

IQWiG-Berichte – Nr. 496

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

Addendum

Auftrag: E15-02
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 (2. Addendum zu den Aufträgen E14-04 und E14-05)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

08.06.2015

Interne Auftragsnummer:

E15-02

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:

- Andrea Steinzen
- Charlotte Guddat
- Julia Kreis
- Ulrike Lampert
- Anette Minarzyk
- 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	v
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden	3
3.1 Vorangegangene Bewertungen	3
3.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	4
3.3 Informationsbeschaffung	8
3.3.1 Bibliografische Literaturrecherche	8
3.3.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	8
3.3.3 Selektion relevanter Studien beziehungsweise Publikationen	9
3.4 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse	9
4 Ergebnisse	10
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	10
4.1.1 Bibliografische Literaturrecherche	10
4.1.2 Systematische Übersichten	14
4.1.3 Öffentlich zugängliche Studienregister	15
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	15
4.2 Überprüfung des Potenzials auf Basis randomisierter kontrollierter Studien und prospektiv vergleichender Kohortenstudien (Evidenzstufen I und II)	16
4.3 Überprüfung des Potenzials auf Basis retrospektiver vergleichender Studien (Evidenzstufe III)	16
4.4 Überprüfung des Potenzials auf Basis von einarmigen Verlaufsbeobachtungen und anderen nicht vergleichenden Studien (Evidenzstufe IV)	17
4.4.1 Fragestellung 1: Ist für die Methode MRgFUS-TUF eine klinische Wirksamkeit erkennbar?.....	17
4.4.2 Fragestellung 2: Besitzt die Methode MRgFUS-TUF potenzielle patientenrelevante Vorteile hinsichtlich Invasivität?	18
4.4.3 Fragestellung 3: Besitzt die Methode MRgFUS-TUF potenzielle patientenrelevante Vorteile hinsichtlich Fertilität?	20
4.5 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien	21

4.6 Zusammenfassung.....	21
5 Fazit.....	22
6 Literatur	23
Anhang A – Suchstrategien	26
A.1 – Suche in bibliografischen Datenbanken (Rechercheschritt 1).....	26
A.2 – Suche in bibliografischen Datenbanken (Rechercheschritt 2a „Prüfintervention“) ...	29
A.3 – Suche in bibliografischen Datenbanken (Rechercheschritt 2b „natürlicher Verlauf“).....	32
A.4 – Suche in Studienregistern	35
Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen	36
B.1 – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (Rechercheschritt 1).....	36
B.2 – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (Rechercheschritt 2a „Prüfintervention“)	39
B.3 – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (Rechercheschritt 2b „natürlicher Verlauf“).....	46
Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten	48

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien beziehungsweise Publikationen zur Prüfindervention – Rechenschritte 1 und 2a.....	6
Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien beziehungsweise Publikationen zum natürlichen Verlauf – Rechenschritt 2b.....	7
Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten zu den Vergleichsinterventionen – Rechenschritt 2c.....	7
Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Publikationen	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche einschließlich des Literaturscreenings zu Rechenschritt 1 (Suche nach RCTs und prospektiv vergleichenden Kohortenstudien zur Prüfindervention)	11
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche einschließlich des Literaturscreenings zu Rechenschritt 2a „Prüfindervention“ (Suche nach Studien bis einschließlich Evidenzstufe IV)	12
Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche einschließlich des Literaturscreenings zu Rechenschritt 2b „natürlicher Verlauf“ (Suche nach Studien bis einschließlich Evidenzstufe IV)	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Antragsteller
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)
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UAE	Uterusarterienembolisation
VAS	Visuelle Analogskala

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 08.06.2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen E14-04, E14-05 und E14-14 beauftragt, um 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 11.08.2015 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

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die MRgFUS-TUF festzustellen, ob neben den bereits in den Potenzialbewertungen E14-04 und E14-05 sowie im Addendum E14-14 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien beziehungsweise Publikationen zu relevanten Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in den Potenzialbewertungen E14-04 und E14-05 sowie im Addendum E14-14 berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

Methoden

Im Rahmen der vorliegenden Bewertung kam ein zweischrittiges hierarchisches Verfahren zum Einsatz. In einem ersten Schritt (Rechercheschritt 1) wurde nach relevanten randomisierten kontrollierten Studien sowie prospektiven vergleichenden Studien zur MRgFUS-TUF gesucht (Evidenzstufen I und II).

Die Ableitung des Potenzials war auf Basis indirekter Vergleiche der MRgFUS-TUF mit Studien zum natürlichen Verlauf beziehungsweise zu Vergleichsinterventionen erfolgt. Wenn auf den Evidenzstufen I und II keine relevanten Studien identifiziert werden konnten, wurden daher in einem zweiten Schritt (Rechercheschritt 2) solche Studien beziehungsweise Publikationen zur MRgFUS-TUF sowie zum natürlichen Verlauf eingeschlossen, die mindestens der Evidenzstufe IV des G-BA entsprachen (einarmige Verlaufsbeobachtungen und andere nicht vergleichende Studien). Dabei wurden jeweils nur Studien beziehungsweise Publikationen eingeschlossen, die nicht bereits im Rahmen der vorherigen Berichte herangezogen worden waren. Um Daten zu den Vergleichsinterventionen Myomektomie und Uterusarterienembolisation zu erhalten, wurde hierzu in Rechenschritt 2 des Weiteren jeweils nach einer systematischen Übersicht gesucht.

Für beide Rechenschritte wurde in bibliografischen Datenbanken gesucht. Dazu zählten MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database. In Erwartung des Auftrags fand die letzte Suche am 22.05.2015 statt. Darüber hinaus wurden systematische Übersichten sowie öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht.

Die Selektion relevanter Studien beziehungsweise Publikationen wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern und potenziell relevanten Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

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

Ergebnisse

Die systematische Suche nach Studien der Evidenzstufen I und II in Rechenschritt 1 ergab keine relevanten Studien. In Rechenschritt 2 wurde 1 zusätzliche relevante abgeschlossene Studie der Evidenzstufe III identifiziert. Zu den bereits in den Berichten zur Potenzialbewertung (E14-04/05 und E14-14) herangezogenen Studien der Evidenzstufe IV zur Prüfintervention wurden 3 zusätzliche Publikationen identifiziert. Ferner wurden 2 zusätzliche relevante abgeschlossene Studien der Evidenzstufe IV zur Prüfintervention und 1 zusätzliche relevante abgeschlossene Studie zum natürlichen Verlauf identifiziert. Für die Vergleichsinterventionen wurde jeweils eine systematische Übersicht herangezogen. Die Ergebnisse der zusätzlich identifizierten Publikationen beziehungsweise Studien führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden keine zusätzlichen laufenden randomisierten kontrollierten Studien zur MRgFUS-TUF identifiziert.

Fazit

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten weiteren abgeschlossenen Studien besitzt die Methode Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF) weiterhin Potenzial. Über die bereits in den Berichten zur Potenzialbewertung (E14-04/05 und E14-14) berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 08.06.2015 mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen E14-04, E14-05 und E14-14 (Bewertung des Potenzials der magnetresonanztomografie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms [MRgFUS-TUF]) beauftragt. Die Bewertung (Version 1.0) wurde am 11.08.2015 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 gemäß § 137e SGB V positiv beschiedenen Antragsgegenstands

- Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms

zu überprüfen.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für die MRgFUS-TUF festzustellen, ob neben den bereits in den Potenzialbewertungen E14-04 und E14-05 sowie im Addendum E14-14 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien beziehungsweise Publikationen zu relevanten Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in den Potenzialbewertungen E14-04 und E14-05 sowie im Addendum E14-14 berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

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

3 Methoden

3.1 Vorangegangene Bewertungen

Die Potenzialbewertungen E14-04/05 [1,2] erfolgten auf Basis der von den Antragstellern (AS) in den Anträgen auf Erprobung eingereichten Unterlagen (siehe Tabelle 1 in E14-04/05 [1,2]). Von diesen lieferten insbesondere 2 abgeschlossene Studien (Froeling 2013 [3,4] und Fennessy 2011 [5]), die die MRgFUS-TUF mit der angemessenen Vergleichsintervention Uterusarterienembolisation (UAE) verglichen, relevante Erkenntnisse für die Bewertung. Für den direkten Vergleich mit der angemessenen Vergleichsintervention Myomektomie wurden keine Studien eingereicht. Die eingereichten einarmigen Verlaufsbeobachtungen lieferten keine relevanten Erkenntnisse, da Unterlagen, die aussagekräftige indirekte Vergleiche ermöglicht hätten, fehlten. Daher ließ sich kein Potenzial ableiten.

Auszug aus dem Bericht E14-04:

Die eingereichten Antragsunterlagen ließen mangels vergleichender Daten nicht erkennen, dass die MRgFUS-TUF aufgrund ihrer gegenüber den Vergleichsmethoden möglicherweise geringeren Invasivität patientenrelevante Vorteile im Sinne eines Potenzials hat. Dies betraf insbesondere die Endpunkte Krankenhausaufenthaltsdauer, Rückkehr zu normalen Aktivitäten, postinterventioneller Schmerz und unerwünschte Ereignisse. Weder aus vergleichenden Studien noch aus einarmigen Verlaufsbeobachtungen ergaben sich zum Vergleich zwischen MRgFUS-TUF und UAE berichtsrelevante Daten zu dieser Gruppe von Endpunkten. Für den Vergleich zur Myomektomie wurden keine Daten eingereicht.

Die eingereichten Unterlagen deuteten stattdessen darauf hin, dass die MRgFUS-TUF im Vergleich zur UAE möglicherweise geringere Effekte bezüglich Symptomschwere, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Notwendigkeit einer Reintervention erzielt. Für einen Vergleich zur Myomektomie wurden keine Daten eingereicht. Anhand der in den vergleichenden Studien und den einarmigen Verlaufsbeobachtungen berichteten Vorher-Nachher-Unterschiede blieb unklar, ob die MRgFUS-TUF in Abgrenzung zum natürlichen Verlauf oder zu einer Placebo-Behandlung eine Wirksamkeit aufweist. Ferner blieb unklar, ob die MRgFUS-TUF eine hinreichend relevante Symptomlinderung bei zumindest einem Teil der Patientinnen erreichen kann.

Für die MRgFUS-TUF lässt sich somit auf der Basis der eingereichten Unterlagen kein Potenzial ableiten.

