

IQWiG-Berichte – Nr. 510

**Sonografiegesteuerte  
hochfokussierte  
Ultraschalltherapie beim  
Leiomyom des Uterus  
Addendum zum Auftrag H16-02B**

**Addendum**

Auftrag: H17-01  
Version: 1.0  
Stand: 15.05.2017

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie beim Leiomyom des Uterus –  
Addendum zum Auftrag H16-02B

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

17.03.2017

**Interne Auftragsnummer:**

H17-01

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Julia Kreis
- Sebastian Grümer
- Charlotte Guddat
- Elke Hausner
- Stefan Sauerland

**Schlagwörter:** Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Leiomyom, Potenzialbewertung, Nutzenbewertung

**Keywords:** High-Intensity Focused Ultrasound Ablation, Leiomyoma, Assessment of Potential, Benefit Assessment

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Kurzfassung</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>2</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>3</b>
<b>3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>3</b>
<b>3.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>4</b>
3.2.1 Bibliografische Recherche.....	4
3.2.2 Systematische Übersichten.....	5
3.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister .....	5
3.2.4 Selektion relevanter Studien beziehungsweise Publikationen .....	5
<b>3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>5</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>6</b>
4.1.1 Bibliografische Recherche.....	6
4.1.2 Systematische Übersichten.....	7
4.1.3 Öffentlich zugängliche Studienregister .....	7
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	7
<b>4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der § 137h-Bewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien</b> .....	<b>8</b>
<b>4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien</b> .....	<b>8</b>
<b>4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien</b> .....	<b>9</b>
<b>4.5 Zusammenfassung</b> .....	<b>9</b>
<b>5 Fazit</b> .....	<b>10</b>
<b>6 Literatur</b> .....	<b>11</b>
<b>Anhang A – Suchstrategien</b> .....	<b>13</b>
A.1 – Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken .....	13
A.2 – Suche in Studienregistern .....	16
<b>Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen</b> .....	<b>17</b>
<b>Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten</b> .....	<b>19</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Im Rahmen der § 137h-Bewertung herangezogene abgeschlossene Studien .....	3
Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien beziehungsweise Dokumenten .....	4
Tabelle 3: In Studienregistern zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente .....	7
Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente.....	8

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche einschließlich des Literaturscreenings .....	6

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aK	anfragendes Krankenhaus
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UAE	Uterusarterienembolisation
USgHIFU	ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall

## **Kurzfassung**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 17.03.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Auftrag H16-02B mit einer systematischen Überprüfung des Bewertungsergebnisses gemäß § 137h SGB V der Methode ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschalls (USgHIFU) zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus beauftragt.

## **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war gemäß Beauftragung durch den G-BA, für den USgHIFU zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus festzustellen, ob neben den bereits in der § 137h-Bewertung H16-02B herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien beziehungsweise Dokumente zu relevanten Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet oder der Nutzen bereits als hinreichend belegt angesehen werden kann gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der § 137h-Bewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

## **Methoden**

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sowie eindeutig prospektiv geplante Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen, in denen eine mögliche Strukturungleichheit der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung berücksichtigt wurde, beziehungsweise dazu identifizierte Dokumente eingeschlossen, die den USgHIFU im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Bewertung gemäß § 137h herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärstudien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 03.02.2017 statt. Darüber hinaus wurden systematische Übersichten sowie öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht. Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewern unabhängig voneinander.

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

## **Ergebnisse**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde 1 zusätzliche abgeschlossene randomisierte kontrollierte Studie identifiziert, für die allerdings keine Ergebnisse vorlagen.

Darüber hinaus wurde 1 zusätzliche laufende randomisierte kontrollierte Studie identifiziert. Damit ändert sich die Einschätzung nicht, dass der USgHIFU bei Patientinnen mit Leiomyomen des Uterus das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist, der Nutzen aber nicht als hinreichend belegt gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V gelten kann.

