

# ThemenCheck Medizin



HTA-Bericht

## Schmerzen bei Endometriose

Helfen anstelle von Schmerzmedikamenten auch andere Verfahren?

Health Technology Assessment im Auftrag des IQWiG

HTA-Nummer: HT19-02  
Version: 1.1  
Stand: 23.12.2021

IQWiG-Berichte – Nr. 1233

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

## **Thema**

Schmerzen bei Endometriose: Helfen anstelle von Schmerzmedikamenten auch andere Verfahren?

## **HTA-Nummer**

HT19-02

## **Beginn der Bearbeitung**

17.11.2019

## **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)

**ISSN: 1864-2500**

**Autorinnen und Autoren**

- Dr. Dr. Vitali Gorenoi, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- PD Dr. Cordula Schippert, Oberärztin der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Medizinischen Hochschule Hannover
- Dr. Marcel Mertz, Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
- Dr. Hannes Kahrass, Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Christian Krauth, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Susanne Beck, Lehrstuhl für Strafrecht, Strafprozessrecht, Strafrechtsvergleichung und Rechtsphilosophie an der juristischen Fakultät der Leibniz Universität Hannover
- Dr. Anja Hagen, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover

**Inhaltliches Review**

- Dr. Iris Brandes, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover

**Autorinnen und Autoren von HTA kompakt**

- HTA-Arbeitsgruppe und Patientenuniversität der Medizinischen Hochschule Hannover

**Danksagung**

- Die Berichtsaufsteller der Domäne Ethik und Soziales danken Antje Schnarr, B.A. für ihre Unterstützung bei verschiedenen Hintergrundarbeiten.

Die Projektkoordination sowie die Informationsbeschaffung für die Domänen Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie erfolgten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

**Schlagwörter:** Endometriose, Schmerz, Therapie, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – Biomedizinische

**Keywords:** Endometriosis, Pain, Therapeutics, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A12 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

# Herausgeberkommentar

## **Was ist der Hintergrund des HTA-Berichts?**

Beim ThemenCheck Medizin des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) können Versicherte und sonstige interessierte Einzelpersonen Themen für die Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen. Die Bewertung erfolgt in einem sogenannten Health-Technology-Assessment(HTA)-Bericht. HTA-Berichte sind dadurch gekennzeichnet, dass neben der Bewertung des medizinischen Nutzens und der gesundheitsökonomischen Bewertung auch ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte einer Technologie untersucht werden.

In einem 2-stufigen Auswahlverfahren, an dem unter anderem auch Bürgerinnen und Bürger beteiligt sind, werden aus allen eingereichten Vorschlägen jedes Jahr bis zu 5 Themen ausgewählt. Laut gesetzlichem Auftrag sollen dies Themen sein, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten von besonderer Bedeutung sind [1]. Das IQWiG beauftragt anschließend externe Wissenschaftlerteams, die die Themen gemäß der Methodik des Instituts bearbeiten, und gibt die HTA-Berichte heraus.

Im Jahr 2019 hat das IQWiG ein Wissenschaftlerteam der Medizinischen Hochschule Hannover und der Leibniz Universität Hannover mit der Bearbeitung des ausgewählten Themas „HT19-02: Schmerzen bei Endometriose: Helfen anstelle von Schmerzmedikamenten auch andere Verfahren?“ beauftragt. Das Team setzte sich aus Methodikerinnen und Methodikern mit Erfahrung in der Erstellung von HTA-Berichten, Expertinnen und Experten mit Kenntnissen und Erfahrungen in der Bearbeitung gesundheitsökonomischer, ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Fragen sowie einer Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe zusammen.

## **Warum ist der HTA-Bericht wichtig?**

Endometriose ist eine der häufigsten Unterleibserkrankungen bei Frauen. Die Ursache sind Ansiedlungen von Gewebe, das der Gebärmutter Schleimhaut ähnelt, außerhalb der Gebärmutter. Endometriose kann starke Unterleibsschmerzen auslösen, die in den Unterbauch, den Rücken und die Beine ausstrahlen können. Sie treten oft zusammen mit der Regelblutung auf, aber auch während oder nach dem Geschlechtsverkehr. Wenn die Eierstöcke oder Eileiter befallen sind, ist oft die Fruchtbarkeit beeinträchtigt. Bis eine Endometriose als Ursache der Beschwerden festgestellt wird, dauert es oft Jahre. Bis dahin versuchen viele Frauen, irgendwie mit ihren Schmerzen zurechtzukommen. Oft werden selbst

stärkste Schmerzen als normal angesehen und geglaubt, dass diese zur Regelblutung dazugehören.

Verschiedene Behandlungsmöglichkeiten können helfen, die Symptome einer Endometrioseerkrankung vorübergehend oder dauerhaft zu lindern. Eine medikamentöse Behandlung zur Linderung der mit einer Endometriose assoziierten Beschwerden ist mit Schmerzmitteln oder Hormonpräparaten wie Gestagenen, oralen Antikonzeptiva oder GnRH-Analoga möglich. Während Schmerzmittel allein die Beschwerden lindern, sollen hormonelle Mittel das Wachstum der Endometriose-Herde bremsen. Eine Alternative ist eine Operation, bei der möglichst alle Endometriose-Herde beseitigt werden.

Im Themenvorschlag für diesen HTA-Bericht hat die Vorschlagende darauf hingewiesen, dass eine Behandlung endometriosebedingter Schmerzen mit einer Hormontherapie oder mit Schmerzmitteln bei Kinderwunsch nicht möglich bzw. nicht gewünscht sei. Die Themenvorschlagende fragt daher, welche nicht medikamentösen Möglichkeiten es zur Reduktion endometriosebedingter Schmerzen gibt, wenn aufgrund eines Kinderwunsches die Therapie mit Hormonpräparaten abgesetzt wurde und operative Methoden nicht infrage kommen oder bereits ausgeschöpft sind.

Vor dem Hintergrund des Interesses der Themenvorschlagenden wurde aus den verschiedenen Perspektiven eines HTA-Berichts untersucht, ob Frauen mit Schmerzen bei Endometriose von einer Behandlung mit nicht medikamentösen und nicht operativen (kurz: NMNO) Verfahren im Vergleich zu einer Behandlung ohne deren Einsatz profitieren. Dies wäre der Fall, wenn in hochwertigen Studien nachgewiesen würde, dass NMNO-Verfahren patientenrelevante Endpunkte wie Schmerzen, Fertilität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Aktivitäten des täglichen Lebens positiv beeinflussen und das Auftreten von rezidivbedingten Behandlungen und unerwünschten Ereignissen vermeiden oder reduzieren.

Im HTA-Bericht werden 4 Gruppen von NMNO-Verfahren betrachtet:

- Lebensstiländerungen (z. B. Bewegungsprogramme, Ernährungsumstellung)
- Psychologische Methoden (z. B. kognitive Verhaltenstherapie, Psychosexualtherapie, psychosomatische Beratung)
- manuelle und physikalische Therapien (z. B. Akupunktur)
- Verwendung von in der Natur vorkommenden Substanzen (z. B. Phytotherapie mit chinesischen Kräutern)

### **Welche Fragen werden beantwortet – und welche nicht?**

Für die Bewertung des Nutzens und Schadens der NMNO-Verfahren konnte das Wissenschaftlerteam der Medizinischen Hochschule Hannover 11 Studien einschließen. In 3

Studien wurde die Phytotherapie, in 4 Studien Nahrungsergänzungsmittel, in 3 Studien psychologische Methoden und in 1 weiteren Studie die pulsierende Lasertherapie untersucht. Allerdings konnten die Ergebnisse von 6 dieser 11 Studien nicht oder nur für einzelne Endpunkte zur Ableitung eines Nutzens genutzt werden. Grund dafür sind unter anderem schwerwiegende methodische Mängel (z. B. Verletzungen des Intention to treat-Prinzips oder ein großer Anteil an Frauen, für die Follow-up-Daten fehlen). Die externen Sachverständigen haben aber auch den 5 Studien, die für die Ableitung eines Nutzens genutzt wurden, mit nur einer Ausnahme ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene attestiert.

Die externen Sachverständigen sehen einen Anhaltspunkt für den Nutzen einer 12-wöchigen Therapie mit Laktobazillen gegenüber Placebo zur Minderung von Dysmenorrhoe bei Frauen mit Endometriose ohne Anwendung hormoneller Therapie. Ebenso leiten sie einen Anhaltspunkt für einen Nutzen für eine 8-wöchige pulsierende Lasertherapie mit Wärmeerzeugung gegenüber einer Interventionssimulation zur Minderung der Schmerzintensität, zur Schmerzlinderung sowie für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Frauen mit Endometriose unter fortgesetzter zusätzlicher Hormonbehandlung ab. Zu allen anderen Endpunkten waren die Ergebnisse der Studien entweder nicht verwertbar, wurden keine Daten berichtet oder ließ sich aus den Studien kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden ableiten.

Eine Abwägung, ob der mögliche Nutzen von NMNO-Verfahren in einem angemessenen Verhältnis zum Aufwand steht, war nicht möglich. Es wurden keine Studien gefunden, die diese Frage untersucht haben. Die geschätzten Kosten für die beiden Verfahren, für die die externen Sachverständigen einen Anhaltspunkt für einen Nutzen festgestellt haben, betragen bei 12 Wochen dauernder Therapie mit Laktobazillen 55 bis 76 €, die Kosten für 24 Sitzungen einer pulsierenden Lasertherapie 480 bis 1 200 €. Die Kosten für diese NMNO-Verfahren werden von der gesetzlichen Krankenversicherung in der Regel nicht übernommen.

Eine zuverlässige Heilung der Endometriose ist nicht möglich. Daher sind betroffene Frauen häufig auf der Suche nach Behandlungsoptionen, die eine Symptomlinderung ohne schwerwiegende Eingriffe in den Körper oder die eine Minderung von Nebenwirkungen versprechen. Dies kann auch erklären, warum NMNO-Verfahren von betroffenen Frauen oftmals ein großes Interesse entgegengebracht wird. Die externen Sachverständigen weisen daher darauf hin, dass bei den NMNO-Verfahren die Gefahr überzogener Hoffnungen und Erwartungen besteht und die unzureichende Evidenzlage nicht ausreichend zur Kenntnis genommen wird.

