

# ThemenCheck Medizin



HTA-Berichtsprotokoll

## Lymphödem (unförmiges Anschwellen von Körperteilen mit Hautveränderungen)

Lassen sich durch nicht medikamentöse Verfahren die Symptome lindern?

HTA-Nummer: HT19-01  
Version: 1.0  
Stand: 02.03.2020

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

## Thema

Lymphödem (unförmiges Anschwellen von Körperteilen mit Hautveränderungen): Lassen sich durch nicht medikamentöse Verfahren die Symptome lindern?

## HTA-Nummer

HT19-01

## Beginn der Bearbeitung

14.11.2019

## 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: [themencheck@iqwig.de](mailto:themencheck@iqwig.de)

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

[www.themencheck-medizin.iqwig.de](http://www.themencheck-medizin.iqwig.de)

**Autorinnen und Autoren**

- Valérie Labonté, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Klaus Kaier, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Jörg J. Meerpohl, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Christine Schmucker, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

**Wissenschaftliche Beraterinnen und Berater (in alphabetischer Reihenfolge)**

- Susanne Beck, Lehrstuhl für Strafrecht, Strafprozessrecht, Strafrechtsvergleichung und Rechtsphilosophie, Leibniz Universität Hannover
- Joachim Boldt, Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Cordula Braun, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland
- Anne Göhner, Zentrum für Geriatrie und Gerontologie, Universitätsklinikum Freiburg
- Jochen Karl Rössler, Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Universitätsspital Bern, Schweiz

**Schlagwörter:** Lymphödem, Elephantiasis, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

**Keywords:** Lymphedema, Elephantiasis, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

# Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag .....</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Medizinischer Hintergrund .....</b>	<b>8</b>
1.2.1 Definition .....	8
1.2.2 Ursachen und Risikofaktoren der Erkrankung .....	9
1.2.3 Epidemiologie .....	9
1.2.4 Individuelle Krankheitslast .....	10
1.2.5 Differenzierung von Schweregraden.....	10
1.2.6 Diagnose .....	11
1.2.7 Behandlung.....	12
<b>1.3 Versorgungssituation.....</b>	<b>14</b>
<b>1.4 Anliegen und Fragestellung der Themenvorschlagenden .....</b>	<b>14</b>
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>15</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>16</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>17</b>
<b>4.1 Nutzenbewertung.....</b>	<b>17</b>
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	17
4.1.1.1 Population.....	17
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	17
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	18
4.1.1.4 Studientypen.....	19
4.1.1.5 Studiendauer .....	19
4.1.1.6 Publikationssprache.....	19
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	19
4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	20
4.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung .....	20
4.1.2.1 Informationsquellen .....	20
4.1.2.2 Selektion relevanter Studien .....	21
4.1.3 Informationsbewertung und Synthese .....	22
4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	22

4.1.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	22
4.1.3.3	Metaanalysen .....	23
4.1.3.4	Sensitivitätsanalysen .....	24
4.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	24
4.1.3.6	Aussagen zur Beleglage .....	25
<b>4.2</b>	<b>Ökonomische Bewertung.....</b>	<b>25</b>
4.2.1	Interventionskosten .....	25
4.2.2	Gesundheitsökonomische Aspekte .....	26
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht.....	26
4.2.2.1.1	Studientypen .....	26
4.2.2.1.2	Publikationssprache .....	26
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug.....	26
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien .....	26
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	27
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen.....	27
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	27
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese .....	27
<b>4.3</b>	<b>Ethische Aspekte .....</b>	<b>28</b>
4.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	28
4.3.2	Informationsbeschaffung .....	28
4.3.3	Informationsaufbereitung .....	29
<b>4.4</b>	<b>Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte .....</b>	<b>29</b>
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen .....	29
4.4.2	Informationsbeschaffung .....	30
4.4.3	Informationsaufbereitung .....	31
<b>4.5</b>	<b>Domänenübergreifende Zusammenführung .....</b>	<b>32</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>33</b>
<b>Anhang A</b>	<b>– Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Betroffenen .....</b>	<b>36</b>

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über verschiedene Krankheitsstadien .....	11
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	19
Tabelle 3: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	25
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung .....	26

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AIK	Apparative intermittierende Kompression
APTA	American Physical Therapy Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DRG	Diagnosis-related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), 10. Ausgabe
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IPK	Intermittierende pneumatische Kompression
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KPE	Komplexe physikalische Entstauungstherapie
MLD	Manuelle Lymphdrainage
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag**

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Themen für diese Health-Technology-Assessment(HTA)-Berichte können auf der Website des ThemenCheck Medizin eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von HTA-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG als HTA-Bericht veröffentlicht.

Die HTA-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die zum Beispiel über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der HTA-Bericht über die Website des ThemenCheck Medizin ([www.themencheck-medizin.iqwig.de](http://www.themencheck-medizin.iqwig.de)) zur Verfügung gestellt. Ebenso wird eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse des HTA-Berichts mit dem Titel „HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“ veröffentlicht. Auf diese Weise sollen die Ergebnisse von HTA-Berichten Auswirkungen auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten haben.