In Addendum E14-14 [6] wurde geprüft, ob zusätzliche Unterlagen, die der G-BA dem IQWiG übermittelte, 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. In der Gesamtschau mit den Studien aus dem Antrag auf Erprobung (siehe Tabelle 1 in E14-14 [6]) deuteten die zusätzlich

übermittelten Studien im Rahmen indirekter Vergleiche darauf hin, dass die Methode MRgFUS-TUF klinisch wirksam ist und Vorteile gegenüber den Vergleichsinterventionen bietet. Auf dieser Basis wurde ein Potenzial für die Methode MRgFUS-TUF abgeleitet.

Auszug aus dem Bericht E14-14:

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.

[...]

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.

Im Antrag auf Erprobung nannten die AS neben abgeschlossenen Studien 6 laufende Studien, wobei es sich bei 2 Studien um randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) handelt (FIRSTT-Studie [NCT00995878] [7] und SOFIA-Studie [NCT01504308] [8]; vergleiche Tabelle 1 sowie Abschnitte 2.4.1 und 2.4.2 in den Potenzialbewertungen E14-04/05 [1,2]).

3.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob bei einer systematischen Literaturrecherche über die bereits in den Potenzialbewertungen E14-04/05 sowie im Addendum E14-14 herangezogenen Studien hinaus weitere abgeschlossene Studien identifiziert werden, die die getroffene Einschätzung, dass die gegenständliche Methode Potenzial hat, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen bereits hinreichend belegen könnten. Dazu kam im Rahmen der vorliegenden Bewertung ein zweischrittiges hierarchisches Vorgehen zum Einsatz. Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien (RCTs) identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

Rechercheschritt 1

In einem ersten Schritt wurde nach relevanten RCTs sowie prospektiven vergleichenden Studien zur Prüfindervention MRgFUS-TUF gesucht (Evidenzstufen I und II).

Rechercheschritt 2

Falls auf diesen Evidenzstufen keine relevanten Studien identifiziert werden konnten, sollte in einem zweiten Schritt die Überprüfung des Potenzials auf Basis von Studien niedrigerer Evidenzstufen erfolgen: Da die Ableitung des Potenzials im Rahmen des Addendums E14-14 auf Basis von indirekten Vergleichen einarmiger Verlaufsbeobachtungen (Evidenzstufe IV) zur Prüfindervention und zu den Vergleichsinterventionen sowie zum natürlichen Verlauf erfolgt war, sollte bis hin zu dieser Evidenzstufe geprüft werden, ob neben diesen Studien weitere Studien identifiziert werden, die die im Addendum E14-14 getroffenen Einschätzungen infrage stellen. Hierzu wurden 3 verschiedene Suchstrategien angewendet, um

- Studien zur Prüfindervention (Rechercheschritt 2a)
- Studien zum natürlichen Verlauf (Rechercheschritt 2b) und
- Studien zu den Vergleichsinterventionen (Rechercheschritt 2c)

zu identifizieren.

Angesichts der bereits vorliegenden Daten wurde davon ausgegangen, dass innerhalb des Rechercheschritts 2a „Prüfindervention“ zusätzliche einarmige Verlaufsbeobachtungen dann die getroffenen Einschätzungen infrage stellen könnten, wenn diese mindestens 100 Patientinnen einschließen. Innerhalb des Rechercheschritts 2b „natürlicher Verlauf“ lag diese Patientinnenzahl bei 50.

Um die Potenzial-Einschätzung zu überprüfen, die auf Basis indirekter Vergleiche mit Daten zu den Vergleichsinterventionen getroffen wurde, wurde innerhalb des Rechercheschritts 2c „Vergleichsinterventionen“ des Weiteren für die Myomektomie und die UAE jeweils nach einer aktuellen systematischen Übersicht gesucht.

Es ergaben sich die in den folgenden Tabellen ersichtlichen Kriterien für den Einschluss von Studien beziehungsweise Publikationen in die Untersuchung.

Tabelle 1: Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien beziehungsweise Publikationen zur Prüfindervention – Rechenschritte 1 und 2a

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen mit Uterusmyomen und hinreichender Symptomatik, die medikamentös nicht oder nicht mehr ausreichend behandelbar sind, für die bisher lediglich operative beziehungsweise minimalinvasive Verfahren zur Verfügung stehen und die sich eine uteruserhaltende Therapie wünschen, unabhängig von einem möglichen Kinderwunsch
E2	Prüfindervention: MRgFUS-TUF
E3	Vergleichsintervention: Rechenschritt 1: natürlicher Verlauf oder Placebo, Myomektomie, UAE Rechenschritt 2a: keine Vergleichsintervention gefordert
E4	Patientenrelevante Endpunkte im Hinblick auf Wirksamkeit, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomschwere ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Reinterventionen sowie der Surrogatendpunkt Myomvolumen; Patientenrelevante Endpunkte im Hinblick auf Invasivität, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unerwünschte Ereignisse ▪ Krankenhausverweildauer ▪ Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten ▪ Schmerzen, insbesondere postinterventionell; Weitere patientenrelevante Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lebendgeburten
E5	Rechenschritt 1: randomisierte kontrollierte Studie oder prospektive vergleichende Kohortenstudie Rechenschritt 2a: retrospektive vergleichende Studie oder einarmige Verlaufsbeobachtung oder andere nicht vergleichende Studie mit mindestens 100 Patientinnen
E6	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
E7	Publikation nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung (E14-04/05, E14-14) berücksichtigt
E8	Vollpublikation verfügbar
MRgFUS-TUF: Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms; UAE: Uterusarterienembolisation	

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien beziehungsweise Publikationen zum natürlichen Verlauf – Rechenschritt 2b

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen mit Uterusmyomen und hinreichender Symptomatik
E2	Keine Intervention, sondern natürlicher Verlauf
E3	Patientenrelevante Endpunkte, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomschwere ▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der Surrogatendpunkt Myomvolumen
E4	Einarmige Verlaufsbeobachtung mit mindestens 50 Patientinnen
E5	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
E6	Publikation nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung (E14-04/05, E14-14) berücksichtigt
E7	Vollpublikation verfügbar

Tabelle 3: Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von systematischen Übersichten zu den Vergleichsinterventionen – Rechenschritt 2c

Einschlusskriterien	
E1	Systematische Übersicht, der Primärstudien zugrunde liegen zu Patientinnen mit Uterusmyomen und hinreichender Symptomatik
E2	Vergleichsintervention 1: Myomektomie Vergleichsintervention 2: Uterusarterienembolisation
E3	Patientenrelevante Endpunkte im Hinblick auf Invasivität, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unerwünschte Ereignisse ▪ Krankenhausverweildauer ▪ Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten ▪ Schmerzen, insbesondere postinterventionell; Weitere patientenrelevante Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lebendgeburten
E4	Systematische Übersicht, die auf dem Qualitätsindex von Oxman und Guyatt mindestens 5 von 7 möglichen Punkten erreicht [9,10]
E5	Vollpublikation verfügbar

3.3 Informationsbeschaffung

3.3.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Rechenschritt 1: Systematische Suche nach Primärstudien zur Prüfintervention in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Rechenschritt 2a: Systematische Suche nach Primärstudien zur Prüfintervention in den Datenbanken MEDLINE und Embase
- Rechenschritt 2b: Fokussierte Suche nach Primärstudien zum natürlichen Verlauf; es wurden zusätzlich zur Suche in den Datenbanken MEDLINE und Embase die „Similar Articles“-Funktion in PubMed und die „Related Records“-Funktion in Web of Sciences (berücksichtigt wurden die ersten 20 Treffer) angewendet. Darüber hinaus wurden in Web of Sciences die „Times Cited“ und die „Cited References“-Funktionen angewendet. Hierzu wurden die bereits im Addendum E14-14 herangezogenen Studien zum natürlichen Verlauf verwendet.
- Rechenschritt 2c: Gezielte Suche nach jeweils einer aktuellen systematischen Übersicht zu den Vergleichsinterventionen Myomektomie und UAE in der Datenbank Cochrane Database of Systematic Reviews

Innerhalb der Rechenschritte 1 und 2a fand darüber hinaus eine systematische Suche nach relevanten systematischen Übersichten zur Prüfintervention statt. Diese erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich für Rechenschritt 1 in Anhang A.1, für Rechenschritt 2a „Prüfintervention“ in Anhang A.2 und für Rechenschritt 2b „natürlicher Verlauf“ in Anhang A.3. In Erwartung des Auftrags fand die Suche für Rechenschritt 1 am 27.04.2015, für Rechenschritt 2a „Prüfintervention“ und 2b „natürlicher Verlauf“ am 22.05.2015 und für Rechenschritt 2c „Vergleichsintervention“ am 21.05.2015 statt.

3.3.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden nach RCTs zur MRgFUS-TUF durchsucht (Rechenschritt 1):

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang A.4. In Erwartung des Auftrags fand die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern am 24.04.2015 statt.

3.3.3 Selektion relevanter Studien beziehungsweise Publikationen

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1 für die Rechenschritte 1 und 2a, Tabelle 2 für Rechenschritt 2b sowie Tabelle 3 für Rechenschritt 2c) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wurde. Auch die Informationen aus öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

3.4 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

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

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Rechercheschritt 1

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken einschließlich des Literaturscreenings gemäß den oben genannten Kriterien für den Einschluss in Rechenschritt 1 (Suche nach RCTs und prospektiv vergleichenden Kohortenstudien zur Prüfintervention).

Nach Ausschluss von 42 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 280 zu screenenden Treffern.

248 Treffer wurden im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 32 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 29 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.1. Bei weiteren 3 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, welche im Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden (siehe Abschnitt 4.1.2).

Kein Treffer erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Einschluss in Rechenschritt 1.

Da in Rechenschritt 1 keine relevanten Studien identifiziert werden konnten, erfolgte anschließend Rechenschritt 2.