### ***Fazit***

Nach systematischer Überprüfung besitzt der USgHIFU bei Leiomyomen des Uterus weiterhin Potenzial und sein Nutzen ist nicht als hinreichend belegt anzusehen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V. Über die bereits in der § 137h-Bewertung H16-02B berücksichtigten Studien hinaus wurde 1 zusätzliche abgeschlossene Studie gefunden, für die allerdings keine Ergebnisse vorlagen, sowie 1 zusätzliche laufende Studie identifiziert, für die derzeit nicht abschließend beurteilbar ist, ob und in welchem Zeitraum sie relevante Erkenntnisse zu dieser Fragestellung liefern wird.

## **1 Hintergrund**

Am 16.03.2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen einer Beschlussfassung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V zur Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse festgestellt, dass der Nutzen des ultraschallgesteuerten hochintensiven fokussierten Ultraschalls (USgHIFU) zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet [1,2].

Dieser Beschlussfassung lag der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Auftrag H16-02B (Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie beim Leiomyom des Uterus – Bewertung gemäß § 137h) zugrunde [3]. Dieser basierte allein auf den im Rahmen der Bewertung nach § 137h Absatz 1 SGB V übermittelten Informationen.

Am 17.03.2017 hat der G-BA das IQWiG zum Auftrag H16-02B mit einer systematischen Überprüfung des Bewertungsergebnisses gemäß § 137h SGB V beauftragt.

## 2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war gemäß Beauftragung durch den G-BA, für den USgHIFU zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus festzustellen, ob neben den bereits in der § 137h-Bewertung H16-02B herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien beziehungsweise Dokumente zu relevanten Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet oder der Nutzen bereits als hinreichend belegt angesehen werden kann gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der § 137h-Bewertung berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

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

### 3 Methoden

#### 3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Die § 137h-Bewertung H16-02B erfolgte auf Basis der nach § 137h Absatz 1 SGB V übermittelten Informationen. Die im Rahmen der § 137h-Bewertung herangezogenen Studien (vgl. [3]) sind in Tabelle 1 dargestellt. Auf dieser Grundlage wurde im Bericht für den USgHIFU im Vergleich zur offen-chirurgischen wie auch laparoskopischen Myomektomie ein Potenzial abgeleitet [3].

Tabelle 1: Im Rahmen der § 137h-Bewertung herangezogene abgeschlossene Studien

Studie	Referenzen	Studientyp
Wang 2013	[4-6]	RCT
Wang 2014	[7]	prospektive, nicht randomisierte kontrollierte Studie
RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Neben den abgeschlossenen Studien wurden im Rahmen der Informationsübermittlung keine laufenden Studien genannt, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob bei einer systematischen Literaturrecherche zusätzliche Dokumente (Publikationen, Ergebnisberichte oder Studienregistereinträge) zu den bereits in der § 137h-Bewertung herangezogenen Studien oder zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert werden, die die getroffene Einschätzung, dass die gegenständliche Methode Potenzial hat, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen bereits hinreichend belegen könnten. Zu diesem Zweck wurde nach relevanten RCTs sowie nach eindeutig prospektiv geplanten, jedoch nicht randomisierten Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen gesucht, in denen das Problem einer möglichen Strukturungleichheit der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der Studien berücksichtigt wurde. Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien (RCTs) identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ergaben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien beziehungsweise Dokumenten in die Untersuchung:

Tabelle 2: Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Einschluss von Studien beziehungsweise Dokumenten