### **1.2 Medizinischer Hintergrund**

#### **1.2.1 Definition**

Das Lymphödem ist eine eigenständige, zur Progression neigende, chronische Krankheit und beruht auf einer Störung des Lymphflusses durch Schädigung oder Erkrankung des Lymphgefäßsystems [1].

Das Lymphgefäßsystem durchzieht den gesamten Körper und spielt eine wichtige Rolle beim Flüssigkeitstransport [2]. Unter physiologischen Bedingungen herrscht ein Gleichgewicht zwischen der durch die Blutgefäßwände hindurch filtrierten Flüssigkeit in das Interstitium (vor allem Stütz- und Bindegewebe) und deren Abtransport [2]. Ein insuffizientes Lymphgefäßsystem führt zu einer Ansammlung und Veränderung der interstitiellen



Gewebsflüssigkeit. Durch den gestörten Lymphfluss kommt es zu unterschiedlich ausgeprägten, im Anfangsstadium zunächst schmerzlosen, Schwellungen (Ödemen) [3].

Lymphödeme können an einer oder an beiden Extremitäten (uni- oder bilateral) auftreten und die oberen oder unteren Extremitäten, aber auch andere Körperteile betreffen [4].

### **1.2.2 Ursachen und Risikofaktoren der Erkrankung**

Die Ursache für ein Lymphödem kann angeboren oder erworben sein. Ein angeborenes (primäres) Lymphödem entsteht, wenn die Lymphgefäße nicht vollständig oder fehlerhaft angelegt sind und dadurch ihre Transportkapazität reduziert ist [1]. Ein erworbenes (sekundäres) Lymphödem ist Folge einer Schädigung der Lymphgefäße durch Verletzung oder durch Bestrahlung, Lymphknotenentfernung, maligne Erkrankungen der Lymphgefäße, seltener bakterielle Infektionen oder Pilzinfektionen oder als Folge chronischer Veneninsuffizienz [1,3].

Risikofaktoren für die Entstehung eines Lymphödems sind entweder genetische Prädisposition oder zum Beispiel Krebserkrankungen und deren Behandlung, höheres Alter, Übergewicht, Autoimmunerkrankungen und entzündliche Arthritis [3].

In tropischen Gebieten kann eine durch Stechmücken übertragene Wurminfektion (Filariasis) ein sekundäres Lymphödem auslösen [1]. Diese Sonderform des sekundären Lymphödems (tropisches Lymphödem, tropische Elephantiasis) wird in diesem HTA-Bericht nicht abgedeckt, da diese im deutschen Versorgungskontext äußerst selten vorkommt.

### **1.2.3 Epidemiologie**

Die Prävalenz (Krankheitshäufigkeit) und die Anzahl der Neuerkrankungen des Lymphödems unterscheiden sich je nach Ursache, Geschlecht und Alter. In der Allgemeinbevölkerung liegt die Anzahl der Erkrankungen an einem chronischen (über 3 Monate bestehenden) Lymphödem pro Jahr bei 133 pro 100 000 Personen [5].

Im Kindes- und Jugendalter dominiert das primäre Lymphödem. Epidemiologischen Angaben zufolge liegt die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr bei 1,15 pro 100 000 Heranwachsenden unter 20 Jahren [7]. Mädchen sind dabei 3-mal so häufig betroffen wie Jungen [6].

Ein Großteil der sekundären Lymphödeme ist auf Brustkrebserkrankungen und deren Behandlung zurückzuführen [3]. Ein systematischer Review, der 72 Studien einschloss, gibt die Neuerkrankungsrate für sekundäre Lymphödeme in den oberen Extremitäten bei Brustkrebspatientinnen mit 16 600 pro 100 000 Betroffene an. Die Neuerkrankungsrate bei anderen Krebsarten außer Brustkrebs wird mit 15 000 pro 100 000 Betroffene angegeben, wobei die Neuerkrankungsrate je nach Krebsart stark variiert [9].

#### 1.2.4 Individuelle Krankheitslast

Betroffene leiden neben den körperlichen Veränderungen häufig auch an psychischen Erkrankungen und einer eingeschränkten Lebensqualität [10]. Die betroffenen Extremitäten fühlen sich schwer an und spannen. Die individuelle Last wird durch eine verminderte körperliche Funktionsfähigkeit (Bewegungseinschränkung), eine Beeinträchtigung in der Bewältigung von alltäglichen Aufgaben und durch die therapeutischen Sitzungen noch zusätzlich erhöht [4]. Bei Frauen mit Lymphödem nach Brustkrebsbehandlung zeigen sich häufig neben Angststörungen auch Depressionen, eine sexuelle Dysfunktion, soziale Phobien oder eine Verschlimmerung des bereits bestehenden psychischen Leidens [10].