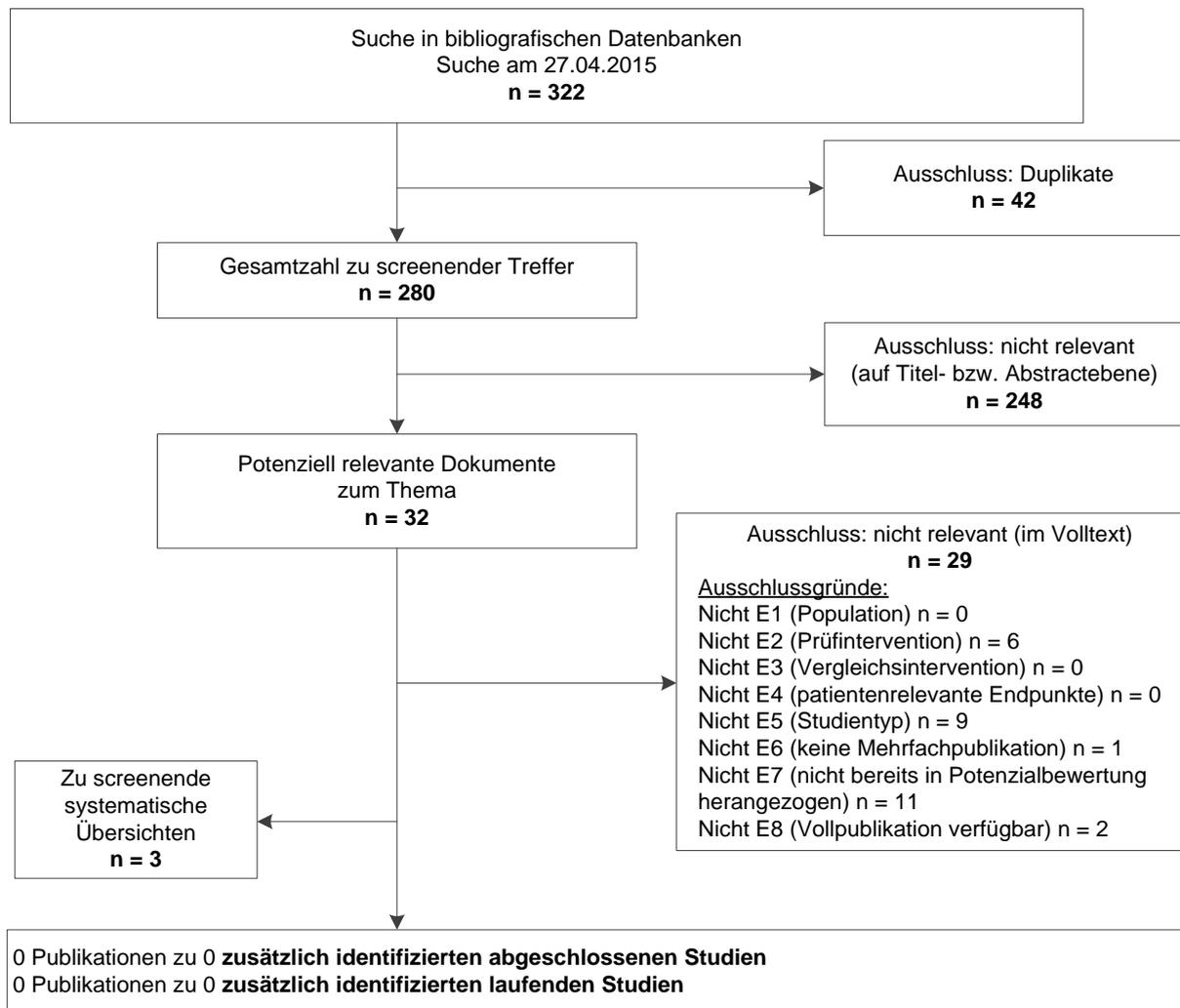


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche einschließlich des Literaturscreenings zu Rechenschritt 1 (Suche nach RCTs und prospektiv vergleichenden Kohortenstudien zur Prüfintervention)

Rechenschritt 2a „Prüfintervention“

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken einschließlich des Literaturscreenings gemäß den oben genannten Kriterien für den Einschluss in Rechenschritt 2a „Prüfintervention“ (Suche nach Studien bis einschließlich Evidenzstufe IV).

Nach Ausschluss von 67 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 824 zu screenenden Treffern.

746 Treffer wurden im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 78 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 72 aufgrund fehlender

Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.2.

Die verbliebenen 6 Publikationen erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Einschluss in Rechenschritt 2a „Prüfintervention“. 3 dieser Publikationen konnten 3 bereits in den Berichten zur Potenzialbewertung (E14-04/05 und E14-14) herangezogenen Studien zugeordnet werden. Des Weiteren konnten 3 zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert werden.

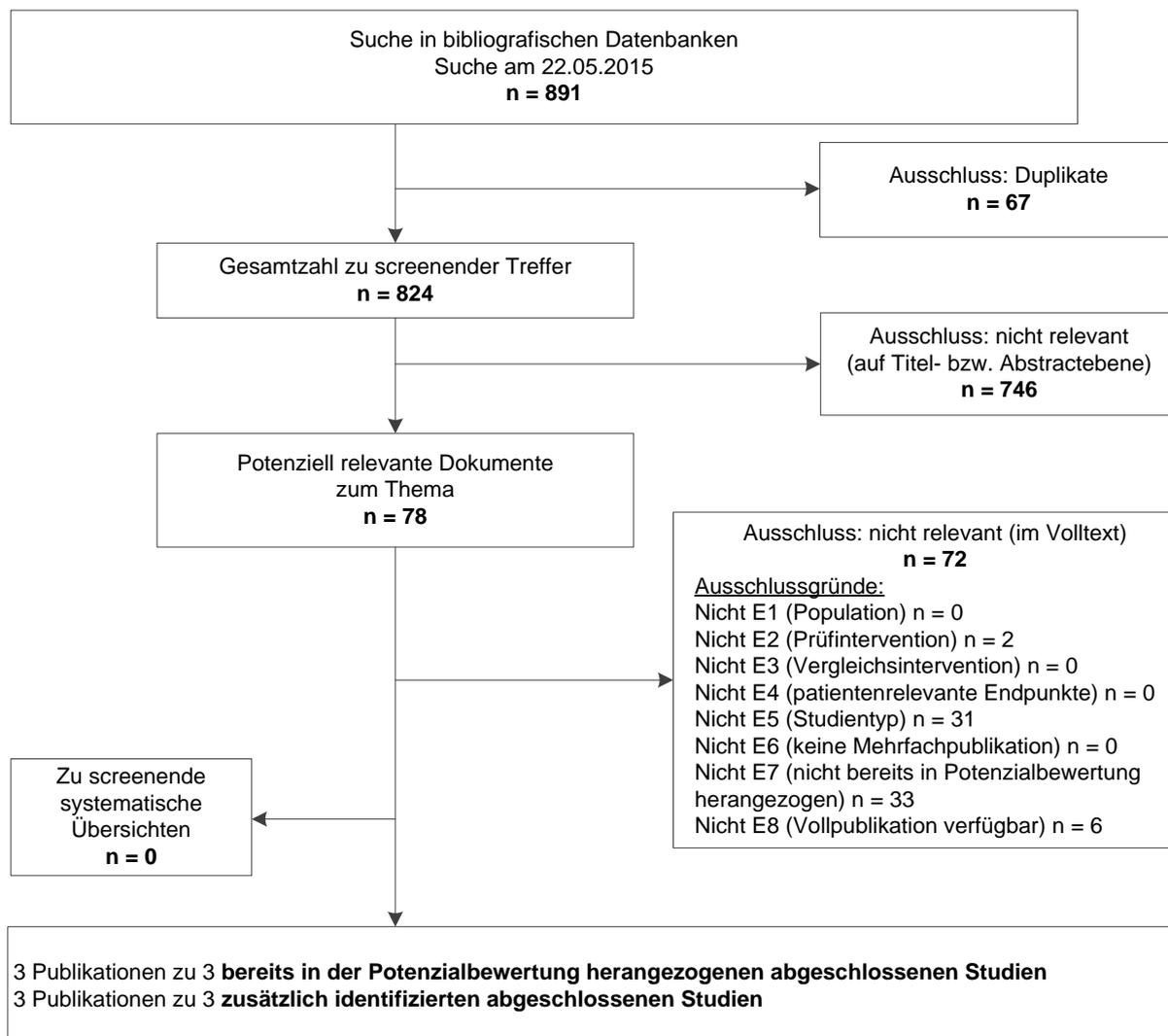


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche einschließlich des Literaturscreenings zu Rechenschritt 2a „Prüfintervention“ (Suche nach Studien bis einschließlich Evidenzstufe IV)

Rechenschritt 2b „natürlicher Verlauf“

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der fokussierten Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken einschließlich des Literaturscreenings gemäß den oben genannten Kriterien für

den Einschluss in Rechenschritt 2b „natürlicher Verlauf“ (Suche nach Studien bis einschließlich Evidenzstufe IV).

Nach Ausschluss von 95 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 243 zu screenenden Treffern.

230 Treffer wurden im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 13 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 12 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.3.

Die verbliebene Publikation zu einer zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studie erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Einschluss in Rechenschritt 2b „natürlicher Verlauf“.