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Population: Patientinnen mit Uterusmyomen und hinreichender Symptomatik, die medikamentös nicht oder nicht mehr ausreichend behandelbar sind
E2	Prüfintervention: USgHIFU
E3	Vergleichsintervention(en): sämtliche uteruserhaltenden, nichtmedikamentösen Standardbehandlungen <sup>a</sup>
E4	Patientenrelevante Endpunkte, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Symptomschwere</li> <li>▪ Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>▪ Reinterventionen</li> <li>▪ Unerwünschte Ereignisse</li> <li>▪ Krankenhausverweildauer</li> <li>▪ Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten</li> <li>▪ Schmerzen, insbesondere postinterventionell</li> <li>▪ Lebendgeburten</li> </ul>
E5a	Abgeschlossene Studien: RCTs, eindeutig prospektiv geplante Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen, in denen eine mögliche Strukturungleichheit der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung berücksichtigt wurde
E5b	Laufende Studien: RCTs
E6	Dokument nicht bereits im Rahmen der § 137h-Bewertung herangezogen
E7	Vollpublikation verfügbar <sup>b</sup> oder laufende Studie
<p>a: Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 16.03.2017 [2] kommen hier die Myomektomie, die Uterusarterienembolisation sowie der magnetresonanztomografiegesteuerte hochintensive fokussierte Ultraschall infrage; für letzteren hat der G-BA allerdings ausweislich des Beschlusses vom 15.12.2016 [8,9] festgestellt, dass der Nutzen nicht belegt ist.</p> <p>b: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht entsprechend ICH E3 [10] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [11] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization, RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

## 3.2 Informationsbeschaffung

### 3.2.1 Bibliografische Recherche

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials

- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database

### **3.2.2 Systematische Übersichten**

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

### **3.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister**

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- 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>

### **3.2.4 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 2) 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. Konferenzabstracts wurden im Rahmen der Überprüfung nicht berücksichtigt.

### **3.3 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 Recherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken einschließlich des Literaturscreenings gemäß den oben genannten Kriterien für den Einschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.1. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 03.02.2017 statt.