Es kann festgehalten werden, dass trotz 11 in den HTA-Bericht eingeschlossener Studien keine Studienergebnisse zum Nutzen und Schaden von NMNO-Verfahren bei endometriosebedingten Schmerzen vorliegen, die wirklich als zuverlässig eingestuft werden können. So sind die methodische Qualität der Studien und die Qualität der Berichterstattung

in 6 der 11 Studien so gering, dass die Ergebnisse aus Sicht der Sachverständigen nicht oder nur teilweise sinnvoll interpretiert werden können. Auch die Einschätzung der externen Sachverständigen, dass für 2 Verfahren für einzelne Endpunkte Anhaltspunkte für einen Nutzen abgeleitet werden können, beruht auf den Ergebnissen von 2 Studien mit hohem Verzerrungspotenzial, an der einmal 66 und einmal 40 Teilnehmerinnen nur für kurze Zeit teilgenommen haben. Dass aus Sicht des IQWiG keine zuverlässigen Aussagen zu den Vor- und Nachteilen von NMNO-Verfahren bei der Behandlung von endometriosebedingten Schmerzen möglich sind, ist daher nicht nur auf fehlende Studien, sondern auch auf die geringe methodische Qualität der Studien zurückzuführen. Darüber hinaus kann auch die Relevanz einiger Ergebnisse infrage gestellt werden: So sind beispielsweise die von den Forschern in der Studie berichteten Ergebnisse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim Einsatz der pulsierenden Lasertherapie zwar statistisch signifikant, die Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe bei Studienende sind aber so gering, dass fraglich ist, ob diese von den Betroffenen überhaupt wahrgenommen werden können.

Ein leitendes Motiv des Themenvorschlags, auf den dieser HTA-Bericht zurückgeht, war, welche NMNO-Verfahren für Frauen mit Endometriose und einem Kinderwunsch geeignet sind. Zu dieser Frage ist die Aussagekraft der Studienergebnisse noch begrenzter, da in mehreren Studien sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm zusätzlich eine Hormontherapie erfolgte. Die Ergebnisse dieser Studien lassen sich daher nicht direkt auf Frauen übertragen, für die aufgrund des Kinderwunsches eine Hormontherapie nicht möglich ist.

Diese Studienlage ist insbesondere vor dem Hintergrund zu bedauern, dass viele an Endometriose erkrankte Frauen – mit oder ohne Kinderwunsch – auf der Suche nach wirksamen Therapien sind.

### **Wie geht es weiter?**

Keine der verfügbaren Behandlungen der Endometriose wirken zuverlässig und ohne Nebenwirkungen. Deshalb probieren viele Frauen weitere Behandlungsverfahren aus, auch psychologische Verfahren und Verfahren aus der komplementären Medizin. Um Betroffenen eine bessere Beurteilung des Nutzens und Schadens von NMNO-Verfahren für die Behandlung von endometriosebedingten Schmerzen zu ermöglichen, sind methodisch hochwertige Studien notwendig, die belastbare Ergebnisse liefern.

Hier ist zu hoffen, dass die laufenden Studien zu NMNO-Verfahren bei Endometriose, auf die die externen Sachverständigen im HTA-Bericht verweisen, solche Ergebnisse liefern. Diese könnten dann betroffene Frauen – mit oder ohne Kinderwunsch – bei der Suche nach einem selbstbestimmten und eigenverantwortlichen Umgang mit ihrer Erkrankung unterstützen.



**Literatur**

1. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V): Gesetzliche Krankenversicherung; (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) [online]. 2021 [Zugriff: 12.10.2021]. URL: [http://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/SGB\\_5.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf).

## HTA-Kernaussagen

### Fragestellung des HTA-Berichts

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit nicht medikamentösen und nicht operativen (NMNO)-Verfahren im Vergleich zu einer Behandlung ohne deren Einsatz bei Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose hinsichtlich Schmerzlinderung und gegebenenfalls weiteren patientenrelevanten Endpunkten,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) und die Bewertung der Kosteneffektivität von einer Behandlung mit NMNO-Verfahren zur Schmerzlinderung im Vergleich zu einer Behandlung ohne deren Einsatz bei Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit einem Einsatz von NMNO-Verfahren zur Schmerzlinderung bei Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose verbunden sind.

### Schlussfolgerung des HTA-Berichts

Im Rahmen der HTA-Bewertung wurden Nutzen, Interventionskosten und Kosteneffektivität vieler NMNO-Verfahren sowie ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte im Zusammenhang mit dem Einsatz dieser Verfahren untersucht.

### Nutzen von NMNO-Verfahren hinsichtlich Schmerzlinderung und gegebenenfalls weiteren patientenrelevanten Endpunkten

Die Nutzenbewertung stützt sich auf 11 RCTs zu verschiedenen NMNO-Verfahren. Die meisten Ergebnisse zeigten ein hohes Verzerrungspotenzial, einige davon waren zur Ableitung des Nutzens nicht verwertbar.

Ein Anhaltspunkt für einen Nutzen konnte nur für eine 12-wöchige Therapie mit Laktobazillen gegenüber Placebo zur Minderung von Dysmenorrhoe bei Frauen mit Endometriose ohne Anwendung hormoneller Therapie und für 8-wöchige pulsierende hochintensive Lasertherapie (mit Wärmerzeugung) gegenüber Simulation zur Minderung der Schmerzintensität, zur Schmerzlinderung sowie für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Frauen mit Endometriose mit Anwendung hormoneller Therapie abgeleitet werden. Diese Therapien müssen allerdings noch weiter hinsichtlich möglichem, insbesondere langfristigem, Nutzen und Schaden untersucht werden.

Aufgrund der geringen statistischen Power und des hohen Verzerrungspotenzials vieler der vorliegenden Studien kann bei weiteren untersuchten Verfahren ein nutzenrelevanter Effekt oder ggf. ein Schaden allerdings nicht komplett ausgeschlossen werden. Da mehrere weitere abgeschlossene Studien (bisher ohne berichtete Ergebnisse), laufende und geplante Studien identifiziert wurden, wäre ein Update der Bewertung in wenigen Jahren sinnvoll.

### **Interventionskosten bei der Behandlung mit NMNO-Verfahren**

Die Interventionskosten wurden primär für Verfahren betrachten, für die zumindest ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei der Nutzenbewertung abgeleitet wurde. Die geschätzten Kosten pro Therapie mit Laktobazillen (12 Wochen tägliche Einnahme) betragen 55 bis 76 € und der pulsierenden hochintensiven Lasertherapie (24 Sitzungen) 480 bis 1200 €.

### **Kosteneffektivität einer Behandlung mit NMNO-Verfahren**

In der einzigen identifizierten gesundheitsökonomischen Evaluation (entscheidungsanalytische Modellierung von NICE 2017) waren NMNO-Verfahren nur mit kleineren Verbesserungen oder sogar Verschlechterungen in QALYs gegenüber keiner Therapie im Vergleich zu fast allen anderen Strategien verbunden. Da kein Nutzen der in NICE 2017 untersuchten NMNO-Verfahren festgestellt wurde, kann eine Kosten-Effektivität dieser Verfahren bei Frauen mit Endometriose nicht festgestellt werden.

### **Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte, die mit einem Einsatz von NMNO-Verfahren verbunden sind**

Um ethisch vertretbar zu sein, muss der Einsatz von NMNO-Verfahren, basierend auf der Einschätzung der Wichtigkeit durch Betroffene und der Bewertung durch die Sachverständigen vor allem berücksichtigen, dass 1) überzogene Hoffnungen und Erwartungen der Betroffenen vermieden werden, dass 2) Betroffene möglicherweise mit der Auswahl und/oder dem Verfahren selbst überfordert sein könnten, dass 3) die schlechte Evidenzlage bei diesen Verfahren offengelegt werden muss, und dass 4) Betroffene mit geringem Bildungsgrad möglicherweise bei der Informierung, Auswahl und Umsetzung benachteiligt werden könnten. Mögliche Interessenkonflikte auf Seiten der Anbieterinnen und Anbieter von NMNO-Verfahren sollten aus ethischer Sicht ebenfalls berücksichtigt werden.

Hinsichtlich sozialer Aspekte ist anzunehmen, dass Betroffene vor allem aus 2 Gründen die in diesem HTA-Bericht untersuchten Verfahren den medikamentösen und operativen Verfahren vorziehen können: 1) ein gesteigertes Gefühl der Selbstbestimmung, des Empowerments und der Kontrolle über das eigene Leben, sowie 2) eine erhoffte Symptomlinderung ohne drastische Eingriffe in den Körper oder Minderung von Nebenwirkungen (insbesondere in Bezug auf mögliche Schwangerschaftswünsche). Allerdings soll darauf hingewiesen werden,

dass durch die stärkere Übernahme von Selbstverantwortung ggf. das Stresslevel erhöht wird und Betroffene dadurch auch überfordert werden könnten.

Für die Behandlungsmethoden der Endometriose ist ein Behandlungsvertrag zwischen Ärztin bzw. Arzt und Patientin zu schließen; entsprechend greifen §§ 630a ff. BGB. In diesem Vertrag ist die Anwendung von NMNO-Therapien individuell vereinbar, hierauf ist bei der Aufklärung hinzuweisen. Bei Behandlungsfehlern kommen zivilrechtliche Haftungen und ggf. sogar strafrechtliche Verantwortlichkeiten in Betracht. Zu beachten sind zudem Fragen wie die Anwendbarkeit des Medizinprodukterechts (z. B. bei Akupunkturnadeln), des Arzneimittel- bzw. des Lebensmittelrechts (bei Phytotherapeutika) sowie Fragen der Finanzierung durch die gesetzlichen Krankenkassen (abhängig von u.a. dem Leistungskatalog oder Richtlinien des G-BA).