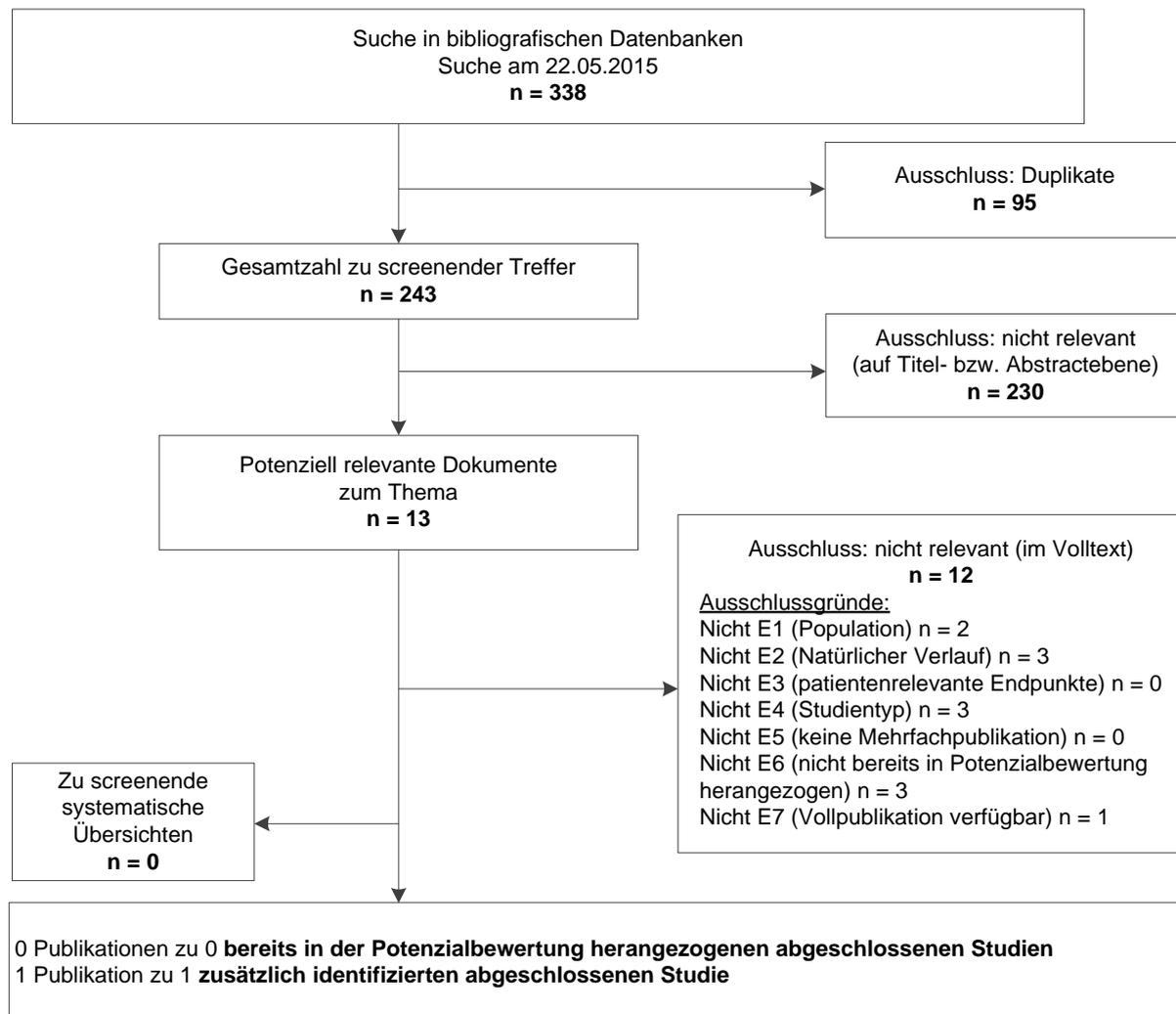


Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche einschließlich des Literaturscreenings zu Rechenschritt 2b „natürlicher Verlauf“ (Suche nach Studien bis einschließlich Evidenzstufe IV)

Rechenschritt 2c „Vergleichsinterventionen“

Mittels der gezielten Suche nach aktuellen systematischen Übersichten zu den Vergleichsinterventionen Myomektomie und UAE in der Datenbank Cochrane Database of Systematic Reviews konnte je Vergleichsintervention eine relevante systematische Übersicht identifiziert werden. Diese erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Einschluss in Rechenschritt 2c „Vergleichsinterventionen“.

4.1.2 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche (Rechenschritt 1 und 2a) wurden 3 relevante systematische Übersichten zur Prüfintervention identifiziert (siehe Abbildung 1) – die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C. Deren Sichtung ergab keine weiteren relevanten Publikationen zu bereits in den vorherigen Berichten E14-04/05 und E14-14

herangezogenen Studien und keine Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

4.1.3 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach RCTs zur MRgFUS-TUF in den in Abschnitt 3.3.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden 5 relevante Studienregistereinträge identifiziert (Rechenschritt 1). Bei allen handelte es sich um bereits in den Potenzialbewertungen E14-04/05 berücksichtigte Studienregistereinträge [7,8,11-13].

4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die durch die Recherchen im Rahmen des Addendums zusätzlich identifizierten Studien beziehungsweise Publikationen sind in Tabelle 4 dargestellt. Insgesamt wurden 9 Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche herangezogen.

Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Publikationen

Studie	Referenzen	Studientyp
Rechenschritt 1		
Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien		
Keine		
Zusätzlich identifizierte laufende Studien		
Keine		
Rechenschritt 2a „Prüfintervention“		
Publikationen zu bereits in der Potenzialbewertung (E14-04/05, E14-14) herangezogenen abgeschlossenen Studien		
Gorny 2013 und 2014 (zu Gorny 2011)	[14,15]	Einarmige Verlaufsbeobachtung
Mindjuk 2015 (zu Trumm 2013)	[16]	Einarmige Verlaufsbeobachtung
Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien		
Carrasco-Choque 2015	[17]	Einarmige Verlaufsbeobachtung
Ikink 2014	[18]	Retrospektive vergleichende Studie
Quinn 2014	[19]	Einarmige Verlaufsbeobachtung
Rechenschritt 2b „natürlicher Verlauf“		
Publikationen zu bereits in der Potenzialbewertung (E14-04/05, E14-14) herangezogenen abgeschlossenen Studien		
Keine		
Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien		
Tsuda 1998	[20]	Einarmige Verlaufsbeobachtung
Rechenschritt 2c „Vergleichsinterventionen“		
Identifizierte systematische Übersichten		
Bhave Chittawar 2014	[21]	Systematische Übersicht zu Myomektomie
Gupta 2014 ^a	[22]	Systematische Übersicht zu Uterusarterienembolisation
a: Diese systematische Übersicht war weder in den Erprobungsanträgen eingereicht noch im Rahmen der zusätzlichen Unterlagen durch den G-BA übermittelt worden. Im Addendum E14-14 war sie lediglich im Sinne einer Plausibilitätsprüfung angeführt worden.		

4.2 Überprüfung des Potenzials auf Basis randomisierter kontrollierter Studien und prospektiv vergleichender Kohortenstudien (Evidenzstufen I und II)

Die Suche nach Studien der Evidenzstufen I und II in Rechenschritt 1 ergab keine relevanten Studien.

4.3 Überprüfung des Potenzials auf Basis retrospektiver vergleichender Studien (Evidenzstufe III)

Da in Rechenschritt 1 keine Studien der Evidenzstufen I und II identifiziert werden konnten, wurde in Rechenschritt 2 die Suche auf Studien bis einschließlich Evidenzstufe IV ausgeweitet. Innerhalb dieser Suche wurden keine zusätzlichen Publikationen zu bereits in den Potenzialbewertungen E14-04/05 und im Addendum E14-14 herangezogenen abgeschlossenen retrospektiven vergleichenden Studien der Evidenzstufe III gefunden. Es konnte aber eine neue Studie der Evidenzstufe III identifiziert werden.

In der zusätzlich identifizierten, retrospektiven vergleichenden Studie **Ikink 2014** [18] wurde die Methode MRgFUS-TUF mit der UAE anhand 119 Patientinnen mit symptomatischem Uterus myomatosus verglichen. Ein Großteil der 51 Patientinnen des MRgFUS-TUF-Studienarms wurde 2013 als einarmige Verlaufsbeobachtung publiziert [23] und wurde in dieser Form bereits in den Potenzialbewertungen E14-04/05 und im Addendum E14-14 herangezogen. Die 68 Patientinnen des UAE-Studienarms wurden an einem anderen Zentrum behandelt und wären gemäß Autorenangaben theoretisch für eine MRgFUS-TUF geeignet gewesen. Aufgrund des Studiendesigns wird die Ergebnissicherheit als sehr gering bewertet.

Als relevante Endpunkte wurden Symptomschwere, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse und Reinterventionsrate berichtet. Zu den Endpunkten Symptomschwere und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden für beide Methoden Verbesserungen nach 3 Monaten verzeichnet. Ein Vergleich der Methoden bezüglich dieser Endpunkte lieferte jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der MRgFUS-TUF (jeweils $p < 0,001$). Insgesamt wurden 13 unerwünschte Ereignisse in der UAE-Gruppe berichtet, wobei die Rate der Patientinnen mit mindestens einem unerwünschten Ereignis unklar blieb. Für den Zeitraum während oder nach einer MRgFUS-TUF-Behandlung wurden keine schwerwiegenden Komplikationen oder unerwünschten Ereignisse geschildert; allerdings ist auf Basis der zur Verfügung stehenden Angaben nicht sicher auszuschließen, dass in beiden Gruppen unterschiedliche Definitionen von unerwünschten Ereignissen zugrunde gelegt wurden. Die Reinterventionsrate nach 12 Monaten war in der MRgFUS-TUF-Gruppe statistisch signifikant höher als in der UAE-Gruppe ($p = 0,002$). Trotz der Unsicherheiten aufgrund der methodischen Schwächen der Studie schlussfolgern die Autoren, dass die Daten auf eine Überlegenheit der UAE hindeuten, und merken an, dass die Daten die Ergebnisse der Studie Froeling 2013 [4] (vergleiche hierzu auch die Ausführungen in den Potenzialbewertungen E14-04/05) bestätigen.

Diese zusätzlichen Daten stützen die im Addendum E14-14 geäußerte Einschätzung, dass sich für die MRgFUS-TUF im Vergleich zur UAE neben möglichen Vorteilen aufgrund einer geringeren Invasivität (siehe Abschnitt 4.4) auch mögliche Nachteile (insbesondere im Hinblick auf die Beeinflussung von Symptomschwere und gesundheitsbezogener Lebensqualität) ergeben.

4.4 Überprüfung des Potenzials auf Basis von einarmigen Verlaufsbeobachtungen und anderen nicht vergleichenden Studien (Evidenzstufe IV)

In Rechenschritt 2 wurde neben der Suche nach Studien der Evidenzstufe III auch nach Studien der Evidenzstufe IV zur Prüfintervention sowie zum natürlichen Verlauf gesucht. Des Weiteren wurde zu den Vergleichsinterventionen UAE und Myomektomie jeweils eine systematische Übersicht herangezogen, denen im Kontext der hier betrachteten Frage (Vergleich zur MRgFUS-TUF) die Evidenzstufe IV zuzuordnen war.

Die Überprüfung der im Addendum E14-14 getroffenen Potenzialableitung erfolgte auf dieser Evidenzstufe anhand derselben 3 Fragestellungen zur klinischen Wirksamkeit, zur Invasivität und zur Fertilität. Sie werden im Folgenden getrennt berichtet.

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

Natürlicher Verlauf: Es wurde eine zusätzliche einarmige Beobachtungsstudie zum natürlichen Verlauf von Uterusmyomen identifiziert (**Tsuda 1998** [20]). Ebenso wie bei den bereits im Addendum E14-14 herangezogenen Studien zum natürlichen Verlauf lieferte auch diese Studie keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten wie gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Symptomschwere. Als für die vorliegende Bewertung relevanter Endpunkt wurde das Myomvolumen berichtet. Bei den 70 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen war in einem Zeitraum von 12 Monaten für 27 von 101 Myomen (27 %) eine Zunahme des Myomvolumens zu verzeichnen. Als Zunahme wurde dabei eine Vergrößerung des Myomvolumens um mindestens 30 % definiert. Spontanregressionen, die in der Studie offenbar als Reduktion des Myomvolumens um mindestens 30 % definiert waren, wurden in diesem Kollektiv nicht berichtet.