#### 1.2.5 Differenzierung von Schweregraden

Das Lymphödem führt durch eine progrediente Gewebsveränderung zu einem chronischen Krankheitsverlauf, der sich in verschiedene Stadien einteilen lässt (siehe auch Tabelle 1) [4].

Anfangs besteht noch keine klinisch nachweisbare Schwellung (Latenzstadium, Stadium 0), Extremitäten können aber bereits subjektiv als schwer wahrgenommen werden. Im ersten Stadium (Stadium I) sammelt sich eine eiweißreiche Flüssigkeit im Gewebe an. Das Volumen einer Extremität kann dabei bis zu fast 20 % zunehmen. Das Ödem ist in diesem Stadium noch weich und bildet sich durch Hochlagern innerhalb von 24 Stunden für gewöhnlich wieder zurück. Im Verlauf der Erkrankung führen fibrosklerotische Vorgänge zur zunehmenden Verhärtung des Gewebes (Stadium II). Ein Lymphödem im Stadium II klingt durch Hochlagern in der Regel nicht mehr ab. Die Volumenzunahme liegt bei 20 bis 40 % und (erste) Hautveränderungen sind sichtbar (dermale Fibrosen). Im Stadium III beträgt die Volumenzunahme über 40 %, zudem bestehen in diesem Stadium deutlich sichtbare Haut- und Gewebsveränderungen (Fettablagerungen, Acanthosis, warzenartige Wucherungen) [4,10]. Lymphödeme der Stadien II und III bezeichnet man auch als „fortgeschrittene Stadien“ [4].

Im Gegensatz zur Stadieneinteilung nach Volumenzuwachs, klassifiziert die American Physical Therapy Association (APTA) Lymphödeme anhand der maximalen Umfangsdifferenz im Vergleich zur anderen Extremität: weniger als 3 cm Differenz (mild, entspricht Stadium I), 3 bis 5 cm Differenz (moderat, entspricht Stadium II) und über 5 cm (schwer, entspricht Stadium III) [10]. Das dritte Stadium des Lymphödems wird auch als invalidisierende „lymphostatische Elephantiasis“ bezeichnet [11].

Tabelle 1: Übersicht über verschiedene Krankheitsstadien

<b>Stadium [4,10,11]</b>	Stadium 0 (subklinisch)	Stadium I (Anfangsstadium)	Stadium II (fortgeschrittenes Stadium)	Stadium III (invalidisierende lymphostatische Elephantiasis)
<b>Volumenzuwachs</b>		< 20 %	20 bis 40 %	> 40 %
<b>Umfangsdifferenz</b>		< 3 cm	3 bis 5 cm	> 5 cm
<b>Bezeichnung</b>		mild / mild	moderat / moderate	schwer / severe

Im Laufe der Erkrankung können verschiedene Komplikationen auftreten. Zum Beispiel wiederkehrende Infektionen der Haut, die mit Rötung, Schmerz und Druckempfindlichkeit einhergehen. Dazu gehören Entzündungen des interstitiellen Bindegewebes (Phlegmone, engl. „cellulitis“) oder der Lymphbahnen (Lymphangitis) oder Wundrose (Erysipel). Vor allem beim fortgeschrittenen Lymphödem kann ein Lymphangiosarkom auftreten, ein seltener bösartiger Tumor, der unter anderem mit fleckenförmigen blauroten Hautveränderungen einhergeht [10].

### 1.2.6 Diagnose

Die Diagnose eines Lymphödems erfolgt anhand der Anamnese und einer klinischen Untersuchung. Die Anamnese gliedert sich dabei in einen allgemeinen Teil (Befragung nach familiären Belastungen, Operationen, Vorerkrankungen, Hautveränderungen, Insektenbissen) und in einen Ödem-spezifischen Teil (Befragung nach dem zeitlichen Verlauf der Entstehung, Erstlokalisierung und Ausbreitungsrichtung des Ödems, Beschwerden und Symptomen) [4].

Die anschließende Inspektion findet im Stehen statt um die Lokalisation der Schwellung und Umfangs- und gegebenenfalls Längendifferenz der betroffenen Extremität festzustellen. Zudem wird die Haut auf zum Beispiel trophische Störungen, Farbe, Hautveränderungen, Lymphzysten oder vertiefte natürliche Hautfalten untersucht. Darüber hinaus findet eine Beurteilung bezüglich Kurzatmigkeit, Schwitzen und Mobilität statt [4].

Zuletzt findet eine Untersuchung der Lymphknoten und des Ödems durch Abtasten (Palpation) statt. Die Lymphknoten werden unter anderem nach Größe und Konsistenz beurteilt. Das Ödem wird nach Konsistenz (teigig weich, prall elastisch, derb fibrotisch, verhärtet) beurteilt. Durch Fingerdruck wird überprüft, ob eine Delle im Ödem bestehen bleibt („pitting edema“). Die Verhärtung des Gewebes wird bestimmt, indem man überprüft, ob am zweiten oder dritten Zeh die Haut noch angehoben werden kann (Stemmer Zeichen) [4].