Hinsichtlich organisatorischer Aspekte ist zu beachten, dass in Zusammenhang mit dem Einsatz der pulsierenden hochintensiven Lasertherapie zusätzliche Ressourcen wie Geräteversorgung und Personal erforderlich wären.

### **Übergreifendes Fazit**

Die Evidenz für den Nutzen von NMNO-Verfahren bei Frauen mit Endometriose ist trotz hoher Erwartungen unzureichend, wobei die Publikation mehrerer ausstehender Studien zu erwarten ist. Bei der vorliegenden Datenlage lässt lediglich die Therapie mit Laktobazillen sowie mit pulsierender hochintensiver Lasertherapie eine gewisse Schmerzlinderung erwarten. Aber auch diese Ergebnisse sollten durch weitere aussagekräftige Studien bekräftigt werden, bevor allgemeine Empfehlungen zur Durchführung dieser Verfahren gegeben werden können. Bei pulsierender hochintensiver Lasertherapie ist mit Kosten von 480 bis 1200 € zu rechnen, die von den Krankenkassen im Allgemeinen nicht erstattet werden. Darüber hinaus ist diese Therapie in Deutschland nicht für die Schmerzbehandlung bei Endometriose etabliert. Die Therapie mit Laktobazillen verursacht deutlich niedrigere Kosten (55 bis 76 €). Der Einsatz von NMNO-Verfahren bei Frauen mit Endometriose kann mit ethisch-sozialen Implikationen wie überzogene Erwartungen, mögliche Benachteiligung oder Überforderung von Betroffenen verbunden sein. Die Anwendung dieser Verfahren ohne ausreichende Evidenz für einen Nutzen anstatt von medikamentösen oder operativen Methoden kann zu ausbleibenden klinischen Effekten sowie zu ethisch-sozialen Auswirkungen führen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Herausgeberkommentar .....</b>	<b>5</b>
<b>HTA-Kernaussagen .....</b>	<b>10</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>19</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>21</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>22</b>
<b>HTA-Überblick.....</b>	<b>23</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>23</b>
<b>1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag.....</b>	<b>23</b>
<b>1.2 Medizinischer Hintergrund.....</b>	<b>23</b>
<b>1.3 Versorgungssituation .....</b>	<b>26</b>
<b>1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden.....</b>	<b>27</b>
<b>1.5 Erfahrungsberichte von Betroffenen als ergänzendes Informationsangebot.....</b>	<b>27</b>
<b>2 Fragestellungen .....</b>	<b>28</b>
<b>3 Methoden.....</b>	<b>29</b>
<b>3.1 Methoden Nutzenbewertung.....</b>	<b>29</b>
<b>3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung.....</b>	<b>30</b>
<b>3.3 Methoden ethische Aspekte .....</b>	<b>31</b>
<b>3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....</b>	<b>32</b>
3.4.1 Soziale Aspekte .....	32
3.4.3 Organisatorische Aspekte.....	33
<b>4 Ergebnisse: Nutzenbewertung.....</b>	<b>34</b>
<b>4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung .....</b>	<b>34</b>
<b>4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>34</b>
<b>4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte .....</b>	<b>37</b>
<b>4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
4.4.1 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial .....	39
4.4.2 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....	40
<b>4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....</b>	<b>42</b>

<b>4.6</b>	<b>Landkarte der Beleglage.....</b>	<b>44</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung .....</b>	<b>46</b>
<b>5.1</b>	<b>Interventionskosten.....</b>	<b>46</b>
<b>5.2</b>	<b>Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....</b>	<b>46</b>
5.2.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	46
5.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	46
5.2.3	Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	47
<b>6</b>	<b>Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....</b>	<b>48</b>
<b>6.1</b>	<b>Ergebnisse zu ethischen Aspekten.....</b>	<b>48</b>
<b>6.2</b>	<b>Ergebnisse zu sozialen Aspekten .....</b>	<b>50</b>
<b>6.3</b>	<b>Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten.....</b>	<b>51</b>
<b>6.4</b>	<b>Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten .....</b>	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>Zusammenführung der Ergebnisse .....</b>	<b>53</b>
<b>8</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>55</b>
<b>8.1</b>	<b>HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen .....</b>	<b>55</b>
<b>8.2</b>	<b>HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien .....</b>	<b>56</b>
<b>8.3</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens.....</b>	<b>56</b>
<b>9</b>	<b>Schlussfolgerung.....</b>	<b>59</b>
	<b>HTA-Details .....</b>	<b>62</b>
<b>A1</b>	<b>Projektverlauf.....</b>	<b>62</b>
<b>A1.1</b>	<b>Zeitlicher Verlauf des Projekts.....</b>	<b>62</b>
<b>A1.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf .....</b>	<b>63</b>
<b>A2</b>	<b>Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll .....</b>	<b>65</b>
<b>A2.1</b>	<b>Nutzenbewertung.....</b>	<b>65</b>
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien.....	65
A2.1.1.1	Population.....	65
A2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	65
A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	65
A2.1.1.4	Studientypen.....	66
A2.1.1.5	Studiendauer.....	66
A2.1.1.6	Publikationssprache .....	66
A2.1.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	66
A2.1.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	67

A2.1.2	Informationsbeschaffung .....	67
A2.1.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten .....	68
A2.1.2.2	Umfassende Informationsbeschaffung nach Studien.....	68
A2.1.2.3	Selektion relevanter Studien.....	69
A2.1.3	Informationsbewertung und Synthese.....	69
A2.1.3.1	Darstellung der Einzelstudien .....	69
A2.1.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	70
A2.1.3.3	Metaanalysen.....	71
A2.1.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	71
A2.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	72
A2.1.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	72
<b>A2.2</b>	<b>Ökonomische Bewertung .....</b>	<b>73</b>
A2.2.1	Interventionskosten.....	73
A2.2.2	Gesundheitsökonomische Aspekte .....	74
A2.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien .....	74
A2.2.2.1.1	Studientypen .....	74
A2.2.2.1.2	Publikationssprache .....	74
A2.2.2.1.3	Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug .....	74
A2.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien.....	74
A2.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung .....	74
A2.2.2.3	Selektion relevanter Publikationen.....	75
A2.2.2.4	Informationsbewertung.....	75
A2.2.2.5	Informationsanalyse und -synthese.....	75
<b>A2.3</b>	<b>Ethische Aspekte.....</b>	<b>76</b>
A2.3.1	Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung ethischer Aspekte ....	76
A2.3.2	Informationsbeschaffung .....	76
A2.3.3	Informationsaufbereitung .....	77
<b>A2.4</b>	<b>Soziale Aspekte.....</b>	<b>78</b>
A2.4.1	Informationsbeschaffung .....	78
A2.4.2	Informationsextraktion und Darstellung.....	79
<b>A2.5</b>	<b>Rechtliche und organisatorische Aspekte .....</b>	<b>79</b>
A2.5.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung rechtlicher und organisatorischer Implikationen.....	79
A2.5.2	Informationsbeschaffung .....	79
A2.5.3	Informationsaufbereitung .....	80

<b>A2.6 Domänenübergreifende Zusammenführung .....</b>	<b>81</b>
<b>A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung .....</b>	<b>82</b>
<b>A3.1 Informationsbeschaffung .....</b>	<b>82</b>
A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten .....	82
A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung nach Primärstudien.....	82
A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen.....	82
A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken .....	82
A3.1.2.1.2 Studienregister .....	84
A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	84
A3.1.2.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken .....	84
A3.1.2.2.2 Autorinnen- und Autorenanfragen .....	84
A3.1.2.2.3 Anhörung.....	84
A3.1.2.2.4 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente.....	84
A3.1.3 Resultierender Studienpool.....	85
A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	86
<b>A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>87</b>
A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	87
A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	96
<b>A3.3 Patientenrelevante Endpunkte.....</b>	<b>97</b>
A3.3.1 Übersicht patientenrelevanter Endpunkte .....	97
A3.3.2 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....	100
A3.3.3 Ergebnisse.....	103
<b>A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung.....</b>	<b>115</b>
<b>A4.1 Bestimmung der Interventionskosten .....</b>	<b>115</b>
<b>A4.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....</b>	<b>118</b>
A4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung.....	118
A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen.....	118
A4.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	119
A4.2.1.3 Resultierender Studienpool .....	120
A4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	120
A4.2.2.1 Studiendesign.....	121
A4.2.2.2 Inputparameter.....	122
A4.2.3 Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen .....	124
A4.2.4 Bewertung der Berichtsqualität und Übertragbarkeit .....	126
A4.2.4.1 Bewertung der Berichtsqualität.....	126
A4.2.4.2 Übertragbarkeit.....	128



<b>A5</b>	<b>Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.</b>	<b>129</b>
<b>A5.1</b>	<b>Ethische Aspekte</b>	<b>129</b>
A5.1.1	Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie	129
A5.1.2	Identifizierte ethische Aspekte	129
A5.1.3	Ethische Bewertung von NMNO-Verfahren zur Schmerzbehandlung	138
<b>A5.2</b>	<b>Soziale Aspekte</b>	<b>139</b>
A5.2.1	Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie	139
A5.2.2	Identifizierte soziale Aspekte	140
<b>A5.3</b>	<b>Rechtliche Aspekte</b>	<b>144</b>
A5.3.1	Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie	144
A5.3.2	Identifizierte rechtliche Aspekte	144
<b>A5.4</b>	<b>Organisatorische Aspekte</b>	<b>154</b>
A5.4.1	Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie	154
A5.4.2	Identifizierte organisatorische Aspekte	154
<b>A6</b>	<b>Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht</b>	<b>158</b>
<b>A6.1</b>	<b>Persönliche Erfahrungen mit bestimmten Verfahren</b>	<b>158</b>
<b>A6.2</b>	<b>Recherche (Suchbegriffe/Studienselektion)</b>	<b>159</b>
<b>A6.3</b>	<b>Einbeziehung von anderen Publikationssprachen, vor allem Chinesisch (Recherche/Studienselektion)</b>	<b>159</b>
<b>A6.4</b>	<b>Stärkere Einbeziehung von Endometriosespezialist*innen und deren Erfahrungswissen in die Erstellung des HTA-Berichts</b>	<b>159</b>
<b>A6.5</b>	<b>Kritik daran, dass der Bericht die Frage der Themenstellenden nur unzureichend beantwortete</b>	<b>160</b>
<b>A6.6</b>	<b>Zu geringe Studienanzahl für eine Nutzenbewertung (Methodik)</b>	<b>160</b>
<b>A6.7</b>	<b>Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen (gesundheitsökonomische Aspekte)</b>	<b>161</b>
<b>A6.8</b>	<b>Forderung nach stärkerer Forschungsförderung im Bereich der Endometriose; besonders zu komplementären Verfahren</b>	<b>161</b>
<b>A6.9</b>	<b>Unklarheit über Erfahrungsberichte und Betroffeneninterviews</b>	<b>162</b>
<b>A7</b>	<b>Literatur</b>	<b>163</b>
<b>A8</b>	<b>Topics des EUnetHTA Core Models</b>	<b>176</b>
<b>A9</b>	<b>Studienlisten</b>	<b>177</b>
<b>A9.1</b>	<b>Studienlisten Nutzenbewertung</b>	<b>177</b>
A9.1.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten (n=8)	177
A9.1.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen zu Studien, die in der systematischen Übersicht NICE 2017 eingeschlossen wurden (n=7)	177