Prüfintervention: Da für den natürlichen Verlauf nur Daten zum Myomvolumen verfügbar waren, wurden auch aus den Studien zur Prüfintervention lediglich die Ergebnisse zum Vorher-Nachher-Vergleich des Myomvolumens nach einer MRgFUS-TUF-Behandlung betrachtet. Angaben hierzu fanden sich in der zusätzlich identifizierten einarmigen Verlaufsbeobachtung **Carrasco-Choque 2015** [17] sowie im Follow-up **Mindjuk 2015** [16] zur bereits in den Potenzialbewertungen E14-04/05 und im Addendum E14-14 herangezogenen Studie **Trumm 2013** [24]. Allerdings ließen sich die Angaben der Publikationen nicht für einen Vergleich heranziehen. Mindjuk 2015 berichtete ausschließlich die Expulsionsrate, das heißt den Anteil an Patientinnen, bei denen zum Follow-up die ursprünglich behandelten Leiomyome nicht länger im MRT nachweisbar waren. Und auch

Carrasco-Choque 2015 waren keine Angaben zur mittleren Reduktion des Myomvolumens zu entnehmen.

Insgesamt ändern die zusätzlichen Daten zum natürlichen Verlauf die Einschätzung des Addendums E14-14 hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit der Methode MRgFUS-TUF nicht.

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

Prüfintervention: Angaben zu dieser Fragestellung fanden sich in 2 zusätzlich identifizierten einarmigen Verlaufsbeobachtungen zur Behandlung mit MRgFUS-TUF (**Carrasco-Choque 2015** [17], **Quinn 2014** [19]). Des Weiteren wurden 3 Publikationen (Gorny 2013 [15], Gorny 2014 [14], Mindjuk 2015 [16]) zu bereits in den Potenzialbewertungen E14-04/05 und im Addendum E14-14 herangezogenen Studien der Evidenzstufe IV gefunden, die ebenfalls Ergebnisse hinsichtlich Invasivität der MRgFUS-TUF berichteten. Allen 5 Publikationen waren im Kontext der Fragestellung „Invasivität“ ausschließlich Daten zum patientenrelevanten Endpunkt unerwünschte Ereignisse zu entnehmen.

Vergleichsinterventionen: Für die Vergleichsintervention *UAE* wurde als systematische Übersicht der Cochrane Review **Gupta 2014** [22] herangezogen. Dieser Review wurde im Rahmen des Addendums E14-14 zusätzlich zu den vom AS vorgelegten Unterlagen im Sinne einer Plausibilitätsprüfung bereits angeführt. In diesem wurden 7 RCTs eingeschlossen, wovon 3 die UAE mit Hysterektomie und 2 die UAE mit Myomektomie verglichen. 2 weitere RCTs verglichen die UAE mit einer der beiden Behandlungsarten – abhängig von der Wahl der Patientinnen, ob sie eine untererhaltende Therapie wünschten oder nicht. Die in diesem Review berichteten und für die Fragestellung der Invasivität relevanten Endpunkte umfassten unerwünschte Ereignisse, Krankenhausverweildauer und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten.

Für die Vergleichsintervention *Myomektomie* konnte ebenfalls ein Cochrane Review identifiziert werden, dem 9 RCTs zugrunde lagen (**Bhave Chittawar 2014** [21]). In diesen wurde die laparoskopische Myomektomie mit verschiedenen Formen der offen chirurgischen Myomektomie verglichen. Als Endpunkte, die für die Fragestellung der Invasivität relevant waren, wurden Krankenhausverweildauer, unerwünschte Ereignisse und postinterventionelle Schmerzen berichtet.

Krankenhausverweildauer

Daten zur Krankenhausverweildauer wurden in den neu eingeschlossenen Studien zur Prüfintervention nicht berichtet. Damit blieb es für die MRgFUS-TUF bei mittleren Krankenhausverweildauern von 6,3 Stunden (Minimum 4,0; Maximum 8,8) bzw. 9,3 Stunden (Maximum 17,0), die 2 bereits im Addendum E14-14 herangezogenen Studien entnommen werden konnten.

Die Daten des Cochrane-Review zur UAE (Gupta 2014) wurden bereits im Addendum E14-14 aufgeführt; demzufolge lagen die mittleren Krankenhausverweildauern in insgesamt 7 Studien im Anschluss an eine UAE zwischen 31 und 101 Stunden [22].

Die mittleren Verweildauern, die im Cochrane-Review zur Myomektomie (Bhave Chittawar 2014) berichtet wurden, betragen für die laparoskopische Myomektomie in 4 Studien zwischen 38 und 76 Stunden. Für die verschiedenen Formen der offen chirurgischen Myomektomie wurden mittlere Krankenhausverweildauern von 48 bis 143 Stunden berichtet [21].

Damit ändert sich die Einschätzung des Addendums E14-14 nicht, dass die Datenlage darauf hindeutet, dass die Methode MRgFUS-TUF mit einer kürzeren Krankenhausverweildauer verbunden ist als relevante Vergleichsinterventionen.

Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten

Daten für die Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten wurden in den neu eingeschlossenen Studien zur Prüfindervention nicht berichtet. Ebenso war dieser Endpunkt nicht Bestandteil des Cochrane-Reviews zu Myomektomien (Bhave Chittawar 2014). Die Daten des Cochrane-Reviews zur UAE (Gupta 2014) fanden bereits im Addendum E14-14 Berücksichtigung, sodass zu diesem Endpunkt insgesamt keine neuen Daten vorlagen.

Damit ändert sich die Einschätzung des Addendums E14-14 nicht, dass die Datenlage darauf hindeutet, 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 wurden in den neu eingeschlossenen Studien zur Prüfindervention ebenso wie im Cochrane-Review zur UAE (Gupta 2014) nicht berichtet. Gegenüber der Datenlage im Addendum E14-14 lagen mit dem Cochrane-Review zu Myomektomien (Bhave Chittawar 2014) nun Daten zu postinterventionellen Schmerzen 24 Stunden nach einer Vergleichsbehandlung vor, gemessen mit einer visuellen Analogskala (VAS). Wenngleich in den Primärstudien des Reviews dieselbe Skala Anwendung fand wie in der im Antrag auf Erprobung eingereichten Studie Voogt 2012 [25], ließen sich die Daten nicht sinnvoll quantitativ miteinander vergleichen, insbesondere da im Cochrane-Review Angaben zum Schmerzempfinden bei Studienbeginn fehlten. Die vorhandenen Daten widersprechen jedoch den bisherigen Einschätzungen zum Potenzial der Methode MRgFUS-TUF nicht.

Damit ändert sich die Einschätzung des Addendums E14-14 nicht, dass mangels Daten, die einen Vergleich der postinterventionellen Schmerzen nach einer MRgFUS-TUF mit denen nach einer UAE oder Myomektomie ermöglichen würden, für die Bewertung eines Potenzials keine Erkenntnisse hinsichtlich dieses Endpunkts ableitbar sind.

Unerwünschte Ereignisse

Im Addendum E14-14 wurde auf Basis der dort herangezogenen Studien zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse konstatiert, dass aufgrund vermutlich deutlich unterschiedlicher Definitionen dieses Endpunkts zwischen den Studien ein sinnvoller quantitativer Vergleich mit Daten aus Studien zu den Vergleichsinterventionen nicht möglich schien. Diese Beurteilung änderte sich auf Basis der Ergebnisdarstellungen zu diesem Endpunkt innerhalb der neu identifizierten Studien nicht.

Damit ändert sich die Einschätzung des Addendums E14-14 nicht, dass mangels Daten, die einen Vergleich der unerwünschten Ereignisse nach einer MRgFUS-TUF mit denen nach einer UAE oder Myomektomie ermöglichen würden, für die Bewertung eines Potenzials keine Erkenntnisse hinsichtlich dieses Endpunkts ableitbar sind.

Insgesamt bleibt die Potenzialableitung des Addendums E14-14 bezüglich der Fragestellung der Invasivität für die MRgFUS-TUF bestehen, die insbesondere auf den vorhandenen Erkenntnissen zu den Endpunkten Krankenhausverweildauer und Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten beruht.

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

Prüfintervention: Schwangerschaften beziehungsweise Lebendgeburten nach einer MRgFUS-TUF-Behandlung wurden in der zusätzlich identifizierten Publikation **Mindjuk 2015** [16] berichtet, die der bereits in den Potenzialbewertungen E14-04/05 und im Addendum E14-14 herangezogenen Studie Trumm 2013 [24] zugeordnet werden konnte. Von 122 Patientinnen, die zu Beginn der Studie angaben, ihre Familienplanung noch nicht abgeschlossen zu haben, lagen für 99 Patientinnen Daten zu diesem Endpunkt vor. 15 dieser Patientinnen wurden im Beobachtungszeitraum nach der Behandlung schwanger und 12 (80 %) davon berichteten von Lebendgeburten ohne Komplikationen. 2 Patientinnen berichteten von andauernden Schwangerschaften und 1 von einem Spontanabort. Mit Ausnahme des Spontanaborts verliefen bis zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Publikation alle berichteten Schwangerschaften ohne schwangerschaftsbezogene Komplikationen. Eine Rate an Kaiserschnitten wurde nicht berichtet. Unklar blieb in dieser Publikation jedoch, wie viele der Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung überhaupt versucht haben, schwanger zu werden.

Vergleichsinterventionen: Für die Vergleichsintervention *UAE* wurde auch für diese Fragestellung der Cochrane-Review von **Gupta 2014** [22] herangezogen. In diesem wurden zwar 2 Studien angeführt, die Ergebnisse zur Fertilität berichteten. Für dieses Addendum lieferten sie jedoch keine neuen Erkenntnisse, da es sich bei einer der beiden Studien um die bereits im Addendum E14-14 herangezogene Studie Mara 2008 handelte und die Ergebnisse der anderen Studie nicht verwertbar waren.

