): 600-609.

47. Mikami K, Murakami T, Okada A, Osuga K, Tomoda K, Nakamura H. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound ablation of uterine fibroids: early clinical experience. *Radiat Med* 2008; 26(4): 198-205.
48. Morita Y, Ito N, Hikida H, Takeuchi S, Nakamura K, Ohashi H. Non-invasive magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids: early experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139(2): 199-203.
49. National Institute for Health and Clinical Excellence. Interventional procedures programme: interventional procedure overview of magnetic resonance image-guided transcatheter focused ultrasound for uterine fibroids [online]. 05.2012 [Zugriff: 20.02.2015]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg413/resources/guidance-magnetic-resonance-imageguided-transcatheter-focused-ultrasound-for-uterine-fibroids-pdf>.
50. Okada A, Morita Y, Fukunishi H, Takeichi K, Murakami T. Non-invasive magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of uterine fibroids in a large Japanese population: impact of the learning curve on patient outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(5): 579-583.
51. Park MJ, Kim YS, Keserci B, Rhim H, Lim HK. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids: treatment speed and factors influencing speed. *Eur Radiol* 2013; 23(4): 943-950.
52. Park MJ, Kim YS, Rhim H, Lim HK. Safety and therapeutic efficacy of complete or near-complete ablation of symptomatic uterine fibroid tumors by MR imaging-guided high-intensity focused US therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25(2): 231-239.
53. Ruhnke H, Eckey T, Bohlmann MK, Beldoch MP, Neumann A, Agic A et al. MR-guided HIFU treatment of symptomatic uterine fibroids using novel feedback-regulated volumetric ablation: effectiveness and clinical practice. *Rofo* 2013; 185(10): 983-991.
54. Stewart EA, Rabinovici J, Tempny CM, Inbar Y, Regan L, Gostout B et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006; 85(1): 22-29.
55. Taran FA, Tempny CM, Regan L, Inbar Y, Revel A, Stewart EA. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) compared with abdominal hysterectomy for treatment of uterine leiomyomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34(5): 572-578.
56. Trumm CG, Stahl R, Clevert DA, Herzog P, Mindjuk I, Kornprobst S et al. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment of symptomatic uterine fibroids: impact of technology advancement on ablation volumes in 115 patients. *Invest Radiol* 2013; 48(6): 359-365.
57. Venkatesan AM, Partanen A, Pulanic TK, Dreher MR, Fischer J, Zurawin RK et al. Magnetic resonance imaging-guided volumetric ablation of symptomatic leiomyomata: correlation of imaging with histology. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23(6): 786-794.e4.

58. Voogt MJ, Van Stralen M, Ikink ME, Deckers R, Vincken KL, Bartels LW et al. Targeted vessel ablation for more efficient magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35(5): 1205-1210.
59. Yoon SW, Cha SH, Ji YG, Kim HC, Lee MH, Cho JH. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery for symptomatic uterine fibroids: estimation of treatment efficacy using thermal dose calculations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 169(2): 304-308.
60. Zhang L, Chen WZ, Liu YJ, Hu X, Zhou K, Chen L et al. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided high intensity focused ultrasound therapy for ablating uterine fibroids in patients with bowel lies anterior to uterus. *Eur J Radiol* 2010; 73(2): 396-403.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Entwurf für Version 4.2 [online]. 18.06.2014 [Zugriff: 24.02.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-4-2.pdf.
62. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (12): CD005073.
63. InSightec. ExAblate treatment of uterine fibroids for fertility enhancement: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 13.09.2012 [Zugriff: 20.02.2015]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00730886>.
64. Mayo Clinic. The FIRSST: comparing MRgFUS (MR-guided Focused Ultrasound) versus UAE (Uterine Artery Embolization) for uterine fibroids; full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.12.2014 [Zugriff: 20.02.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00995878>.
65. Oxford University. Treating fibroids with either embolisation or myomectomy to measure the effect on quality of life among women wishing to avoid hysterectomy: the FEMME study [online]. In: *International Standard Randomised Controlled Trial Number Register*. 16.04.2014 [Zugriff: 20.02.2015]. URL: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN70772394>.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
67. Wang X, Qin J, Chen J, Wang L, Chen W, Tang L. The effect of high-intensity focused ultrasound treatment on immune function in patients with uterine fibroids. *Int J Hyperthermia* 2013; 29(3): 225-233.
68. Matteson KA, Abed H, Wheeler TL 2nd, Sung VW, Rahn DD, Schaffer JI et al. A systematic review comparing hysterectomy with less-invasive treatments for abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19(1): 13-28.
69. Zaher S, Gedroyc WM, Regan L. Patient suitability for magnetic resonance guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143(2): 98-102.

70. Abdullah B, Subramaniam R, Omar S, Wragg P, Ramli N, Wui A et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) treatment for uterine fibroids. *Biomed Imaging Interv J* 2010; 6(2): e15.
71. Jin C, Hu Y, Chen XC, Zheng FY, Lin F, Zhou K et al. Laparoscopic versus open myomectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 145(1): 14-21.
72. Palomba S, Zupi E, Russo T, Falbo A, Marconi D, Tolino A et al. A multicenter randomized, controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: short-term outcomes. *Fertil Steril* 2007; 88(4): 942-951.
73. Coyne KS, Margolis MK, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Spies JB. Further validation of the uterine fibroid symptom and quality-of-life questionnaire. *Value Health* 2012; 15(1): 135-142.
74. Farrington CP, Manning G. Test statistics and sample size formulae for comparative binomial trials with null hypothesis of non-zero risk difference or non-unity relative risk. *Stat Med* 1990; 9(12): 1447-1454.
75. Uterus Myomatosus. MR-HIFU Verzeichnis [online]. [Zugriff: 20.02.2015].
URL: <http://www.uterus-myomatosus.net/mr-hifu-myom-behandlung-standortverzeichnis>.