A9.1.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen.....	178
<b>A9.2</b>	<b>Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung.....</b>	<b>183</b>
A9.2.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	183
A9.2.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen .....	183
<b>A9.3</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Publikationen Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten .....</b>	<b>184</b>
A9.3.1	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten .....	184
A9.3.2	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten.....	185
A9.3.3	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten.....	186
A9.3.4	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten ....	188
<b>A10</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>189</b>
<b>A10.1</b>	<b>Suchstrategien zur Nutzenbewertung.....</b>	<b>189</b>
A10.1.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	189
A10.1.2	Suche in Studienregistern.....	192
<b>A10.2</b>	<b>Suchstrategien zur ökonomischen Bewertung .....</b>	<b>192</b>
<b>A11</b>	<b>Bewertung der Qualität der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche .....</b>	<b>195</b>
<b>A12</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und der ReviewerIn.....</b>	<b>196</b>

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kurzübersicht der eingeschlossenen Studien.....	36
Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte .....	38
Tabelle 3: Übersicht der Effekte der Einzelstudien in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte .....	42
Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	44
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	67
Tabelle 6: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	73
Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung .....	74
Tabelle 8: Berücksichtigte systematische Übersichten.....	82
Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung.....	85
Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	86
Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	88
Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	91
Tabelle 13: Ein- / Ausschlusskriterien für Frauen in den Studien .....	93
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	94
Tabelle 15: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial .....	96
Tabelle 16: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Parameter und Instrumente (zu Schmerzen nur insgesamt).....	98
Tabelle 17: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung von Schmerzparametern .....	99
Tabelle 18: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Schmerzen.....	100
Tabelle 19: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	101
Tabelle 20: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen.....	104
Tabelle 21: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	111
Tabelle 22: Geschätzte Kosten der Interventionen mit Anhaltspunkt für einen Nutzen .....	115
Tabelle 23: Geschätzte Kosten für Beispiele von Interventionen ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen .....	116
Tabelle 24: Interventionskosten pro Frau und Therapie (Interventionen mit Anhaltspunkt für einen Nutzen) .....	117

Tabelle 25: Interventionskosten pro Frau und Therapie (Beispiele für Interventionen ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen).....	118
Tabelle 26: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung.....	120
Tabelle 27: Studiencharakteristika.....	121
Tabelle 28: Modell.....	122
Tabelle 29: Daten zum Nutzwerten .....	122
Tabelle 30: Daten zu Kosten.....	123
Tabelle 31: Ergebnisse Kosten- und / oder Kosteneffektivität .....	125
Tabelle 32: Bewertung der Berichtsqualität .....	126
Tabelle 33: Bewertung der Übertragbarkeit.....	128
Tabelle 34: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten.....	130
Tabelle 35: Bewertung der Wichtigkeit von Kriterien zur ethischen Bewertung von NMNO-Verfahren zur Behandlung von Schmerzen bei Endometriose durch Betroffene (n=65) .....	138
Tabelle 36: Ethische Bewertung von NMNO-Verfahren zur Schmerzbehandlung bei Endometriose .....	139
Tabelle 37: Soziale Aspekte der Schmerzbehandlung bei Endometriose.....	140
Tabelle 38: Rechtliche Aspekte der Schmerzbehandlung bei Endometriose .....	145
Tabelle 39: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten einer Therapie mit Laktobazillen (Intervention ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen) .....	154
Tabelle 40: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten der pulsierenden hochintensiven Lasertherapie (Intervention mit Anhaltspunkt für einen Nutzen).....	155
Tabelle 41: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten einer Therapie mit Resveratrol (Intervention ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen).....	156
Tabelle 42: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten einer kognitiven Verhaltenstherapie (Intervention ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen)..	157
Tabelle 43: Domänen des EUnetHTA Core Modells.....	176
Tabelle 44: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht von NICE 2017 .....	195

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion..... 83  
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion..... 119

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMG	Das deutsche Arzneimittelgesetz
BGB	Das Bürgerliche Gesetzbuch
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
DRG	Diagnosis Related Groups
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EHP-30 bzw. EHP-5	Engl.: Endometriosis Health Profile. Fragebogen zur Erhebung der Endometriose-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FU	Follow-up (Nachbeobachtung)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte (Verzeichnis für privatärztliche Leistungen)
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten (Datenbank)
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MDR	Medical Device Regulation (Medizinprodukte Durchführungsgesetz)
MPG	Medizinprodukte Gesetz
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMNO	Nicht medikamentös / nicht operativ
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-12-Tool	Der gekürzte (engl. „short form“) Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mit 12 Fragen)
SGB V	Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch (gesetzliche Krankenversicherung)
StGB	Strafgesetzbuch
TENS	Transkutane elektrische Nervenstimulation
VAS Score	Die Visuelle Analogskala
QALY	Ein qualitätskorrigiertes Lebensjahr (engl. quality-adjusted life year)

# HTA-Überblick

## 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 IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.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

Die Information zum medizinischen Hintergrund wurde primär aus der „Interdisziplinären S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose“ der Arbeitsgruppe der Deutschen, Österreichischen, Schweizerischen und Tschechischen Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe unter Mitarbeit der Stiftung Endometrioseforschung und der Europäischen Endometriose Liga zusammengefasst [1]. Zusätzliche Informationen wurden entsprechend gekennzeichnet.

### **Krankheitsbild der Endometriose**

Die Endometriose wird verursacht durch Ansiedlungen von Gewebe, das der Gebärmutter-schleimhaut ähnelt, an Stellen außerhalb der Gebärmutterhöhle. Die Erkrankung tritt überwiegend im gebärfähigen Alter auf und ist hormonabhängig. Leitsymptom ist der Unterbauchschmerz vor allem bei der Menstruationsblutung.

Ätiologie und Pathogenese der Endometriose sind weiterhin nicht eindeutig geklärt. Die Endometriose gilt als gutartige Erkrankung, allerdings kann sie sich durch Infiltration organübergreifend ausbreiten. In sehr seltenen Fällen kann sich auf dem Boden einer Endometriose ein Ovarialkarzinom (Eierstockkrebs) entwickeln.

Bei der Endometriose können verschiedene Organe befallen werden: Bauchfell (meistens im unterem Bauchraum), Eierstock und Eileiter, Gebärmtermuskulatur, Scheidenwand zwischen Scheide und Enddarm, Harnblase und Mastdarm. Seltene aber typische extragenitale Lokalisationen sind das Zwerchfell, der Wurmfortsatz, der Nabel und postoperative Narben. Sehr selten befällt die Endometriose Milz, Lunge, Nieren, Gehirn oder Skelett.

Starke Schmerzen im Unterbauch sind sehr verbreitete Symptome. Diese Schmerzen können vor allem abhängig, aber auch unabhängig von der monatlichen Regelblutung auftreten. Die Symptomatik kann individuell sehr variieren. Oft beschriebene Beschwerden und Symptome der Endometriose sind: Bauch- und Rückenschmerzen (oft ausstrahlen in die Beine) vor und während der Menstruation (lat. Dysmenorrhoe), Schmerzen während und nach dem Geschlechtsverkehr (lat. Dyspareunie), Schmerzen beim Stuhlgang (lat. Dyschezie) oder Wasserlassen (lat. Dysurie), zyklische Blutungen aus Blase oder Darm (zum Zeitpunkt der Menstruation). Verbunden mit diesen Symptomen können auch allgemeine Symptome wie Müdigkeit, Erschöpfung, Schlafstörungen sowie Stimmungsschwankungen auftreten.

Die Endometriose ist eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen. Verlässliche Angaben zur Häufigkeit fehlen allerdings; die in der Literatur mitgeteilten Prävalenzraten schwanken stark. Man schätzt, dass in Deutschland jährlich ca. 40 000 Neuerkrankungen auftreten. Etwa 20 000 Frauen werden in Deutschland jedes Jahr wegen Endometriose zur Krankenhausbehandlung eingewiesen. Die volkswirtschaftliche Bedeutung durch medizinischen Aufwand und Arbeitsausfall ist beachtlich.

Zur Angabe des Ausprägungsgrads der Endometriose wird die rASRM-Stadieneinteilung und bei tief infiltrierender Endometriose - vor allem im deutschsprachigen Raum - zusätzlich die ENZIAN-Klassifikation angewendet. Nach International Classification of Diseases (ICD)-10 wird die Endometriose (N80) nach ihrer Lokalisation subklassifiziert: des Uterus (N80.0), des Ovars (N80.1), der Tuba uterina (N80.2), des Beckenperitoneums (N80.3), des Septum rectovaginale und der Vagina (N80.4), des Darmes (N80.5) und der Hautnarbe (N80.6) [2].