Der Cochrane-Review zu *Myomektomien* (**Bhave Chittawar 2014** [21]) berichtete keine Ergebnisse zu Fertilität und Schwangerschaften mit Verweis auf einen anderen Cochrane-

Review, in dem diese Endpunkte bereits adressiert wurden (Metwally 2012 [26]). Der Review Metwally 2012 adressierte allerdings eine spezielle Teilpopulation. Es wurden ausschließlich Frauen mit Uterusmyomen eingeschlossen, die an Infertilität litten und diesbezüglich eine Behandlung anstrebten. Die Kollektive in den zur MRgFUS-TUF vorliegenden Studien hingegen waren nicht explizit auf diese Teilpopulation beschränkt, weswegen bezüglich der Endpunkte Fertilität und Lebendgeburten keine Vergleichbarkeit gegeben war und von einer Ergebnisdarstellung abgesehen wurde.

Insgesamt ändert sich die Einschätzung des Addendums E14-14 nicht, dass mangels aussagekräftiger Daten die für eine Frau mit Kinderwunsch relevante Frage unbeantwortet bleibt – nämlich wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, nach einer MRgFUS-TUF-Behandlung im Vergleich zu UAE oder Myomektomie ein Kind zur Welt zu bringen. Deswegen lässt sich aus den Daten zur Fertilität nicht ableiten, dass die MRgFUS-TUF das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative hat.

4.5 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien

Es wurden keine zusätzlichen laufenden RCTs zur MRgFUS-TUF identifiziert. Zu den aktuell laufenden Studien zum Vergleich der MRgFUS-TUF-Behandlung mit einer Sham-Behandlung (SOFIA-Studie [NCT01504308] [8]) sowie mit einer UAE-Behandlung (FIRSTT-Studie [NCT00995878] [7]), wird darüber hinaus auf die Potenzialbewertungen E14-04/05 verwiesen.

4.6 Zusammenfassung

Die systematische Suche nach Studien der Evidenzstufen I und II in Rechenschritt 1 ergab keine relevanten Studien. In Rechenschritt 2 wurde 1 zusätzliche relevante abgeschlossene Studie der Evidenzstufe III identifiziert. Zu den bereits in den Berichten zur Potenzialbewertung (E14-04/05 und E14-14) herangezogenen Studien der Evidenzstufe IV zur Prüfintervention wurden 3 zusätzliche Publikationen identifiziert. Ferner wurden 2 zusätzliche relevante abgeschlossene Studien der Evidenzstufe IV zur Prüfintervention und 1 zusätzliche relevante abgeschlossene Studie zum natürlichen Verlauf identifiziert. Für die Vergleichsinterventionen wurde jeweils eine systematische Übersicht herangezogen. Die Ergebnisse der zusätzlich identifizierten Publikationen beziehungsweise Studien führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung hinsichtlich des Potenzials.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden keine zusätzlichen laufenden randomisierten kontrollierten Studien zur MRgFUS-TUF identifiziert.

5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten weiteren abgeschlossenen Studien besitzt die Methode Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms (MRgFUS-TUF) weiterhin Potenzial. Über die bereits in den Berichten zur Potenzialbewertung (E14-04/05 und E14-14) berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern.

6 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. 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.
4. 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.
5. Fennessy FM, Kong CY, Tempany CM, Swan JS. Quality-of-life assessment of fibroid treatment options and outcomes. *Radiology* 2011; 259(3): 785-792.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Magnetresonanztomografie-gesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms: Addendum zu den Aufträgen E14-04 und E14-05; Auftrag E14-14 [unveröffentlicht]. 2015.
7. Mayo Clinic. The FIRSTT: 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: 21.05.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995878>.
8. Philips Healthcare. Sonalleve fibroid ablation pivotal clinical trial for MR-HIFU of uterine fibroids: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 23.04.2015 [Zugriff: 21.05.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01504308>.
9. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
10. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, Goldsmith CH, Hutchison BG, Milner RA et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
11. InSightec. ExAblate treatment of uterine fibroids for fertility enhancement: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 13.09.2012 [Zugriff: 21.05.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730886>.

12. InSightec. Study to evaluate the safety and effectiveness of MRgFUS compared with myomectomy for the treatment of uterine fibroids: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 26.04.2012 [Zugriff: 21.05.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328067>.
13. University of California, San Francisco. Magnetic resonance guided focused ultrasound for uterine fibroids: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.01.2014 [Zugriff: 21.05.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377519>.
14. Gorny KR, Borah BJ, Brown DL, Woodrum DA, Stewart EA, Hesley GK. Incidence of additional treatments in women treated with MR-guided focused US for symptomatic uterine fibroids: review of 138 patients with an average follow-up of 2.8 years. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25(10): 1506-1512.
15. Gorny KR, Borah BJ, Weaver AL, Brown D, Woodrum DA, Stewart EA et al. Clinical predictors of successful magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for uterine leiomyoma. *J Ther Ultrasound* 2013; 1: 15.
16. Mindjuk I, Trumm CG, Herzog P, Stahl R, Matzko M. MRI predictors of clinical success in MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) treatments of uterine fibroids: results from a single centre. *Eur Radiol* 2015; 25(5): 1317-1328.
17. Carrasco-Choque AL, Lara YF, Vivas-Bonilla I, Romero-Trejo C, Villa AR, Roldan-Valadez E. Perfusion volume correlates, percentage of involution, and clinical efficacy at diverse follow-up survey times after MR-guided focused ultrasound surgery in uterine fibroids: first report in a Mexican mestizo population. *Eur Radiol* 27.03.2015 [Epub ahead of print].
18. Ikin ME, Nijenhuis RJ, Verkooijen HM, Voogt MJ, Reuwer PJHM, Smeets AJ et al. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound versus uterine artery embolisation for treatment of symptomatic uterine fibroids: comparison of symptom improvement and reintervention rates. *Eur Radiol* 2014; 24(10): 2649-2657.
19. Quinn SD, Vedelago J, Gedroyc W, Regan L. Safety and five-year re-intervention following magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 182: 247-251.
20. Tsuda H, Kawabata M, Nakamoto O, Yamamoto K. Clinical predictors in the natural history of uterine leiomyoma: preliminary study. *J Ultrasound Med* 1998; 17(1): 17-20.
21. Bhave Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (10): CD004638.
22. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (12): CD005073.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Metwally M, Cheong YC, Horne AW. Surgical treatment of fibroids for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (11): CD003857.
27. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
28. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.
29. Study design search filters: Embase cohort and case-control strategy [online]. In: *Clinical Evidence*. 20.09.2012 [Zugriff: 27.05.2015]. URL: <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html>.

Anhang A – Suchstrategien**A.1 – Suche in bibliografischen Datenbanken (Rechercheschritt 1)****1. Embase*****Suchoberfläche: Ovid***

- Embase 1974 to 2015 April 24

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [27] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [27] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	uterus myoma/
2	leiomyoma/
3	(uterine* adj1 (fibroid* or myoma*)).ti,ab.
4	leiomyoma*.ti,ab.
5	or/1-4
6	nuclear magnetic resonance imaging/
7	exp ultrasound therapy/
8	(focus* adj3 ultrasound*).ti,ab.
9	(mrgfus* or hifu*).ti,ab.
10	or/6-9
11	5 and 10
12	(random* or double-blind*).tw.
13	placebo*.mp.
14	or/12-13
15	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
16	or/14-15
17	11 and 16
18	17 not medline*.cr.

2. MEDLINE***Suchoberfläche: Ovid***

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to April Week 3 2015
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations April 24, 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update April 24, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [27] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- RCT: Lefebvre [28] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Uterine Neoplasms/
2	exp Leiomyoma/
3	(uterine* adj1 (fibroid* or myoma*)).ti,ab.
4	leiomyoma*.ti,ab.
5	or/1-4
6	exp Ultrasonic Therapy/
7	Ultrasonography, Interventional/
8	Magnetic Resonance Imaging, Interventional/
9	(focus* adj3 ultrasound*).ti,ab.
10	(mrgfus* or hifu*).ti,ab.
11	or/6-10
12	5 and 11
13	randomized controlled trial.pt.
14	controlled clinical trial.pt.
15	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
16	drug therapy.fs.
17	or/13-16
18	exp animals/ not humans.sh.
19	17 not 18
20	12 and 19
21	meta analysis*.mp,pt.
22	search*.tw.
23	review.pt.
24	or/21-23
25	12 and 24
26	20 or 25

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (uterine* [TIAB] AND (fibroid* [TIAB] OR myoma*[TIAB]))
#2	Search leiomyoma*[TIAB]
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search (focus*[TIAB] AND ultrasound*[TIAB])
#5	Search (mrgfus*[TIAB] OR hifu[TIAB])
#6	Search (#4 OR #5)
#7	Search (#3 AND #6)
#8	Search (#7 NOT medline[SB])
#9	Search (clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB] OR placebo[TIAB] OR trial[TI])
#10	Search (search[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR MEDLINE[TIAB] OR systematic review[TIAB])
#11	Search (#9 OR #10)
#12	Search (#8 AND #11)

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 4 of 12, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 3 of 12, March 2015
- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 1 of 4, January 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 1 of 4, January 2015

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Uterine Neoplasms] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Leiomyoma] explode all trees
#3	uterine* near/1 (fibroid* or myoma*):ti,ab
#4	leiomyoma*:ti,ab
#5	#1 or #2 or #3 or #4

#6	MeSH descriptor: [Ultrasonic Therapy] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Ultrasonography, Interventional] this term only
#8	MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging, Interventional] this term only
#9	(focus* near/3 ultrasound*):ti,ab
#10	(mrgfus* or hifu*):ti,ab
#11	#6 or #7 or #8 or #9 or #10
#12	#5 and #11 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
#13	uterine* near/1 (fibroid* or myoma*)
#14	leiomyoma*
#15	#1 or #2 or #13 or #14
#16	focus* near/3 ultrasound*
#17	mrgfus* or hifu*
#18	#6 or #7 or #8 or #16 or #17
#19	#15 and #18 in Other Reviews and Technology Assessments

A.2 – Suche in bibliografischen Datenbanken (Rechercheschritt 2a „Prüfintervention“)

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2015 May 20

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [27] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [27] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- Study design search filters: Embase cohort, case-control, and case series strategy [29]

#	Searches
1	uterus myoma/
2	leiomyoma/
3	(uterine* adj1 (fibroid* or myoma*)):ti,ab.
4	leiomyoma*.ti,ab.
5	or/1-4
6	nuclear magnetic resonance imaging/
7	exp ultrasound therapy/
8	(focus* adj3 ultrasound*):ti,ab.
9	(mrgfus* or hifu*):ti,ab.