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

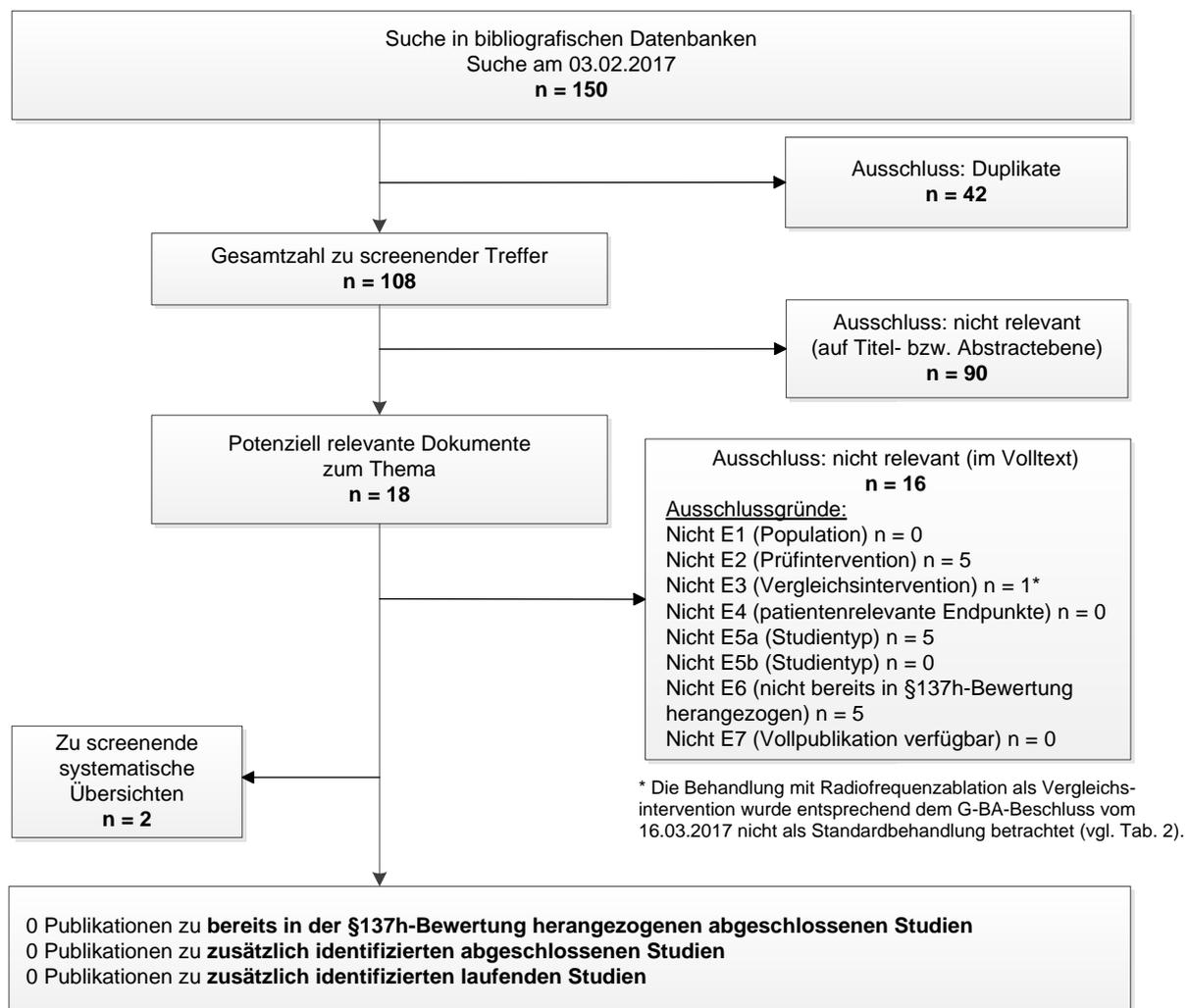


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche einschließlich des Literaturscreenings

#### 4.1.2 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden 2 systematische Übersichten identifiziert (siehe Abbildung 1) – die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C.

In diesen fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

#### 4.1.3 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden folgende zusätzliche Studien bzw. Dokumente identifiziert (siehe Tabelle 3).

Für diese Studien konnte die Relevanz auf Basis der vorhandenen Informationen nicht abschließend geklärt werden.

Tabelle 3: In Studienregistern zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente

Studienregister ID	Titel	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden	Status
<b>Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien</b>				
ChiCTR-TRC-10001119	Synthetical comparative study of microwave ablation, high intensity focused ultrasound and surgery in the treatment of benign lesions in myometrium	Chinese Clinical Trial Registry [12]	nein	abgeschlossen <sup>a</sup>
<b>Zusätzlich identifizierte laufende Studien</b>				
NCT01834703	Uterine artery embolization (UAE) versus high-intensity-focused-ultrasound (HIFU) for treatment of uterine fibroids	ClinicalTrials.gov [13]	nein	laufend
a: Das Studienregister enthält keinen eindeutigen Eintrag bezüglich des Status der Studie. Es wird jedoch als „study execute time“ der Zeitraum vom 01.12.2010 bis 31.12.2012 angegeben. Deswegen wird im Folgenden davon ausgegangen, dass die Studie abgeschlossen ist. HIFU: hochintensiver fokussierter Ultraschall, UAE: Uterusarterienembolisation				

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Anhang A.2. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 03.02.2017 statt.

#### 4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die durch die verschiedenen Suchschritte im Rahmen des Addendums zusätzlich identifizierten Studien beziehungsweise Dokumente sind in Tabelle 4 dargestellt. Insgesamt wurden

2 Dokumente herangezogen. Eine inhaltliche Beschreibung der zusätzlich identifizierten Studien folgt in Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4.

Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente

Studie	Dokumente	Studientyp
<b>Dokumente zu bereits in der § 137h-Bewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien</b>		
Keine		
<b>Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien</b>		
ChiCTR-TRC-10001119	Registereintrag [12]	RCT
<b>Zusätzlich identifizierte laufende Studien</b>		
NCT01834703	Registereintrag [13]	RCT
RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

#### 4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der § 137h-Bewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien

Es wurden keine zusätzlichen Dokumente zu bereits in der § 137h-Bewertung herangezogenen abgeschlossenen Studien identifiziert.

#### 4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien

Die zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studie wird im Folgenden dargestellt.