Das Dilemma der Endometriose besteht einerseits in dem langen Intervall (Angaben je nach Quelle bis zu 10 Jahre im Durchschnitt) zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der korrekten Diagnose und andererseits in wiederholten Operationen bei möglichem chronischen Verlauf der Erkrankung. Endometriose kann mit unerfülltem Kinderwunsch / Unfruchtbarkeit einhergehen, wobei ein kausaler Zusammenhang nicht abschließend geklärt ist.

Zum Nachweis der Endometriose soll grundsätzlich eine Operation (meist Laparoskopie) mit histologischer Untersuchung durchgeführt werden. Die Verdachtsdiagnose verschiedener Formen der Endometriose erfolgt primär klinisch sowie mithilfe vaginaler, rektaler beziehungsweise abdominaler Sonographie sowie bei speziellen Fragestellungen mittels Magnetresonanztomographie.

### **Therapie der Endometriose**

Es gibt keine kausale Behandlung, die das Entstehen einer Endometriose verhindert. Die operative (ggf. laparoskopische) Entfernung der Herde zur Symptomkontrolle gilt als „Goldstandard“. Zur Behandlung der mit Endometriose assoziierten Beschwerden können Hormonpräparate wie Gestagene, orale Antikonzeptiva oder GnRH-Analoga zur Unterdrückung der ovariellen Funktion eingesetzt werden. Auch die Einlage einer hormonhaltigen Verhütungsspirale in die Gebärmutterhöhle kann Linderung bringen. Außerdem werden zur Schmerzlinderung häufig nichtsteroidale Antiphlogistika eingesetzt. Allerdings werden von vielen Frauen Hormonpräparate und manchmal auch nichtsteroidale Antiphlogistika nicht vertragen beziehungsweise abgelehnt.

Alternativ oder ergänzend zu Chirurgie und/oder zu Medikamenten werden auch andere Maßnahmen eingesetzt, die weder medikamentös noch operativ sind. Diese werden im vorliegenden HTA-Bericht einheitlich als „nicht medikamentöse/nicht operative (NMNO) Verfahren“ bezeichnet, auch wenn in den Quellen insbesondere für Methoden wie Akkupunktur oder physikalisch basierte Methoden häufig die Begriffe „komplementäre“ bzw. „alternative“ Methoden verwendet werden. Diese Verfahren können in die folgenden Verfahrensgruppen eingeteilt werden:

- Lebensstiländerungen (z. B. Bewegungsprogramme, Ernährungsumstellung),
- Psychologische Methoden (z. B. kognitive Verhaltenstherapie, Psychosexualtherapie, Psychosomatische Beratung),
- Physikalisch basierte Methoden (z. B. Akupunktur, transkutane elektrische Nervenstimulation=TENS, manuelle und physikalische Therapien),
- Verwendung von in der Natur vorkommenden Substanzen (z. B. Phytotherapie mit chinesischen Kräutern)

Die Behandlung von Frauen mit Endometriose und unerfülltem Kinderwunsch erfolgt oft in Kooperation mit der Reproduktionsmedizin.

### **1.3 Versorgungssituation**

#### **Regulatorischer Status für den Einsatz von NMNO-Verfahren**

Die in diesem HTA-Bericht untersuchten Verfahren werden grundsätzlich weder als Medikamente noch als Medizinprodukte betrachtet, wobei z. B. Akupunkturnadeln als Medizinprodukte geführt werden (Gefahrenklasse II nach U.S. Food and Drug Administration, FDA). Es gibt in Deutschland keine stringenten gesetzlichen Regelungen für ihre Anwendung [3].

Grundsätzlich müssen pflanzliche Fertigarzneimittel in der EU wie andere Fertigarzneimittel vor der Vermarktung gemäß den Bestimmungen des Arzneimittelrechts zugelassen werden vgl. Richtlinie 2001/83/EG sowie § 39a des Arzneimittelgesetzes (AMG) [4]. Die in diesem HTA-Bericht untersuchten Substanzen fallen aber nicht unter die Definition der pflanzlichen Fertigarzneimittel (zum Arzneimittelbegriff vgl. § 2 AMG [4]). Lebensstiländerungen und psychologische Methoden brauchen keine Zulassung. Der Einsatz von NMNO-Verfahren zur Behandlung der Endometriose wird von den gesetzlichen Krankenkassen üblicherweise nicht erstattet.

#### **Voraussetzungen für den Einsatz von NMNO-Verfahren**

Der Einsatz einiger der untersuchten Verfahren erfordert fachliche Voraussetzungen:

Eine Tätigkeit als Verhaltenstherapeut (psychologischer bzw. ärztlicher Psychotherapeut mit Fachkundenachweis in der Verhaltenstherapie) erfordert die Erlangung einer staatlichen Approbation zur Ausübung eines Heilberufes.

Die Zusatz-Weiterbildung Akupunktur wurde in die (Muster-)Weiterbildungsordnung der Bundesärztekammer 2003 eingeführt. Nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) von 2007 wird neben der Zusatzbezeichnung „Akupunktur“ der Nachweis der jeweils 80-stündigen Kurse „Spezielle Schmerztherapie“ und „Psychosomatische Grundversorgung“ vorausgesetzt.

#### **Inanspruchnahme von NMNO-Verfahren**

Deutschland ist neben der Schweiz in Europa führend in der Inanspruchnahme von komplementären oder alternativen Verfahren [5]. Dabei werden vor allem die Phytotherapie und die Akupunktur häufig angewendet. Frauen wenden diese Verfahren generell häufiger an als Männer, wobei der Anteil an Frauen mit höheren Bildungsabschlüssen bei den Nutzerinnen der Methoden höher ist [6]. Zuverlässige Angaben zur Inanspruchnahme von NMNO-

Verfahren bei Frauen mit Endometriose in der Literatur fehlen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Einsatz bei den betroffenen Frauen hoch ist.

#### **1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden**

Der HTA-Bericht geht auf den Vorschlag einer Themenvorschlagenden zurück, die darauf hinweist, dass eine Behandlung endometriosebedingter Schmerzen mit einer Hormontherapie oder mit Schmerzmitteln bei Kinderwunsch nicht möglich bzw. nicht gewünscht sei. Sie fragt daher, welche nicht medikamentösen Möglichkeiten es zur Reduktion endometriosebedingter Schmerzen gibt, wenn aufgrund eines Kinderwunsches die Hormontherapie abgesetzt wurde und operative Methoden nicht in Frage kommen oder bereits ausgeschöpft sind. Aus diesem Vorschlag wurde von den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ThemenCheck Medizin beim IQWiG eine HTA-Fragestellung entwickelt.

#### **1.5 Erfahrungsberichte von Betroffenen als ergänzendes Informationsangebot**

Als Ergänzung zur Einführung in das Erkrankungsbild stellt das IQWiG individuelle Erfahrungsberichte von Patientinnen, Patienten und / oder Angehörigen zur Verfügung. Die anonymisierten Erfahrungsberichte können einen Zugang zum individuellen Erleben der Erkrankung und zum Umgang mit ihren Folgen schaffen. Damit können sie helfen, die Perspektiven von Betroffenen besser nachzuvollziehen.

Die Erfahrungsberichte fassen Interviews zusammen und sind auf der IQWiG-Webseite [www.gesundheitsinformation.de](http://www.gesundheitsinformation.de) veröffentlicht. Sie sind nicht repräsentativ und Aussagen in den Erfahrungsberichten stellen keine Empfehlungen des IQWiG dar.

Näheres zur Methodik der Erfahrungsberichte finden Sie im Methodenpapier des IQWiG [7].

Sie finden die Erfahrungsberichte hier:

<https://www.gesundheitsinformation.de/EB-Endometriose>

## 2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit NMNO-Verfahren im Vergleich zu einer Behandlung ohne deren Einsatz bei Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose hinsichtlich Schmerzlinderung und gegebenenfalls weiteren patientenrelevanten Endpunkten,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) und die Bewertung der Kosteneffektivität von einer Behandlung mit NMNO-Verfahren zur Schmerzlinderung im Vergleich zu einer Behandlung ohne deren Einsatz bei Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit einem Einsatz von NMNO-Verfahren zur Schmerzlinderung bei Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose verbunden sind.

### 3 Methoden

#### 3.1 Methoden Nutzenbewertung

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose. Die Prüflntervention bildete die Behandlung mit NMNO-Verfahren (Lebensstiländerungen, psychologische und physikalisch basierte Methoden, Verwendung von in der Natur vorkommenden Substanzen). Als Vergleichsintervention galt die Behandlung ohne deren Einsatz (Placebo bzw. Scheinintervention, Behandlung ohne den Einsatz von NMNO-Verfahren, keine Therapie). Es mussten mindestens 80 % der eingeschlossenen Frauen die genannten Einschlusskriterien erfüllen. Die Anwendung von medikamentösen Vergleichsinterventionen sollte im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus bzw. leitliniengerechter Verordnung erfolgen.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Tod
- Schmerzen (obligater Endpunkt zum Einschluss einer Studie in die Auswertung)
- Weitere Morbiditätsendpunkte
- Einfluss auf Fertilität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Aktivitäten des täglichen Lebens (einschließlich körperlicher Funktionsstatus)
- Notwendige Rezidivbehandlung (z. B. Operationen, medikamentöse Therapie)
- Unerwünschte Ereignisse

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein. Studien mit weniger als 10 Frauen in jedem Studienarm wurden ausgeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Die Identifizierung relevanter Studien erfolgte in einem zweistufigen Verfahren. Zunächst wurden systematische Übersichten zum Thema des Berichts im Rahmen einer fokussierten Informationsbeschaffung gesucht. Diese Suche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und Health Technology Assessment Database sowie auf den Webseiten des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche fand am 30.10.2019 statt und wurde auf das Publikationsdatum ab Januar 2014 eingeschränkt. Da eine thematisch umfassende, ausreichend aktuelle systematische Übersicht mit hochwertiger

Qualität der Informationsbeschaffung identifiziert wurde, wurde diese als Basis für den Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet.