### 1.2.7 Behandlung

Die Behandlung hat das Ziel, die Symptome des Lymphödems zu lindern, das Lymphödem in ein niedrigeres Stadium oder einen Ödem-freien Zustand zurückzuführen und den Verlauf der Erkrankung zu verlangsamen [10].

#### **Komplexe physikalische Entstauungstherapie**

Die Standardtherapie bei Lymphödem ist die Komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE, engl. „complete decongestive therapy“), die aus fünf Komponenten besteht: (i) manuelle Lymphdrainage (MLD), (ii) Kompressionstherapie mit speziellen Wechselverbänden (und gegebenenfalls Kompressionsstrümpfen), (iii) entstauungsfördernde Sport- oder Bewegungstherapie, (iv) Hautpflege (und gegebenenfalls Hautsanierung) und (v) Aufklärung und Schulung zur Selbsttherapie [4].

(i) Die erste Komponente der KPE, die MLD, ist eine massageähnliche Technik, mit der durch leichten Druck die überschüssige Gewebsflüssigkeit mobilisiert werden soll. Ziel ist, durch eine Dehnung der Lymphgefäßwände die Rate der Lymphgefäßpulsationen zu erhöhen. Durch Sogwirkung erhöht sich der Lymphfluss in den Lymphkollektoren, was zum Abtransport der Gewebsflüssigkeit führen soll. In den Stadien II und III des Lymphödems werden zusätzliche Grifftechniken angewandt um Gewebsverhärtungen zu erweichen [4].

(ii) Die an die MLD anschließende Kompressionstherapie mit speziellen Bandagen soll den Einstrom der Gewebsflüssigkeit in die Lymphgefäße verstärken und den Lymphfluss in den noch funktionierenden Lymphgefäßen erhöhen [4].

(iii) Mit entstauungsfördernder Sport- oder Bewegungstherapie wird durch Muskelkontraktion der interstitielle Druck erhöht und somit die Lymphgefäßmotorik gesteigert, was zu einer weiteren Entstauung führen soll. Geeignete Sportarten sind unter anderem Nordic Walking, Radfahren, Schwimmen oder Langlauf [4].

(iv) Die Hautpflege dient dem Schutz der durch Bandagen et cetera beanspruchten Haut und besteht aus täglicher Reinigung mit pH-neutralen Seifen und Eincremen mit fett- und feuchtigkeitsspendenden Produkten und gegebenenfalls Desinfektion. Eine Hautsanierung wird bei Notwendigkeit durchgeführt zum Beispiel bei (Super-)Infektion von Wunden, nach Insektenstichen, allergischen Reaktionen oder ekzematoiden Veränderungen [4].

(v) Aufklärung über die Funktion des Lymphsystems, das Krankheitsbild Lymphödem und die Notwendigkeit lebenslanger Therapie und Schulung zu Hautpflege, Atemtechniken, Entstauungsgymnastik und Selbstbandage stellen den fünften Teil der KPE dar [4].

Die KPE gliedert sich in Phase 1 und Phase 2. Phase 1 findet im deutschen Versorgungskontext stationär oder ambulant statt und beinhaltet die Anwendung aller Komponenten 1- bis 2-mal

täglich. Sie dauert bei Lymphödemen im Stadium III bis zu 35 Tage. In Phase 2 werden die einzelnen Komponenten befundadaptiert eingesetzt [4]. Diese Phase dient dazu, die Behandlungsergebnisse aus Phase 1 aufrechtzuhalten [10].

### **Operative Maßnahmen**

Operative Maßnahmen kommen zum Einsatz, wenn eine konservative Therapie nicht erfolgreich war oder um wiederkehrende Entzündungen des interstitiellen Bindegewebes (Phlegmone, engl. „cellulitis“) zu behandeln. Auch Fehlbildungen beim primären Lymphödem können operativ behandelt werden [12]. Operative Maßnahmen sollten Patientinnen und Patienten laut Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erst nach mindestens 6 Monaten KPE (Phase 1 und 2) angeboten werden, da sich in dieser Zeitspanne einerseits transiente Ödeme wieder rückbilden können, andererseits die Gefahr sekundärer Gewebsveränderungen zunimmt [4].

Es stehen 3 operative Vorgehensweisen zur Verfügung: (i) rekonstruktive mikrochirurgische Verfahren wie Transplantation von Lymphgefäßen, Zwischenschaltung von Venen oder Lappenplastiken mit Inkorporation von Lymphgefäßen, (ii) deviierende Verfahren wie Anschluss an kleine Venen (lympho- / lymphonodulo-venöse Anastomosen) oder autogene Lymphknotentransplantate um die Funktion des unterbrochenen Lymphgefäßsystems wieder herzustellen, (iii) Resektionsverfahren wie Fettabsaugung (Liposuktion), Entfernung von Haut, Subkutangewebe oder Faszien, Wundverschluss oder Haut- oder Gewebetransplantation (Lappenplastiken, Spalthauttransplantation). Resektionsverfahren sind nur für Patientinnen und Patienten mit schweren Formen des Lymphödems (Stadien II und III) an Extremitäten oder Genitalien geeignet [4].