Bei der Studie ChiCTR-TRC-10001119 [12] handelt es sich laut Registereintrag um eine randomisierte Studie, die am Chinese PLA General Hospital in Peking, China, durchgeführt wurde. Den Angaben zu Titel und Ziel der Studie ist zu entnehmen, dass es sich um einen Vergleich der Behandlungen USgHIFU, chirurgische Intervention (transvaginal oder laparoskopisch) und Mikrowellenablation bei Patientinnen mit Uterusmyomen und Adenomyose im Alter zwischen 20 und 50 Jahren handelt. Allerdings wird im Registereintrag in den vorgesehenen Feldern „Interventionsgruppe“ 2 Mal die chirurgische Behandlung aufgeführt, die Mikrowellenablation wird hier hingegen nicht aufgeführt. Pro Gruppe sollten jeweils 60 Patientinnen eingeschlossen werden. Als Endpunkte wurden unter anderem Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten, Krankenhausverweildauer, Fertilität und Komplikationen erhoben. Für den vorliegenden Bericht wäre die Studie dann relevant, wenn separate Auswertungen zu den Patientinnen mit Uterusmyomen für den Vergleich USgHIFU versus chirurgische Behandlung vorgenommen wurden. Laut Registereintrag lief die Studie von Dezember 2010 bis Dezember 2012. Der Registereintrag wurde zuletzt 2015 aktualisiert. Ein Ergebnisbericht ist im Studienregister allerdings nicht vorhanden und es wurde im Rahmen der bibliografischen Recherche auch keine Publikation zu der Studie identifiziert. Somit scheint die Studie zwar grundsätzlich darauf angelegt, Erkenntnisse zum Vergleich des

USgHIFU versus Myomektomie zu liefern. Allerdings ist auf Basis der vorliegenden Angaben unklar, ob die Studie publiziert wurde.

#### **4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien**

Die zusätzlich identifizierte laufende Studie wird im Folgenden dargestellt.

Dem Studienregister ClinicalTrials.gov ist ein Eintrag zu einer laufenden randomisierten Studie in Hong Kong zu entnehmen (NCT01834703 [13]), in der bei Patientinnen mit Uterusmyomen die Behandlung mittels USgHIFU mit einer Behandlung mittels Uterusarterienembolisation (UAE) verglichen wird. Laut Studienregistereintrag werden Patientinnen ohne Kinderwunsch im Alter zwischen 30 und 47 Jahren eingeschlossen und über 36 Monate nach der Behandlung beobachtet. Primärer Endpunkt ist die Erfolgsrate (definiert als technischer Erfolg der Prozedur und Abwesenheit von Symptomatik) nach 6 Monaten. Sekundäre Endpunkte sind unter anderem das Wiederauftreten von Symptomen (Schwere der Symptomatik wird erhoben mit verschiedenen Instrumenten wie beispielsweise Urogenital Distress Inventory Short Form [UDI-6] und Defecation Distress Inventory [DDI]), gesundheitsbezogene Lebensqualität und behandlungsbedingte Komplikationen. Die Studie begann im Mai 2009 und soll 200 Patientinnen einschließen; im Mai 2017 soll die letzte Datenerhebung für den primären Endpunkt erfolgen. Aufgrund des Komparators UAE kann die Studie lediglich Erkenntnisse zum Vergleich des USgHIFU versus UAE liefern.

#### **4.5 Zusammenfassung**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde 1 zusätzliche abgeschlossene randomisierte kontrollierte Studie identifiziert, für die allerdings keine Ergebnisse vorlagen. Darüber hinaus wurde 1 zusätzliche laufende randomisierte kontrollierte Studie identifiziert. Damit ändert sich die Einschätzung nicht, dass der USgHIFU bei Patientinnen mit Leiomyomen des Uterus das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist, der Nutzen aber nicht als hinreichend belegt gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V gelten kann.

## 5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung besitzt der USgHIFU bei Leiomyomen des Uterus weiterhin Potenzial und sein Nutzen ist nicht als hinreichend belegt anzusehen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V. Über die bereits in der § 137h-Bewertung H16-02B berücksichtigten Studien hinaus wurde 1 zusätzliche abgeschlossene Studie gefunden, für die allerdings keine Ergebnisse vorlagen, sowie 1 zusätzliche laufende Studie identifiziert, für die derzeit nicht abschließend beurteilbar ist, ob und in welchem Zeitraum sie relevante Erkenntnisse zu dieser Fragestellung liefern wird.