Danach erfolgte eine systematische Recherche nach relevanten Studien für den Zeitraum, der durch die als Basis für die vorliegende Nutzenbewertung ausgewählte systematische Übersicht nicht vollständig abgedeckt wurde (ab 2016). Diese Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die Suche fand am 24.03.2020 statt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister und die Sichtung von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten.

Die Selektion relevanter Studien aus der Recherche erfolgte von 3 Personen unabhängig voneinander. Die Ergebnisse der Selektion wurden nach der Volltextbewertung zusammengefasst. Rechercheergebnisse aus weiteren Informationsquellen wurden von 1 Person auf Studien gesichtet und von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Art der Prüfintervention in Verfahrensgruppen unterteilt und beschrieben.

Da die Studien hinsichtlich der untersuchten Prüfinerventionen nicht vergleichbar waren bzw. unzureichend Daten lieferten (Laktobazillen), wurde keine Metaanalyse durchgeführt, sondern es erfolgte wie für eine solche Datenlage im Protokoll geplant eine qualitative Zusammenfassung.

Für jeden Endpunkt des jeweiligen Vergleichs wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen. Ergebnisse, die z. B. nicht auf Daten in einem Follow-up (FU) von  $\geq 70\%$  der in die Studie eingeschlossenen Frauen basieren, fließen nicht in die Ableitung des Nutzens ein.

### **3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung**

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

gesundheitsökonomische Evaluationen betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität oder zu Kosten der Prüfintervention gegenüber der Vergleichsintervention machen.

Primär wurden die Interventionskosten der NMNO-Verfahren bestimmt, für die zumindest ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei der Nutzenbewertung abgeleitet wurde. Zusätzlich wurden für Verfahrensgruppen ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen die Interventionskosten für jeweils ein Verfahren als Beispiel geschätzt. Die Suche nach jeweiligen Informationen erfolgte in Internet-Quellen.

Danach wurde nach vergleichenden gesundheitsökonomischen Studien bzw. Modellen gesucht. Es wurden sonst gleiche Kriterien zur Population und Vergleichsinterventionen beim Einschluss von Publikationen wie bei der Nutzenbewertung verwendet. Es gab keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

Es wurde eine Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung in folgenden Informationsquellen durchgeführt: bibliografische Datenbanken, MEDLINE, Embase, HTA Database, Referenzliste identifizierter systematischer Übersichten. Die identifizierten Zitate wurden durch 1 Person selektiert und durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Die für die Bewertung notwendigen Informationen wurden aus den Publikationen in Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse der Evaluationen und die Schlussfolgerungen wurden beschrieben. Außerdem wurden Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem bewertet.

### **3.3 Methoden ethische Aspekte**

Ethische Aspekte lassen sich aus ethischen Prinzipien ableiten [8]. Von einem ethischen Aspekt kann dann gesprochen werden, wenn a) ein oder mehrere medizinethische Prinzipien unberücksichtigt bleiben („ethisches Risiko“), wenn b) einem oder mehreren medizinethischen Prinzipien besonders entsprochen wird („ethische Chance“) oder wenn c) Konflikte zwischen zwei oder mehr Prinzipien bestehen („ethische Herausforderung“) [9]. Es wurde ein Public-Health-Ethik-Rahmengerüst als Grundlage verwendet [10], welches nach Abgleich mit dem Hofmannschen Fragekatalog [11] auf 7 ethische Prinzipien erweitert wurde: Nutzenpotentiale, Schadenspotentiale, Selbstbestimmung, Gerechtigkeit, Menschenwürde, Effizienz und Legitimität.

Für die Identifizierung von ethischen Aspekten im Zusammenhang mit NMNO-Verfahren zur Schmerzbehandlung bei Endometriose wurde eine orientierende Recherche durchgeführt und die eingeschlossene Fachliteratur ausgewertet (PhilPapers, PubMed, Google Scholar). Zudem wurden nationale Selbsthilfeangebote recherchiert und relevantes Informationsmaterial ausgewertet. Auch die Transkripte der Interviews mit Betroffenen zur Identifikation patientenrelevanter Endpunkte wurden berücksichtigt. Schließlich diente auch eine

theoriebasierte Reflexion durch die Berichtsautorinnen und -autoren (basierend auf dem oben erwähnten Prinzipienansatz) der Identifikation von weiteren ethischen Aspekten.

Die identifizierten ethischen Aspekte bildeten die Grundlage für die Formulierung von konkreten Bewertungskriterien für NMNO-Verfahren der Schmerzbehandlung. Hierfür wurden zusätzlich auch ethisch relevante Aspekte aus der Domäne Soziales berücksichtigt. Für die Bewertung dieser Verfahren wurden die Kriterien als Prüffragen formuliert. Die Verständlichkeit der Prüffragen wurde redaktionell überarbeitet sowie von Expertinnen, Experten sowie Patientinnen validiert. Zudem wurden Betroffene in einer anonymen Online-Umfrage um eine Einschätzung der Wichtigkeit der einzelnen Kriterien gebeten, wodurch die Bewertungskriterien gewichtet werden konnten. Anhand dieses Kriterienkatalogs wurden NMNO-Verfahren der Schmerzbehandlung bei Endometriose in einer moderierten Sachverständigen-Diskussionsrunde mit den Verantwortlichen der anderen HTA-Domänen sowie einer in der Endometriose-Behandlung erfahrenen Klinikerin mittels drei Stufen ([eher] unkritisch / unter Umständen kritisch / [eher] kritisch) bewertet. Aufgrund des Umstandes, dass im HTA-Bericht keine spezifische Intervention untersucht wurde, sondern vielmehr verschiedene Typen von Interventionen (Lebensstiländerung, Psychologische Methoden, Physikalisch basierte Methoden, Verwendung von in der Natur vorkommenden Substanzen), war die Bewertung eher exemplarisch zu verstehen, erfolgte in der Diskussion aber oft typenübergreifend.

### **3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

#### **3.4.1 Soziale Aspekte**

Soziale Aspekte ergeben sich aus dem Betroffen-sein und oder aus der Nutzung der Technologie. Dafür werden Informationen mit Blick auf (1) soziodemografische Daten, wie Alter, Familienstand, Bildung, berufliche Situation, Einkommensschicht u. a., (2) den Zugang zu NMNO-Verfahren der Schmerzbehandlung bzw. Gruppen von Verfahren (Lebensstiländerungen, psychologische Methoden, physikalisch basierte Methoden, Verwendung von in der Natur vorkommenden Substanzen), (3) den Einfluss der Methoden auf das (soziale) Leben der Nutzerinnen und (4) die Präferenzen und Meinungen der möglichen Nutzerinnen zu den verschiedenen Verfahren bzw. Gruppen von Methoden.

Für die Identifizierung sozialer Aspekte wurde eine orientierende Recherche (PhilPapers, PubMed, Google Scholar) durchgeführt und zusätzlich das für die Domäne Ethik gesammelte Material (inkl. der Informationen der Selbsthilfe) ausgewertet.

#### **3.4.2 Rechtliche Aspekte**

Für die Aufarbeitung wurde eine orientierende Recherche vor allem in den Angaben aus Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien durchgeführt. Die folgenden Dokumente wurden ebenfalls auf mögliche rechtliche Aspekte geprüft: in die Nutzenbewertung und



gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien, das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen.

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

Bei der Analyse der rechtlichen Aspekte wurden die bestehenden rechtlichen Regelungen herangezogen und auf den Einzelfall angewendet. Dies betrifft – unter anderem mit Blick auf die in dem von Brönneke 2016 [12] entwickelten Leitfaden dargestellten Punkte – hier zum einen die Regulierungen und Leitlinien mit Blick auf die Behandlungsmethode, zum anderen die Bestimmungen bezüglich des Behandlungsvertrags sowie der Erstattung der Behandlungsmethode bei gesetzlich Krankenversicherten. Dazu wurden die einschlägigen Gesetze und Normen (aus dem BGB, StGB, SGB V) untersucht. Die Anwendung der Normen auf den Einzelfall erfolgte unter Verwendung der gängigen juristischen Auslegungsmethoden. Überdies wurden bei Darstellung und Bewertung der rechtlichen Situation zur Erläuterung der Normen die relevanten Kommentierungen herangezogen, um darauf aufbauend zentrale Urteile sowie weitere Literatur einbeziehen zu können. Dort finden sich relevante Urteile und weiterführende Literatur. Überdies wurden auch medizinische Publikationen wie etwa das Bundesärzteblatt auf aktuelle juristische Hinweise hin durchsucht. Die Literatur wurde daraufhin bewertet, ob sie von anerkannten Autorinnen und Autoren, d. h. Expertinnen und Experten mit entsprechendem Fachwissen, verfasst wurde und ob die Publikation inhaltlich zielführend ist.

### **3.4.3 Organisatorische Aspekte**

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten erfolgte anhand des von Perleth 2014 [13] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden. Es wurde eine orientierende Recherche durchgeführt. Bei dieser wurden die in der Nutzenbewertung, gesundheitsökonomischen, ethischen und sozialen Bewertungen identifizierten Quellen sowie die Betroffeneninterviews ausgewertet, durch eine Internetrecherche sowie Diskussionen unter den Sachverständigen ergänzt. Es wurden primär organisatorische Aspekte zu den NMNO-Verfahren aufgearbeitet, für die zumindest ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei der Nutzenbewertung abgeleitet wurde. Für Verfahrensgruppen ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen wurden zusätzlich beispielhaft organisatorische Aspekte für jeweils ein Verfahren angegeben.

## **4 Ergebnisse: Nutzenbewertung**

### **4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung**

Es wurde eine systematische Übersicht als ausreichend aktuell (Recherche im November 2016), thematisch umfassend und methodisch hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt. Die Suche nach systematischen Übersichten fand am 30.10.2019 statt.

Die Informationsbeschaffung ergab für die Fragestellung 11 relevante randomisierte kontrollierte Studien (12 Publikationen). Es wurden außerdem bei den Registereinträgen 7 geplante sowie 11 laufende Studien identifiziert. Des Weiteren wurden 8 Studien (10 Registereinträge) mit unklarem Status und 5 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Insgesamt zu 3 dieser Studien wurden bereits publizierte Studiendesigns identifiziert. Die Suche in Literaturdatenbanken fand am 24.03.2020 statt, die Suche in den Studienregistern am 22.06.2020.