### **Andere nicht medikamentöse Verfahren**

Im folgenden Abschnitt werden weitere nicht medikamentöse Verfahren aufgelistet, die bei der Behandlung des Lymphödems zum Einsatz kommen. Aufgrund der Vielzahl der angewandten Verfahren unterliegt diese Aufzählung keiner Vollständigkeit.

(i) Die apparative intermittierende Kompression (AIK) / intermittierende pneumatische Kompression (IPK) kann als ergänzende Therapie zur KPE bei Arm- oder Beinlymphödem angewandt werden. Dazu wird mit einer an eine Pumpe angeschlossenen Manschette in bestimmten Abständen Druck aufgebaut, um Gewebsflüssigkeit zu verschieben [4].

(ii) Anstelle von Bandagen oder Kompressionsstrümpfen finden auch elastische Bänder (sogenannte Lymph tapes) Anwendung [4].

(iii) Softlaser (auch Photobiomodulation [13], engl. „low-level laser therapy“ oder „cold laser therapy“) werden als experimentelle Therapie angewandt um Verletzungen des Weichteilgewebes, chronische Schmerzen und Wunden zu behandeln [10].

(iv) Weitere nicht medikamentöse Verfahren können zum Beispiel Bewegungstherapien im Wasser, Akupunktur, Thermotherapien (Kälte- und Wärmebehandlungen) oder Tiefenoszillation sein. Die Tiefenoszillation soll durch Anwendung eines elektrostatischen Feldes schmerzreduzierend und entödematisierend wirken [4].

### **1.3 Versorgungssituation**

Insgesamt haben die vollstationär behandlungsbedürftigen Fälle von Lymphödemen nach ICD-10 I89 in Deutschland von 2000 bis 2017 zugenommen. Im Jahr 2000 wurden vollstationär 2 105 Personen aufgenommen, im Jahr 2017 waren es 5 285 Personen. Gleichzeitig sank die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus von 15,1 Tagen im Jahr 2000 auf 7,7 Tage im Jahr 2017 [14]. Separate Daten für Betroffene mit Lymphödemen der Stadien II und III liegen nicht vor.

Lymphödeme ab dem Stadium II sind als Diagnosen für den langfristigen Heilmittelbedarf gelistet. Die KPE ist bei den gesetzlichen Krankenkassen abrechnungsfähig [15]. Die KPE führen Physiotherapeutinnen und -therapeuten mit entsprechender Zusatzqualifikation durch [16]. Zu anderen nicht medikamentösen Verfahren sind uns derzeit keine Informationen im Hinblick auf die Versorgungssituation in Deutschland bekannt.

### **1.4 Anliegen und Fragestellung der Themenvorschlagenden**

Eine Bürgerin stellte die Frage, welche Therapien gegen die durch Lymphpe verursachten Hautschäden bei einem primären Lymphödem im Stadium III helfen können. Die Frage wurde offen formuliert, eine Einschränkung auf eine bestimmte nicht medikamentöse Therapie erfolgte nicht von der Bürgerin.

Aus diesem Vorschlag wurde von den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ThemenCheck Medizin eine HTA-Fragestellung entwickelt.

Die Fragestellung wurde unter anderem für die Bearbeitung innerhalb eines HTA-Berichts ausgewählt, da das Lymphödem insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Krebs relativ häufig auftritt und die Lebenssituation der Betroffenen sowohl durch körperliche als auch psychische Belastungen stark beeinträchtigt wird.

## 2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit nicht medikamentösen Verfahren im Vergleich zueinander, zu einer medikamentösen Behandlung, einer Scheinbehandlung oder keiner Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Lymphödem (ab Stadium II) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten), die bei der Behandlung mit nicht medikamentösen Verfahren im Vergleich zueinander, zu einer medikamentösen Behandlung, einer Scheinbehandlung oder keiner Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Lymphödem entstehen,
- die Bewertung der Kosteneffektivität einer Behandlung mit nicht medikamentösen Verfahren im Vergleich zueinander, zu einer medikamentösen Behandlung, einer Scheinbehandlung oder keiner Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Lymphödem sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind.

### 3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2017 bis Juli 2018 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema „Lymphödem (unförmiges Anschwellen von Körperteilen mit Hautveränderungen): Lassen sich durch nicht medikamentöse Verfahren die Symptome lindern?“ für die Erstellung eines HTA-Berichts ausgewählt.

Die Erstellung des HTA-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines HTA-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst das vorliegende HTA-Berichtsprotokoll.