## 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus [online]. 16.03.2017 [Zugriff: 27.03.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2881/2017-03-16\\_137h\\_BVh-16-002\\_USgHIFU-Leiomyomen-Uterus.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2881/2017-03-16_137h_BVh-16-002_USgHIFU-Leiomyomen-Uterus.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus [online]. 16.03.2017 [Zugriff: 27.03.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4258/2017-03-16\\_137h\\_BVh-16-002\\_USgHIFU-Leiomyomen-Uterus\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4258/2017-03-16_137h_BVh-16-002_USgHIFU-Leiomyomen-Uterus_TrG.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie beim Leiomyom des Uterus: Bewertung gemäß § 137h SGB V; Auftrag H16-02B [online]. 30.01.2017 [Zugriff: 27.03.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 486). URL: [https://www.iqwig.de/download/H16-02B\\_USgHIFU-bei-Uterusmyomen\\_Bewertung-137h-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/H16-02B_USgHIFU-bei-Uterusmyomen_Bewertung-137h-SGB-V.pdf).
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. Chongqing Medical University. High intensity focused ultrasound ablation virus myomectomy to treat uterine fibroids: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.11.2010 [Zugriff: 27.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01239641>.
7. Wang F, Tang L, Wang L, Wang X, Chen J, Liu X et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound vs laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21(2): 279-284.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms [online]. 08.03.2017 [Zugriff: 08.05.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2810/2016-12-15\\_Erp-RL\\_MRgFUS-TUF\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2810/2016-12-15_Erp-RL_MRgFUS-TUF_BAnz.pdf).

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms [online]. 15.12.2016 [Zugriff: 08.05.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4112/2016-12-15\\_Erp-RL\\_MRgFUS-TUF\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4112/2016-12-15_Erp-RL_MRgFUS-TUF_TrG.pdf).
10. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
11. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
12. Chinese PLA General Hospital. Synthetical comparative study of microwave ablation, high intensity focused ultrasound and surgery in the treatment of benign lesions in myometrium [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 04.07.2015 [Zugriff: 31.03.2017]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=8420>.
13. Chinese University of Hong Kong. Uterine artery embolization(UAE) versus high-intensity-focused-ultrasound(HIFU) for treatment of uterine fibroids: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 30.06.2016 [Zugriff: 31.03.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834703>.
14. 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.
15. 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*. 03.2011 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_6/6\\_searching\\_for\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm).

## Anhang A – Suchstrategien

### A.1 – Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

#### 1. Embase

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2017 February 02

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [14] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [14] – 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	High intensity focused ultrasound/
7	ultrasound therapy/
8	(focus* adj3 ultrasound*).ti,ab.
9	(hifu* or usghifu*).ab,ti.
10	or/6-9
11	(random* or double-blind*).tw.
12	placebo*.mp.
13	or/11-12
14	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
15	5 and 10 and (13 or 14)
16	15 not medline.cr.
17	16 not (exp animal/ not exp humans/)
18	17 not (Conference Abstract or Conference Review).pt.
19	18 not Editorial.pt.

#### 2. MEDLINE

##### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations February 02, 2017
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to January Week 4 2017

- Ovid MEDLINE(R) Daily Update February 02, 2017
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print February 02, 2017

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [14] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [15] – 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	High-Intensity Focused Ultrasound Ablation/
7	Ultrasonic Therapy/
8	(focus* adj3 ultrasound*).ti,ab.
9	(hifu* or usghifu*).ab,ti.
10	or/6-9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
14	drug therapy.fs.
15	or/11-14
16	exp animals/ not humans.sh.
17	15 not 16
18	cochrane database of systematic reviews.jn.
19	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
20	meta analysis.pt.
21	or/18-20
22	5 and 10 and (17 or 21)
23	22 not (comment or editorial).pt.