### **4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Die Studien wurden je nach untersuchter Prüfintervention in 3 Gruppen unterteilt: „Phytotherapie“ (gemäß Abschnitt 1.2 Verfahrensgruppe „Verwendung von in der Natur vorkommenden Substanzen“), „Nahrungsergänzungsmittel“ (Verfahrensgruppe „Lebensstiländerungen“) sowie „Physikalisch basierte und psychologische Methoden“ (Verfahrensgruppen zusammengefasst, da in 1 RCT der gleichzeitige Einsatz beider Methoden) (Tabelle 1).

#### **Phytotherapie**

Insgesamt wurden 3 RCT (Flower 2011 [14], Zhu 2014 [15] und Mendes da Silva 2017 [16]) zum Einsatz Phytotherapie bei Frauen mit Endometriose identifiziert. Die Studien wurden von 2006 bis 2015 in UK, China bzw. Brasilien durchgeführt. Es wurden in den Studien zwischen 33 und 104 Frauen einbezogen. In allen Studien hatten Frauen eine laparoskopisch bestätigte Endometriose. Das Durchschnittsalter der Frauen in den Studien lag bei 28 bis 35 Jahren.

In Flower 2011 wurde eine individuelle Zubereitung aus Kräutern und in Mendes da Silva 2017 Resveratrol-Kapseln (Phytoöstrogen) gegenüber Placebo getestet, in Mendes da Silva 2017 außerdem jeweils zusätzlich zu kombinierten oralen Kontrazeptiva. In Zhu 2014 wurde der Einsatz der sogenannten Dan'e Mischung gegenüber keiner Therapie untersucht, jeweils zusätzlich zu kombinierten oralen Kontrazeptiva unmittelbar nach 33-tägiger postoperativer Anwendung dieser Kontrazeptiva.

### **Nahrungsergänzungsmittel**

Zum Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln wurden insgesamt 4 RCTs (Itoh 2011 [17], Almassinokiani 2016 [18], Khodaverdi 2019 [19] und Abokhrais 2020 [20]) in den Bericht eingeschlossen. Die Studien wurden von 2008 bis 2017 in UK, China bzw. Iran (2 RCTs) durchgeführt. Es wurden in den Studien zwischen 33 und 66 Frauen einbezogen. In Itoh 2011 wurde die Endometriose bei Frauen lediglich klinisch diagnostiziert, in allen anderen RCTs laparoskopisch. Das Durchschnittsalter der Frauen in den Studien lag bei 30 bis 36 Jahren.

In Itoh 2011 und Khodaverdi 2019 wurden als Nahrungsergänzungsmittel Laktobazillen, in Almassinokiani 2016 Vitamin D und in Abokhrais 2020 Omega-3 polyungesättigte Fettsäure jeweils oral gegenüber Placebo (in Abokhrais 2020 - Olivenöl) getestet. Nur in Abokhrais 2020 erhielten einige Frauen hormonelle Kontrazeptiva, in den anderen RCTs durften die Frauen einige Monate vor Studienbeginn keine Hormone einnehmen.

### **Physikalisch basierte und psychologische Methoden**

Physikalisch basierte und psychologische Methoden wurden in 4 RCTs (Meissner 2016 [21], de Sousa 2016 [22], Goncalves 2017 [23] und Thabet 2018 [24]) untersucht. Die Studien wurden von 2010 bis 2015 (Angaben für 3 RCTs) in Deutschland, Brasilien (2 RCTs) bzw. Saudi-Arabien durchgeführt. Es wurden in den Studien zwischen 40 und 67 Frauen einbezogen. In 2 Studien (Meissner 2016, Thabet 2018) wurde Endometriose laparoskopisch bestätigt. In 2 anderen Studien (de Sousa 2016, Goncalves 2017) wurden keine Diagnosekriterien angegeben; in diesen Studien blieben Schmerzen bis zum Studienbeginn trotz durchgeführter (meist hormoneller) Therapie bestehen. Das Durchschnittsalter der Frauen in den Studien lag bei 31 bis 36 Jahren (Angaben für 3 Studien).

In Meissner 2016 wurde Psychotherapie mit somatosensorischer Stimulation, in de Sousa 2016 Akupunktur, in Goncalves 2017 Hatha Yoga und in Thabet 2018 pulsierende hochintensive Lasertherapie (mit Wärmerzeugung) getestet. Zwei RCTs (de Sousa 2016 und Thabet 2018) verglichen die Prüftherapie mit Simulation in der Kontrollgruppe; 2 weitere RCTs (Meissner 2016 und Goncalves 2017) mit keiner Therapie. Hormone durften nur in Meissner 2016 (im letzten Monat) vor Studienbeginn nicht eingenommen werden. In Meissner 2016 wurde außerdem nach der randomisierten Phase die Prüfintervention weiter in der Interventionsgruppe aber auch in der Kontrollgruppe eingesetzt.

Tabelle 1: Kurzübersicht der eingeschlossenen Studien

Studie	N	Intervention	Vergleich	Dauer	Hormontherapie
<b>Phytotherapie</b>					
Flower 2011	33	Ch. Phytotherapie	Placebo	16 Wo	keine (letzte 3 Mo)
Zhu 2014 <sup>a</sup>	104	Dan'e Mischung	Keine Therapie	30 Tage	COC in beiden Armen
Mendes da Silva 2017	44	Resveratrol	Placebo	42 Tage	COC in beiden Armen
<b>Nahrungsergänzungsmittel</b>					
Itoh 2011	66	Laktobazillen	Placebo	12 Wo	keine (letzte 3 Mo)
Almassinokiani 2016	39	Vitamin D	Placebo	12 Wo	keine (letzte 6 Mo)
Khodaverdi 2019	37	Laktobazillen	Placebo	8 Wo	keine (nach OP)
Abokhrais 2020	33	O-PUFA	Placebo	2 Mo	bei ca. 20% Frauen
<b>Physikalisch basierte und psychologische Methoden</b>					
Meissner 2016	67	P+S Stimulation	Warteliste	3 Mo <sup>b</sup>	keine (letzter 1 Mo)
De Sousa 2016	46	Akupunktur	Simulation	5 Wo	Nutzung Kontrazeptiva
Goncalves 2017	40	Hatha Yoga	Kein Hatha Yoga	8 Wo	bei ca. 80% Frauen
Thabet 2018	40	PH Lasertherapie	Simulation	8 Wo	alle Hormonspritze
a: in der Studie noch 3. Arm: keine COC und keine Dan'e Mischung					
b: danach Prüfintervention in beiden Studienarmen bis 24 Mo					
<u>Abkürzungen:</u> Ch: chinesische; COC: combined oral contraceptive, Mo: Monat; N: Anzahl Frauen; OP: Operation; O-PUFA: Omega-3 polyungesättigte Fettsäure (Omacor); PH: Pulsierende hochintensive; P+S Stimulation: Psychotherapie mit somatosensorischer Stimulation; Wo: Woche.					

### 4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 11 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 2 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

In allen Studien wurden Daten zum obligatorischen Endpunkt Schmerzen berichtet. Bei einigen Studien gab es getrennte Ergebnisse für Dysmenorrhoe, Dyspareunie und Dyschezie, andere Schmerzarten (oft nicht genau definiert), bei einigen nur Gesamtschätzungen. Bei Angaben zu Beckenschmerzen, täglichen Schmerzen und nicht-zyklischen Schmerzen war nicht immer deutlich, welche Arten von Schmerzen berücksichtigt wurden. Die Frauen hatten meistens nicht alle, sondern nur einige dieser Schmerzarten. Schmerzen wurden am häufigsten mit VAS Score gemessen, allerdings auch mit 7 anderen Instrumenten, darunter entsprechende Domänen von Lebensqualitätscores.

Zur Mortalität und zu weiteren Morbiditätsendpunkten wurden in keiner Studie Daten berichtet, zum Einfluss auf die Fertilität nur in Zhu 2014 (Schwangerschaft, Lebendgeburt, Fehlgeburt, Totgeburt, extrauterine Schwangerschaft). Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse wurden in 6 Studien erwähnt (Flower 2011, Zhu 2014, Mendes da Silva 2017, Itoh 2011, Khodaverdi 2019, Abokhrais 2020).

In 6 Studien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht: in 3 RCTs gemessen mit dem EHP-30 Tool (in De Sousa 2016 Daten für Gesamtscore, in Flower 2011 und Goncalves 2017 Daten nur für Domänen); in 2 RCTs mit dem SF-12-Tool (Daten für 2 Komponenten; Abokhrais 2020, Meissner 2016) und in 1 RCT mit dem EHP-5 Tool (Daten für Gesamtscore; Thabet 2018).

In 9 RCT wurden Ergebnisse am Therapieende (Flower 2011, Mendes da Silva 2017, Itoh 2011, Khodaverdi 2019, Abokhrais 2020, Meissner 2016, De Sousa 2016, Goncalves 2017, Thabet 2018), in 2 RCTs erst für 4 Wochen (Almassinokiani 2016) bzw. für 3 Monate (Zhu 2014) nach Therapieende präsentiert; in 3 RCTs wurden außerdem Ergebnisse in weiterem Follow-up nach 4 Wochen (Khodaverdi 2019), 2 Monate (De Sousa 2016) sowie 3 und 21 Monate (Meissner 2016) nach Therapieende angegeben. Einige Ergebnisse waren jedoch verzerrungsbedingt nicht zur Ableitung des Nutzens verwertbar (basieren auf <70% der randomisierten Frauen oder aufgrund verzerrungsbedingter fehlender Plausibilität).