Während der Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls konsultierten die beauftragten externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte, relevanter Subgruppen sowie relevanter ethischer, rechtlicher, sozialer und organisatorischer Aspekte. Die Selbstangaben der Betroffenen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang A dargestellt.

Auf Basis des vorliegenden HTA-Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen einen vorläufigen HTA-Bericht. Dieser wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den HTA-Bericht und eine allgemein verständliche Version des HTA-Berichts (HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt).

Der HTA-Bericht wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht mit dem Herausgeberkommentar sowie die allgemeinverständliche Version (HTA kompakt), werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des ThemenCheck Medizin veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht veröffentlicht.



## 4 Methoden

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 erstellt [17].

### 4.1 Nutzenbewertung

#### 4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

##### 4.1.1.1 Population

In den HTA-Bericht werden Studien mit Patientinnen und Patienten ohne Alterseinschränkung, die an einem fortgeschrittenen primären oder sekundären Lymphödem (gemäß ICD-10 I89, I97, Q82; ab Stadium II) leiden, aufgenommen [4,18]. Dabei werden Lymphödeme an allen Körperteilen, die ein- oder beidseitig (uni- oder bilateral) auftreten, berücksichtigt. Für den Einschluss einer Studie ist es ausreichend, wenn die Studienautorinnen und -autoren angeben, dass die eingeschlossenen Personen an einem fortgeschrittenen oder progressiven oder moderaten oder nicht spontan reversiblen Lymphödem leiden, auch wenn keine konkrete Definition (nach Tabelle 1) angeführt wird.

Ausgeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit Lymphödem aufgrund von Wurminfektionen (Filariose, tropisches Lymphödem, tropische Elephantiasis) oder Lepra.

##### 4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung mit nicht medikamentösen Verfahren (als Mono- oder Kombinationstherapie) dar. Dazu zählen:

- (i) KPE oder einzelne Komponenten der KPE oder
- (ii) operative Maßnahmen oder
- (iii) jegliche andere nicht medikamentöse Verfahren (zum Beispiel AIK / IPK, Lymphtaping, Softlaser/Photobiomodulation, Bewegungstherapien im Wasser, Akupunktur, Thermosterapien, Tiefenoszillation).

Als Prüfintervention werden medikamentöse Behandlungsformen und Lifestyle-Interventionen (zum Beispiel Ernährungsinterventionen), die als Monotherapie eingesetzt werden, ausgeschlossen. Medikamentöse Behandlungsformen und Lifestyle-Interventionen im Rahmen einer Begleitbehandlung sind jedoch zulässig.

Als Vergleichsintervention kann die jeweils andere oben erwähnte Prüfintervention (als Mono- oder Kombinationstherapie) oder eine medikamentöse Behandlung (als Mono- oder Kombinationstherapie) oder eine Scheinbehandlung (zum Beispiel mit Placebo) oder keine aktive Behandlung (zum Beispiel Warteliste) dienen.

Es wird geprüft, ob die in den Studien eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

#### 4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität, wie
  - Gesamtmortalität
  - krankheitsbezogene Mortalität
- Morbidität, wie
  - Schwellungen
  - Schmerzen
  - Stauungsbeschwerden
  - Spannungen
  - Beweglichkeit
  - Schwere Folgekomplikationen, wie z. B. lymphostatische Hautveränderungen, Infektionen, Lymphostatische Fibrose / Sklerose
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe, wie z. B. Stigmatisierung
- unerwünschte Ereignisse, wie
  - Art und Anzahl unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit der Intervention
  - Therapieversagen (zum Beispiel persistierende Schwellung, Amputation)

Subjektive Endpunkte, wie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsfähigkeit oder krankheitsbezogene Symptome, werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel mit validierten Skalen) erfasst wurden.

Ergänzend werden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Behandlung betrachtet. Die Patientenzufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben.

#### 4.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden HTA-Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### 4.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### 4.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### 4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle (Tabelle 2) sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

<b>Einschlusskriterien</b>	
EN1	Patientinnen und Patienten jeglichen Alters mit progressivem / fortgeschrittenem primärem oder sekundärem Lymphödem ab Stadium II (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention (als Mono- oder Kombinationstherapie): Behandlung mit nicht medikamentösen Verfahren (i) KPE oder einzelne Komponenten der KPE oder (ii) operative Maßnahmen oder (iii) jegliche andere nicht medikamentöse Verfahren (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN3	Vergleichsintervention: Behandlung mit anderer Prüfintervention (als Mono- oder Kombinationstherapie), medikamentöser Behandlung (als Mono- oder Kombinationstherapie), Scheinbehandlung, keine Behandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)

EN4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	Randomisierte kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<b>Ausschlusskriterien</b>	
AN1	Ausgeschlossen werden Studien, die Patientinnen und Patienten mit Lymphödemen aufgrund von Wurminfektionen (Filariose, tropisches Lymphödem, tropische Elephantiasis) oder Lepra untersuchen (siehe Abschnitt 4.1.1.1)
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht der den Kriterien des CONSORT-Statements [19] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials.	