10	or/6-9
11	5 and 10
12	(random* or double-blind*).tw.
13	placebo*.mp.
14	or/12-13
15	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
16	or/14-15
17	11 and 16
18	17 not medline*.cr.
19	exp cohort analysis/
20	exp longitudinal study/
21	exp prospective study/
22	exp follow up/
23	cohort*.tw.
24	exp case control study/
25	(case* and control*).tw.
26	exp case study/
27	(case* and series).tw.
28	or/19-27
29	11 and 28
30	29 not 17
31	30 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 3 2015
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 21, 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 21, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [27] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- RCT: Lefebvre [28] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Uterine Neoplasms/
2	exp Leiomyoma/
3	(uterine* adj1 (fibroid* or myoma*)).ti,ab.
4	leiomyoma*.ti,ab.
5	or/1-4
6	exp Ultrasonic Therapy/
7	Ultrasonography, Interventional/
8	Magnetic Resonance Imaging, Interventional/
9	(focus* adj3 ultrasound*).ti,ab.
10	(mrgfus* or hifu*).ti,ab.
11	or/6-10
12	5 and 11
13	randomized controlled trial.pt.
14	controlled clinical trial.pt.
15	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
16	drug therapy.fs.
17	or/13-16
18	exp animals/ not humans.sh.
19	17 not 18
20	12 and 19
21	meta analysis*.mp,pt.
22	search*.tw.
23	review.pt.
24	or/21-23
25	12 and 24
26	20 or 25
27	12 not 26

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (uterine* [TIAB] AND (fibroid* [TIAB] OR myoma*[TIAB]))
#2	Search leiomyoma*[TIAB]
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search (focus*[TIAB] AND ultrasound*[TIAB])
#5	Search (mrgfus*[TIAB] OR hifu[TIAB])
#6	Search (#4 OR #5)
#7	Search (#3 AND #6)
#8	Search (#7 NOT medline[SB])
#9	Search (clinical trial*[TIAB] OR random*[TIAB] OR placebo[TIAB] OR trial[TI])
#10	Search (search[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR MEDLINE[TIAB] OR systematic review[TIAB])
#11	Search (#9 OR #10)
#12	Search (#8 AND #11)
#13	Search (#8 NOT #12)

A.3 – Suche in bibliografischen Datenbanken (Rechercheschritt 2b „natürlicher Verlauf“)

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2015 May 20

#	Searches
1	(uterine* adj1 (fibroid* or myoma*)).ti,ab.
2	leiomyoma*.ti,ab.
3	or/1-2
4	natural history.mp.
5	3 and 4
6	5 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 21, 2015
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 3 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 21, 2015

#	Searches
1	(uterine* adj1 (fibroid* or myoma*)).ti,ab.
2	leiomyoma*.ti,ab.
3	or/1-2
4	natural history.mp.
5	3 and 4

3. PubMed (inklusive „Similar Articles“)

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (uterine* [TIAB] AND (fibroid* [TIAB] OR myoma*[TIAB]))
#2	Search leiomyoma*[TIAB]
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search natural history
#5	Search (#3 AND #4)
#6	Search (#5 not medline[sb])
#7	Search 24741122[pmid]
#8	Similar articles for PubMed (Select 24741122)
#9	Select 19 document(s)
#10	Search 20069541[pmid]
#11	Similar articles for PubMed (Select 20069541)
#12	Select 19 document(s)
#13	Search 19047643[pmid]
#14	Similar articles for PubMed (Select 19047643)
#15	Select 19 document(s)
#16	Search (#6 OR #7 OR #9 OR #10 OR #12 OR #13 OR #15)

4. Web of Sciences**Suchoberfläche: Thomson Reuters**

- 1900 bis 2015

# 3	TITLE: (The natural history of fibroids) AND AUTHOR: (mavrellos*)
<i>6 Times Cited</i>	
<i>13 Cited References</i>	
<i>View Related Records: 1169, davon die ersten 20</i>	
# 2	TITLE: (Natural size development of myomata) AND AUTHOR: (david*)
<i>0 Times Cited</i>	
<i>18 Cited References</i>	
<i>View Related Records: 520, davon die ersten 20</i>	
# 1	TITLE: (Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women) AND AUTHOR: (peddada)
<i>78 Times Cited</i>	
<i>29 Cited References</i>	
<i>View Related Records: 520, davon die ersten 20</i>	

Folgende bereits im Addendum E14-14 herangezogene Studien wurden für die „Similar Articles“ in PubMed und für „Times cited“, „Cited References“ und „Related Records“ in Web of Sciences verwendet:

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.

Mavrellos 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.

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.

A.4 – Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
focus AND ultrasound AND leiomyoma

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
magnetic AND ultrasound AND uterine OR exablate AND uterine OR mrgfus AND uterine OR hifu AND uterine

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen

B.1 – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (Rechercheschritt 1)

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Jiang N, Xie B, Zhang X, He M, Li K, Bai J et al. Enhancing ablation effects of a microbubble-enhancing contrast agent ('SonoVue') in the treatment of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: a randomized controlled trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37(5): 1321-1328.
2. Meng X, He G, Zhang J, Han Z, Yu M, Zhang M et al. A comparative study of fibroid ablation rates using radio frequency or high-intensity focused ultrasound. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33(4): 794-799.
3. Tropeano G, Amoroso S, Scambia G. Non-surgical management of uterine fibroids. *Hum Reprod Update* 2008; 14(3): 259-274.
4. 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.
5. Wang X, Qin J, Wang L, Chen J, Chen W, Tang L. Effect of high-intensity focused ultrasound on sexual function in the treatment of uterine fibroids: comparison to conventional myomectomy. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288(4): 851-858.
6. Yang Z, Zhang Y, Zhang R, Zhang H, Ma J, Chen J et al. A case-control study of high-intensity focused ultrasound combined with sonographically guided intratumoral ethanol injection in the treatment of uterine fibroids. *J Ultrasound Med* 2014; 33(4): 657-665.

Nicht E5 – Studientyp

1. Boosz AS, Reimer P, Matzko M, Romer T, Muller A. The conservative and interventional treatment of fibroids. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(51-52): 877-883.
2. Jacoby AF. New and emerging treatments for uterine leiomyomas. *Advanced Studies in Medicine* 2006; 6(6): 260-266.
3. Machtinger R, Fennessy FM, Stewart EA, Missmer SA, Correia KF, Tempany CM. MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) is effective for the distinct pattern of uterine fibroids seen in African-American women: data from phase III/IV, non-randomized, multicenter clinical trials. *J Ther Ultrasound* 2013; 1: 23.
4. Machtinger R, Inbar Y, Cohen-Eylon S, Admon D, Alagem-Mizrachi A, Rabinovici J. MR-guided focus ultrasound (MRgFUS) for symptomatic uterine fibroids: predictors of treatment success. *Hum Reprod* 2012; 27(12): 3425-3431.
5. Mahmoud MZ, Alkhorayef M, Alzimami KS, Aljuhani MS, Sulieman A. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in uterine fibroid treatment: review study. *Pol J Radiol* 2014; 79: 384-390.

6. Ouldamer L, Marret H. Therapeutic alternatives of uterine fibroids except medicinal treatment and embolization [Französisch]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2011; 40(8): 928-936.
7. Parker WH. Uterine myomas: management. *Fertil Steril* 2007; 88(2): 255-271.
8. So MJ, Fennessy FM, Zou KH, McDannold N, Hynynen K, Jolesz FA et al. Does the phase of menstrual cycle affect MR-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas? *Eur J Radiol* 2006; 59(2): 203-207.
9. Stovall DW. Alternatives to hysterectomy: focus on global endometrial ablation, uterine fibroid embolization, and magnetic resonance-guided focused ultrasound. *Menopause* 2011; 18(4): 437-444.

Nicht E6 – Keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen

1. Lethaby AE, Vollenhoven BJ. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ Clin Evid* 2007: pii 0814.

Nicht E7 – Publikation nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung (E14-04/05, E14-14) herangezogen

1. Bouwsma EVA, 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.
2. 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.
3. 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.
4. Ikin 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.
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CMC, 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.
10. Taran FA, Tempany CMC, 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.
11. 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.

Nicht E8 – Vollpublikation verfügbar

1. Hayes. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) therapy (ExAblate; InSightec Ltd.) for ablation of uterine fibroids. Lansdale: Hayes; 2014.
2. Kohi MP, Coakley F, Jacoby A, Rieke V, Westphalen AC, Taylor AG et al. A pilot randomized placebo-controlled trial of MR guided focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25(3): S68.

B.2 – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (Rechercheschritt 2a „Prüfintervention“)

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Mahmoud MZ, Alkhorayef M, Alzimami KS, Aljuhani MS, Sulieman A. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in uterine fibroid treatment: review study. *Polish Journal of Radiology* 2014; 79(1): 384-390.
2. Pessarrodona A, Isern J, Rodriguez J, Vallejo E, Cassado J. Treatment of uterine fibroids using high-intensity ultrasound [Spanisch]. *Med Clin (Barc)* 2013; 141(Suppl 1): 22-29.

Nicht E5 – Studientyp

1. Beck A, David M, Kroncke T. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for treatment of myomas: results of the first radiology-gynaecology experts meeting. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 74(5): 430-432.
2. Bohlmann MK, Hoellen F, Hunold P, David M. High-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids: potential impact on fertility and pregnancy outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2014; 74(2): 139-145.
3. Ciolina F, Boni F, Zaccagna F, Cavallo Marincola B, Noce V, Anzidei M et al. Noninvasive treatment of symptomatic leiomyomas: initial experience using magnetic resonance-guided focused ultrasound technology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36(Suppl 3): S304.
4. Fan R, Zhu L, Gong XM, Xue HD, Shi HF, Jin ZY et al. Prospective study on magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for symptomatic uterine fibroid: short-term follow up [Chinesisch]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2013; 48(3): 183-187.
5. Han NR, Ong CL. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) of uterine fibroids in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2014; 43(11): 550-558.
6. Himabindu Y, Sriharibabu M, Nyapathy V, Mishra A. Early evaluation of magnetic resonance imaging guided focused ultrasound sonication in the treatment of uterine fibroids. *Indian J Med Res* 2014; 139(2): 267-272.
7. Ikink ME, Voogt MJ, Van den Bosch MA, Nijenhuis RJ, Keserci B, Kim YS et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging using different b-value combinations for the evaluation of treatment results after volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids. *Eur Radiol* 2014; 24(9): 2118-2127.
8. Jacobs MA, Gultekin DH, Kim HS. Comparison between diffusion-weighted imaging, T2-weighted, and postcontrast T1-weighted imaging after MR-guided, high intensity, focused ultrasound treatment of uterine leiomyomata: preliminary results. *Med Phys* 2010; 37(9): 4768-4776.