### 3. PubMed

#### *Suchoberfläche: NLM*

- PubMed – as supplied by publisher

- PubMed – in process
- 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 (hifu* [TIAB] OR usghifu* [TIAB])
#6	Search (#4 OR #5)
#7	Search (clinical trial*[TIAB] or random*[TIAB] or placebo[TIAB] or trial[TI])
#8	Search (search[TIAB] or meta analysis[TIAB] or MEDLINE[TIAB] or systematic review[TIAB])
#9	Search (#3 AND #6 AND (#7 OR #8))
#10	Search (#9 not medline [SB])

#### 4. The Cochrane Library

##### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 2 of 12, February 2017
- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 2 of 4, April 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 1 of 12, January 2017
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, October 2016

ID	Search
#1	[mh "Uterine Neoplasms"]
#2	[mh Leiomyoma]
#3	uterine* near/1 (fibroid* or myoma*)
#4	leiomyoma*
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	[mh ^"High-Intensity Focused Ultrasound Ablation"]
#7	[mh ^"Ultrasonic Therapy"]
#8	focus* near/3 ultrasound*
#9	hifu* or usghifu*
#10	#6 or #7 or #8 or #9
#11	#5 and #10 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

## A.2 – Suche in Studienregistern

### 1. ClinicalTrials.gov

*Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

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

<b>Suchstrategie</b>
----------------------

((focus AND ultrasound) OR hifu OR usghifu) AND leiomyoma
---

### 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

*Anbieter: World Health Organization*

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

<b>Suchstrategie</b>
----------------------

focus AND ultrasound OR focused AND ultrasound OR HIFU OR USGHIFU
---

**Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen****Nicht E2 – Prüfintervention**

1. Carranza-Mamane B, Havelock J, Hemmings R. Prise en charge des fibromes uterins en presence d'une infertilité autrement inexplicée. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38(12s): S597-S608.
2. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ Clin Evid* 2011; pii: 0814.
3. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ Clin Evid* 2015; pii: 0814.
4. Lethaby AE, Vollenhoven BJ. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ Clin Evid* 2007; pii: 0814.
5. Tropeano G, Amoroso S, Scambia G. Non-surgical management of uterine fibroids. *Hum Reprod Update* 2008; 14(3): 259-274.

**Nicht E3 – Vergleichsintervention**

1. 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.

**Nicht E5a – Studientyp**

1. 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.
2. Moroni RM, Martins WP, Messina MdL, Ferriani RA, Peregrino P, Rosa-e-Silva JC et al. High-intensity focused ultrasound for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (11): CD012444.
3. She WH, Cheung TT, Jenkins CR, Irwin MG. Clinical applications of high-intensity focused ultrasound. *Hong Kong Med J* 2016; 22(4): 382-392.
4. 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.
5. Yu T, Luo J. Adverse events of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound therapy. *PLoS One* 2011; 6(12): e26110.

**Nicht E6 – Dokument nicht bereits im Rahmen der § 137h-Bewertung herangezogen**

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. Orsi F, Monfardini L, Bonomo G, Krokidis M, Della Vigna P, Disalvatore D. Ultrasound guided high intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation for uterine fibroids: do we need the microbubbles? *Int J Hyperthermia* 2015; 31(3): 233-239.
3. Wang F, Tang L, Wang L, Wang X, Chen J, Liu X et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound vs laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21(2): 279-284.
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.

**Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

1. Malaysian Health Technology Assessment. HAIFU Model- JC focused ultrasound tumor therapeutic system: an update [online]. 2013 [Zugriff: 04.04.2017].

URL: [http://www.moh.gov.my/index.php/database\\_stores/attach\\_download/347/210](http://www.moh.gov.my/index.php/database_stores/attach_download/347/210).

2. Zhou YZ, Yang L, Zhang SH, Qiu J. High intensity focused ultrasound for myoma of uterus fibroid: a meta-analysis [Chinesisch]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2013; 13(10): 1219-1223.