#### 4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

#### 4.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

##### 4.1.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

##### Primäre Informationsquellen

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews)

- Studienregister
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

#### **4.1.2.2 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

##### **Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

### **4.1.3 Informationsbewertung und Synthese**

#### **4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter 4.1.3.2 bis 4.1.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

#### **4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

##### **A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

**B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

**4.1.3.3 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität untersucht [20]. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ( $p \geq 0,05$ ), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [21]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein, und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,05$ ), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Betabinomialmodell bei binären Daten angewendet werden [22].

#### **4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen**

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird. Potentielle Sensitivitätsanalysen könnten der Ausschluss von Studien mit hohem Biasrisiko oder der Ausschluss von Studien ohne Angabe konkreter Angaben des Schweregrads des Lymphödems sein.

#### **4.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Prüfintervention
- Alter
- Schweregrad der Erkrankung
- Begleittherapien
- Extremität

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden.



#### 4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 3 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 3: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup>		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

## 4.2 Ökonomische Bewertung

### 4.2.1 Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden – sofern Daten über die Mengen und Preise aus Deutschland erhältlich sind – die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, zum Beispiel aus der

Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis-related Groups (DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin beziehungsweise Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

## 4.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

### 4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

#### 4.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [23], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne). Werden diese Studientypen im Rahmen der Recherche nicht identifiziert, erfolgt der Einschluss vergleichender gesundheitsökonomischer Studien mit einer Aussage zu den Kosten der Intervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen.

#### 4.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### 4.2.2.1.3 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

#### 4.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 2 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch

#### **4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung**

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

##### **Primäre Informationsquellen**

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase

##### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht

#### **4.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen**

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

#### **4.2.2.3 Informationsbewertung**

##### **Datenextraktion**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

##### **Bewertung der Berichtsqualität**

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS-Statement) [24].

##### **Bewertung der Übertragbarkeit**

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [25].

#### **4.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese**

Die ökonomische Bewertung betrachtet zum einen die Kosten, die mit der Technologie und der Vergleichsintervention verbunden sind (Interventionskosten). Zum anderen werden

gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen. Ergänzend können auch vergleichende gesundheitsökonomische Studien mit Aussagen zu den Kosten der Intervention und Vergleichsintervention betrachtet werden.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität beziehungsweise der in den Studien berichteten Kosten und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

### **4.3 Ethische Aspekte**

#### **4.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen**

Ethische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Aussagen zu ethischen Aspekten und Argumenten zu der untersuchenden Technologie berücksichtigt.

#### **4.3.2 Informationsbeschaffung**

##### **Orientierende Recherche**

Für die Informationsbeschaffung erfolgt in einem ersten Schritt eine Orientierung zu möglichen ethisch relevanten Argumenten und Aspekten durch eine Ausarbeitung des Hofmanschen Fragenkatalogs [26]. Anschließend wird eine orientierende Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- EthxWeb
- ETHICSWEB
- MEDLINE
- CINAHL
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Webseiten von Interessenvertretern
- Screening von zur Nutzen- bzw. zur ökonomischen Bewertung eingeschlossenen Studien nach ethischen Aspekten

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

### **Weitere Informationsquellen**

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche ethische Argumente geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können ‚reflective thoughts‘, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [27].

### **4.3.3 Informationsaufbereitung**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt in Orientierung an den übergeordneten Fragestellungen des vereinfachten Fragenkatalogs von Hofmann [26]. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

In der Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt eine Auseinandersetzung mit sozialen und moralischen Normen und Werten, die in Beziehung zur Technologie des HTA-Berichts stehen.

## **4.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

### **4.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen**

Soziale, rechtliche und organisatorische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen

oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Argumente beziehungsweise Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

#### **4.4.2 Informationsbeschaffung**

##### **Orientierende Recherche**

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- MEDLINE
- Social Science Citation Index (SSCI)
- Leitliniendatenbanken
- Daten aus nationalen und regionalen Registern
- Angaben aus Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretern

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

##### **Weitere Informationsquellen**

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche soziale, rechtliche und / oder organisatorische Argumente und Aspekte geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können ‚reflective thoughts‘, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [27].

#### **4.4.3 Informationsaufbereitung**

##### **Datenextraktion**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

##### **Soziale Aspekte**

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (zum Beispiel Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygemba 2016 vorgeschlagenen umfassenden konzeptionellen Rahmen [28].

##### **Rechtliche Aspekte**

Rechtliche Aspekte im HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (zum Beispiel Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (zum Beispiel Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten [29].

##### **Organisatorische Aspekte**

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, welche durch eine Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden [30].