9. Kim YS, Kim BG, Rhim H, Bae DS, Lee JW, Kim TJ et al. Uterine fibroids: semiquantitative perfusion MR imaging parameters associated with the intraprocedural and immediate postprocedural treatment efficiencies of MR imaging-guided high-intensity focused ultrasound ablation. *Radiology* 2014; 273(2): 462-471.
10. Kim YS, Trillaud H, Rhim H, Lim HK, Mali W, Voogt M et al. MR thermometry analysis of sonication accuracy and safety margin of volumetric MR imaging-guided high-intensity focused ultrasound ablation of symptomatic uterine fibroids. *Radiology* 2012; 265(2): 627-637.
11. Klepac Pulanic T, Venkatesan A, Segars J, Partanen A, Merino M, Stratton P. Pilot study of MR-guided high intensity focused ultrasound (MRgHIFU) ablation of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2010; 94(4): S222.
12. Lenard ZM, McDannold NJ, Fennessy FM, Stewart EA, Jolesz FA, Hynynen K et al. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery; imaging predictors of success. *Radiology* 2008; 249(1): 187-194.
13. Liang SN, Su HY, Zhao Y, Sun WG, Wu WY, Lu T et al. MRI-guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids: evaluation of one-year outcome [Chinesisch]. *Journal of Interventional Radiology* 2013; 22(3): 206-210.
14. MacHtinger R, Inbar Y, Cohen-Eylon S, Admon D, Alagem-Mizrachi A, Rabinovici J. MR-guided focus ultrasound (MRgFUS) for symptomatic uterine fibroids: predictors of treatment success. *Hum Reprod* 2012; 27(12): 3425-3431.
15. Marret H, Bleuzen A, Guerin A, Lauvin-Gaillard MA, Herbreteau D, Patat F et al. French first results using magnetic resonance-guided focused ultrasound for myoma treatment [Französisch]. *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39(1): 12-20.
16. McClure TD, Chow DS, Lu DS, Raman S. Magnetic resonance guided focused ultrasound ablation of symptomatic uterine fibroid: short-term outcomes analysis. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21(2 Suppl 1): S22.
17. McDannold N, Tempany CM, Fennessy FM, So MJ, Rybicki FJ, Stewart EA et al. Uterine leiomyomas: MR imaging-based thermometry and thermal dosimetry during focused ultrasound thermal ablation. *Radiology* 2006; 240(1): 263-272.
18. Morita Y, Takeuchi S, Hikida H, Ohashi H, Ito N. Decreasing margins to the uterine serosa as a method for increasing the volume of fibroids ablated with magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146(1): 92-95.
19. Park H, Yoon SW, Kim KA, Jung Kim D, Jung SG. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment of pedunculated subserosal uterine fibroids: a preliminary report. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23(12): 1589-1593.

20. Park H, Yoon SW, Sokolov A. Scaled signal intensity of uterine fibroids based on T2-weighted MR images: a potential objective method to determine the suitability for magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids. *Eur Radiol* 09.05.2015 [Epub ahead of print].
21. Quinn SD, Regan L, Gedroyc W. Demographics and outcomes of women undergoing MR-guided focused ultrasound treatment of their uterine fibroids. *Reprod Sci* 2011; 18(3): 98A.
22. Quinn SD, Vedelago J, Regan L, Gedroyc WM. Safety and treatment volumes achieved following new developments of the magnetic resonance-guided focused ultrasound system in the treatment of uterine fibroids: a cohort study. *J Ther Ultrasound* 2013; 1: 20.
23. Rabinovici J, Inbar Y, Revel A, Zalel Y, Gomori JM, Itzchak Y et al. Clinical improvement and shrinkage of uterine fibroids after thermal ablation by magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30(5): 771-777.
24. Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WG. Gonadotrophin-releasing hormone and magnetic-resonance-guided ultrasound surgery for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2006; 108(1): 49-54.
25. So MJ, Fennessy FM, Zou KH, McDannold N, Hynynen K, Jolesz FA et al. Does the phase of menstrual cycle affect MR-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas? *Eur J Radiol* 2006; 59(2): 203-207.
26. Stewart EA, Gedroyc WM, Tempany CM, Quade BJ, Inbar Y, Ehrenstein T et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(1): 48-54.
27. Tan N, McClure T, Johnson M, Tarnay C, Lu D, Raman S. MR-guided focused ultrasound ablation of symptomatic uterine fibroid: outcomes analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198(5 Suppl 1): Abstract 173.
28. Xu Y, Chen WZ. Complete ablation of uterine fibroids by MR-guided high intensity focused ultrasound: feasibility, safety and long-term outcome. *Journal of Interventional Radiology* 2015; 23(11): 959-968.
29. Yoon SW. Mitigation of abdominal scars during magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of uterine fibroids, using an energy-blocking scar patch. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18(6 Suppl 1): S63.
30. Yoon SW, Seong SJ, Jung SG, Lee SY, Jun HS, Lee JT. Mitigation of abdominal scars during MR-guided focused ultrasound treatment of uterine leiomyomas with the use of an energy-blocking scar patch. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22(12): 1747-1750.
31. Zaher S, Gedroyc W, Lyons D, Regan L. A novel method to aid in the visualisation and treatment of uterine fibroids with MRgFUS in patients with abdominal scars. *Eur J Radiol* 2010; 76(2): 269-273.

Nicht E7 – Publikation nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung (E14-04/05, E14-14) herangezogen

1. Beck A, David M, Kroncke T. Magnetresonanz-geführter fokussierter Ultraschall zur Myombehandlung: Ergebnisse des ersten radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens. *Rofo* 2013; 185(5): 464-466.
2. 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.
3. 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.
4. Fennessy FM, Kong CY, Tempany CM, Swan JS. Quality-of-life assessment of fibroid treatment options and outcomes. *Radiology* 2011; 259(3): 785-792.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.e1-184.e6.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Kamp JE, 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. LeBlang SD, Hoctor K, Steinberg FL. Leiomyoma shrinkage after MRI-guided focused ultrasound treatment: report of 80 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194(1): 274-280.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.

25. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007; 87(4): 725-736.
26. 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.
27. Ruhnke H, Eckey T, Bohlmann MK, Beldoch MP, Neumann A, Agic A et al. MR-gesteuerte HIFU-Behandlung symptomatischer Uterusmyome mit neuartiger „Feedback“-regulierter volumetrischer Ablation: Effektivität und klinische Praxis. *Rofo* 2013; 185(10): 983-991.
28. 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.
29. Taran FA, Tempany CMC, 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.
30. 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.
31. Voogt MJ, Trillaud H, Kim YS, Mali WP, Barkhausen J, Bartels LW et al. Volumetric feedback ablation of uterine fibroids using magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound therapy. *Eur Radiol* 2012; 22(2): 411-417.
32. 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.
33. 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.

Nicht E8 – Vollpublikation verfügbar

1. Froling V, Meckelburg K, Scheurig-Muenkler C, Schreiter NF, Maurer MH, Hamm B et al. Comparing outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery and uterine artery embolization for uterine fibroids-short-term and mid-term results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35(Suppl 1): S188.
2. Johnson LNC, Leong ML, Miller MJ, Behera MA. A prospective case-matched cohort analysis of magnetic resonance-guided focused ultrasound versus uterine artery embolization for treatment of symptomatic uterine fibroids. *Fertil Steril* 2009; 92(3 Suppl 1): S127.
3. Moss JG. REST study results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29(Suppl 1): 94-95.

4. Quinn SD, John V, Murrey C, Gedroyc WM, Regan LA. Safety profile and patient experience following magnetic guided focused ultrasound in the treatment of uterine fibroids. *Reprod Sci* 2012; 19(Suppl 3): 161A.
5. Quinn SD, Vedalago J, Hamady M, Gedroyc W, Regan L. Pain-response and cytokine production following uterine artery embolisation and magnetic resonance guided focused ultrasound treatment for uterine fibroids. *BJOG* 2013; 120(Suppl 1): 360.
6. West JK, Park A, Stone J, Rea K, Cage DL, Saad WE et al. Evaluation of the safety and short-term clinical outcomes in the treatment of uterine fibroids with MR-guided focused ultrasound. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24(4): S165-S166.

B.3 – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (Rechercheschritt 2b „natürlicher Verlauf“)

Nicht E1 – Studienpopulation

1. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002; 100(1): 3-7.
2. Strobelt N, Ghidini A, Cavallone M, Pensabene I, Ceruti P, Vergani P. Natural history of uterine leiomyomas in pregnancy. *J Ultrasound Med* 1994; 13(5): 399-401.

Nicht E2 – Natürlicher Verlauf

1. Davis BJ, Haneke KE, Miner K, Kowalik A, Barrett JC, Peddada S et al. The fibroid growth study: determinants of therapeutic intervention. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18(5): 725-732.
2. Learman LA, Kuppermann M, Gates E, Gregorich SE, Lewis J, Washington AE. Predictors of hysterectomy in women with common pelvic problems: a uterine survival analysis. *J Am Coll Surg* 2007; 204(4): 633-641.
3. Singh SS, Belland L. Contemporary management of uterine fibroids: focus on emerging medical treatments. *Curr Med Res Opin* 2015; 31(1): 1-12.

Nicht E4 – Studientyp

1. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19(2): 152-171.
2. Baird DD, Garrett TA, Laughlin SK, Davis B, Semelka RC, Peddada SD. Short-term change in growth of uterine leiomyoma: tumor growth spurts. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 242-246.
3. Ryan GL, Syrop CH, Van Voorhis BJ. Role, epidemiology, and natural history of benign uterine mass lesions. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(2): 312-324.

Nicht E6 – Publikation nicht bereits im Rahmen der Potenzialbewertung (E14-04/05, E14-14) herangezogen

1. 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.
2. Mavrellos 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.
3. 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.

Nicht E7 – Vollpublikation verfügbar

1. Abdelraheem MS, Al-Hendy A. Natural history of uterine fibroids in black and white women over a 2 years' period. *Reprod Sci* 2011; 18(3): 93A.

Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Clark NA, Mumford SL, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26(3): 151-161.
2. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ Clin Evid* 2011; 2011: pii: 0814.
3. Pron G. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MRgHIFU) treatment of symptomatic uterine fibroids: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2015; 15(4): 1-86.