#### **4.5 Domänenübergreifende Zusammenführung**

Die relevanten Argumentationsstränge und Ergebnisse aller Domänen (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Ethik, Soziales, Recht und Organisation) werden abschließend qualitativ zusammengeführt. Dieser Schritt wird durch eine Diskussionsrunde mit allen Berichterstellerinnen und -erstellern, die sich für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt.



## 5 Literatur

1. Hinterseer M, Knez A. Erkrankungen der Lymphgefäße. In: Baenkler H-W, Goldschmidt H, Hahn J-M, Hinterseer M, Knez A, Lafrenz M et al (Ed). Kurzlehrbuch Innere Medizin. Georg Thieme Verlag; 2015. S. 120-121. URL: [https://eref.thieme.de/ebooks/1112834#/ebook\\_1112834\\_SL46706209](https://eref.thieme.de/ebooks/1112834#/ebook_1112834_SL46706209).
2. Fritsch H, Kühnel W. Systematik der Lymphgefäße und -knoten. In: Fritsch H, Kühnel W (Ed). Taschenatlas Anatomie, Band 2: Innere Organe. Georg Thieme Verlag; 2018. S. 92-100. URL: [https://eref.thieme.de/ebooks/2342552#/ebook\\_2342552\\_SL87922102](https://eref.thieme.de/ebooks/2342552#/ebook_2342552_SL87922102).
3. Mehrara B. Clinical features and diagnosis of peripheral lymphedema [online]. In: UpToDate. 16.10.2019 [Zugriff: 26.11.2019]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-peripheral-lymphedema>.
4. Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen. S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Lymphödeme [online]. 05.2017 [Zugriff: 25.11.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/058-001l\\_S2k\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_Lymphoedeme\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001l_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2019-07.pdf).
5. Moffatt CJ, Franks PJ, Doherty DC, Williams AF, Badger C, Jeffs E et al. Lymphoedema: an underestimated health problem. QJM : monthly journal of the Association of Physicians 2003; 96(10): 731-738.
6. Dale RF. The inheritance of primary lymphoedema. J Med Genet 1985; 22(4): 274-278.
7. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary Lymphedema in Children and Adolescents: A Follow-up Study and Review. Pediatrics 1985; 76(2): 206-218.
8. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2013; 14(6): 500-515.
9. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer. Cancer 2010; 116(22): 5138-5149.
10. Mehrara B. Clinical staging and conservative management of peripheral lymphedema [online]. In: UpToDate. 07.02.2019 [Zugriff: 26.11.2019]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-staging-and-conservative-management-of-peripheral-lymphedema>.
11. Földi E, Baumeister RGH, Bräutigam P, Tiedjen KU. Zur Diagnostik und Therapie des Lymphödems. Dtsch Arztebl International 1998; 95(13): A-740.

12. Mehrara B. Surgical treatment of primary and secondary lymphedema [online]. In: UpToDate. 03.10.2019 [Zugriff: 26.11.2019]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/surgical-treatment-of-primary-and-secondary-lymphedema>.
13. Hamblin MR. Photobiomodulation or low-level laser therapy. *Journal of Biophotonics* 2016; 9(11-12): 1122-1124.
14. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen) [online]. 07.02.2019 [Zugriff: 09.12.2019]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Lymphödeme ab Stadium II als Diagnosen für langfristigen Heilmittelbedarf gelistet [online]. [Zugriff: 25.11.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/34-215-674/08-2017-03-16\\_Heilmittel-RL\\_Lymphdrainage.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/34-215-674/08-2017-03-16_Heilmittel-RL_Lymphdrainage.pdf).
16. Physio Deutschland. Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. [online]. [Zugriff: 09.12.2019]. URL: <https://www.physio-deutschland.de/patienten-interessierte/wichtige-therapien-auf-einen-blick/manuelle-lymphdrainage.html>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
18. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2020 [online]. 01.11.2019 [Zugriff: 09.12.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/index.htm>.
19. 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.
20. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
21. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
22. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
23. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.

24. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(2): 117-122.
25. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA adaptation toolkit: work package 5; version 5 [online]. 10.2011 [Zugriff: 29.10.2019]. URL: [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA\\_adptation\\_toolkit\\_2011\\_version\\_5.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf).
26. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(1): 3-9.
27. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
28. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB, Pfadenhauer L, Van der Wilt G, Gerhardus A. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). *Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies*. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
29. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Van der Wilt G, Buchner B. Guidance to assess legal aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). *Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies*. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
30. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M, Zentner A. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Zentner A (Ed). *Health Technology Assessment: Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.

## Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Betroffenen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Betroffenen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

### Potenzielle Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Betroffene 1	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe	Keine Angabe
Betroffene 2	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, angestellt, für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig beziehungsweise sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften und Auftragsinstitute.)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten (zum Beispiel als Gutachterin / Gutachter, Sachverständige / Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten (zum Beispiel für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung zum Beispiel für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (zum Beispiel Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen

Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können (zum Beispiel Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen beziehungsweise Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?