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte									
	Mortalität		Morbidität					LQ		
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	Schmerzen: Dysmenorrhoe	Schmerzen: Dyspareunie	Schmerzen: Dyschezie	Schmerzen: andere	Schmerzen: insgesamt	Weitere Morbiditätspunkte	Einfluss auf Fertilität	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>Phytotherapie</b>										
Flower 2011	-	○	○	○	OTS	○ <sup>a</sup>	-	-	● <sup>b</sup>	○Dm <sup>c</sup>
Zhu 2014	-	-	-	-	-	●	-	●	● <sup>b</sup>	-
Mendes da Silva 2017	-	-	-	-	-	●	-	-	● <sup>b</sup>	-
<b>Nahrungsergänzungsmittel</b>										
Itoh 2011	-	●	-	-	●NZ	-	-	-	● <sup>b</sup>	-
Almassinokiani 2016	-	●	-	-	○BS	-	-	-	-	-
Khodaverdi 2019	-	○	○	-	○BS	○	-	-	● <sup>b</sup>	-
Abokhrais 2020	-	-	-	-	-	●	-	-	● <sup>b</sup>	●Km <sup>c</sup>
<b>Physikalisch basierte und psychologische Methoden</b>										
Meissner 2016	-	-	○	○	○BS	○	-	-	-	○Km <sup>c</sup>
De Sousa 2016	-	-	○	-	○BS	-	-	-	-	○
Goncalves 2017	-	-	-	-	○TS	○ <sup>a</sup>	-	-	-	○Dm <sup>c</sup>
Thabet 2018	-	-	-	-	-	●	-	-	-	●
<p>● Daten wurden berichtet und waren zur Ableitung des Nutzens verwertbar.  ○ Daten wurden berichtet, aber waren zur Ableitung des Nutzens nicht verwertbar.  - Der Endpunkt wurde nicht erhoben bzw. es wurden keine Daten berichtet</p>										
<p>a: Laut Domäne "Schmerzen" im LQ-Score (EHP-30)  b: keine schwere unerwünschte Ereignisse in den beiden Gruppen  c: kein Gesamtwert, Angaben nur für Domänen oder Komponente des LQ-Scores</p>										
<p><u>Abkürzungen:</u> BS: Beckenschmerzen; Dm: Domänen; Ges: Gesamtschätzung; Km: Komponente;  LQ: Lebensqualität; Mort: Mortalität; NZ: nicht-zyklische Schmerzen; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TS: tägliche Schmerzen.</p>										

## **4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

### **4.4.1 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial**

Es ist insgesamt anzumerken, dass der Vergleich mit dem ursprünglichen Studiendesign für mehrere Studien nicht durchgeführt werden konnte, da das Studienprotokoll fehlte oder erst nachträglich registriert wurde.

#### **Phytotherapie**

Eine Studie (Mendes da Silva 2017) hat ein niedriges und zwei weitere (Flower 2011, Zhu 2014) ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial.

Diese Bewertung ist in Flower 2011 vor allem durch relevante Unterschiede zwischen den Gruppen in den Ausgangscharakteristika begründet (verwendete Adjustierungsmethode unklar), in Zhu 2014 vor allem durch fehlende Verblindung der betroffenen Frauen und der behandelnden Personen (Risiko für Ergebnisverzerrung durch Ko-Interventionen).

#### **Nahrungsergänzungsmittel**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial von 2 Studien war niedrig (Khodaverdi 2019, Abokhrais 2020). Zwei weitere Studien haben dagegen ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Itoh 2011, Almassinokiani 2016).

Die Unklarheiten bei der Erzeugung der Randomisierungssequenz oder bei der Verdeckung der Gruppenzuteilung waren Hauptgründe für die entsprechende Bewertung dieser Studien.

#### **Physikalisch basierte und psychologische Methoden**

Alle vier Studien (Meissner 2016, De Sousa 2016, Goncalves 2017, Thabet 2018) haben ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial.

Die Hauptgründe für diese Bewertung sind unklare Verdeckung der Gruppenzuteilung (Meissner 2016, Thabet 2018), fehlende Verblindung der Frauen (Meissner 2016, Goncalves 2017), vermutlich misslungene Verblindung der Frauen (de Sousa 2016; laut Abbildungen für jeweils stimulierte Punkte ist die Therapie von der Simulation leicht zu unterscheiden), relevante Unterschiede zwischen den Gruppen in den Ausgangscharakteristika (Goncalves 2017; in Thabet 2018 auch möglich, da gar keine Angaben zu diesen Charakteristika). Außerdem waren die behandelnden Personen in keinem RCT verblindet.

#### **4.4.2 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial**

##### **Phytotherapie**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für alle gemessenen Endpunkte entspricht dem jeweiligen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial der jeweiligen Studie: in Mendes da Silva 2017 bleibt es niedrig (keine zusätzlichen Aspekte zu verzeichnen), in Flower 2011 und Zhu 2014 hoch.

In Flower 2011 ist das ITT-Prinzip sowohl für alle gemessenen Schmerz-Parameter als auch für alle Domänen gesundheitsbezogener Lebensqualität so stark verletzt (FU-Daten für <70 % randomisierter Frauen), dass die Ergebnisse zur Ableitung des Nutzens als nicht verwertbar betrachtet werden.

Die fehlende Verblindung in Zhu 2014 betrifft auch die Endpunkterhebung für Schmerzen (erfolgt durch Selbsteinschätzung der betroffenen Frauen) und bekräftigt die Einschätzung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials; für Fertilität spielt fehlende Verblindung aufgrund der Objektivität der Erhebung allerdings keine zusätzliche Rolle.

##### **Nahrungsergänzungsmittel**

Das Verzerrungspotenzial für alle gemessenen Endpunktparameter der Studien ist hoch. Das entspricht in 2 Studien (Itoh 2011, Almassinokiani 2016) dem jeweiligen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial und in 2 weiteren Studien (Khodaverdi 2019, Abokhrais 2020) nicht dem niedrigen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial.

In Almassinokiani 2016 ist auch das ITT-Prinzip für Schmerz-Parameter verletzt, dabei für Beckenschmerzen so stark, dass die Ergebnisse zur Ableitung des Nutzens nicht verwertbar sind (FU-Daten für <70% randomisierter Frauen).

In Khodaverdi 2019 gibt es keine Angaben zur Anzahl an Frauen mit den jeweiligen Schmerzarten und entsprechenden Messungen. Es gibt außerdem Unstimmigkeiten beim Zahlencheck mehrerer Parameter (vermutlich aufgrund starker Verletzung des ITT-Prinzips). Diese Ergebnisse der Studie sind daher zur Ableitung des Nutzens nicht verwertbar.

In Abokhrais 2020 ist ein hohes Verzerrungspotenzial sowohl für Schmerz-Parameter als auch für gesundheitsbezogene Lebensqualität allein durch die Verletzung des ITT-Prinzips zu erklären.

##### **Physikalisch basierte und psychologische Methoden**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sowohl für den Endpunkt Schmerzen als auch für gesundheitsbezogene Lebensqualität (beide untersucht in allen Studien) entspricht jeweils dem endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial und ist bei Ergebnissen aller Studien (Meissner 2016, de Sousa 2016, Goncalves 2017, Thabet 2018) hoch.



Die fehlende Verblindung (Meissner 2016, Goncalves 2017) oder vermutlich misslungene Verblindung (de Sousa 2016) betrifft auch die Endpunkterhebung, die durch Selbsteinschätzung der betroffenen Frauen erfolgt. Es besteht die starke Vermutung, dass viele beobachtete Effekte durch die fehlende bzw. misslungene Verblindung verursacht sind.

In Meissner 2016 ist außerdem das ITT-Prinzip für alle Ergebnisse nach 6 Monaten sowie für Dyspareunie und für Dyschezie in jeder Nachuntersuchung sehr stark verletzt (FU-Daten für <70% randomisierter Frauen). Die Ergebnisse für alle Endpunkte sind verzerrungsbedingt nicht plausibel und daher zur Ableitung des Nutzens nicht verwertbar.

In de Sousa 2016 fehlen neben der vermutlich misslungenen Verblindung der Endpunkterhebung außerdem Angaben zur Frauenanzahl mit jeweiligen Ergebnissen (sehr starke Verletzung des ITT-Prinzips möglich). Die Ergebnisse sind verzerrungsbedingt nicht plausibel und daher zur Ableitung des Nutzens nicht verwertbar.

In Goncalves 2017 sind keine Durchschnittswerte angegeben (nur Abbildungen) bzw. für vorliegende Werte das ITT-Prinzip so stark verletzt (FU-Daten für <70% randomisierter Frauen; außerdem keine Angaben für Anzahl an Frauen in FU in den jeweiligen Gruppen, nur insgesamt), dass alle Ergebnisse zur Ableitung des Nutzens nicht verwertbar sind.

#### 4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Übersicht der Ergebnisse in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte werden in Tabelle 3 präsentiert.

Tabelle 3: Übersicht der Effekte der Einzelstudien in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Morbidität							LQ
	Schmerzen: Dysmenorrhoe	Schmerzen: Dyspareunie	Schmerzen: Dyschezie	Schmerzen: andere	Schmerzen: insgesamt	Einfluss auf Fertilität	Unerwünschte Ereignisse	Lebensqualität
<b>Phytotherapie</b>								
Flower 2011				TS		-	↔(0)	
Zhu 2014	-	-	-		↔	↔	↔(0) <sup>b</sup>	-
Mendes da Silva 2017	-	-	-		↔	-	↔(0) <sup>b</sup>	-
<b>Nahrungsergänzungsmittel</b>								
Itoh 2011	↑ 2MI	-	-	↔ NZ 2MI		-	↔(0)	-
Almassinokiani 2016	↔	-	-	BS		-	-	-
Khodaverdi 2019 (FU)			-	BS		-	↔(0)	-
Abokhrais 2020	-	-	-		↔ 3MI	-	↔(0)	↔Km <sup>a</sup>
<b>Physikalisch-basierte und psychologische Methoden</b>								
Meissner 2016 (FU)	-			BS		-	-	
De Sousa 2016 (FU)	-		-	BS		-	-	
Goncalves 2017	-	-	-	TS		-	-	
Thabet 2018	-	-	-		↑ 2MI	-	-	↑
<p>↑: Statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Prüflintervention            ↗: Numerischer auffälliger Unterschied zugunsten der Prüflintervention ohne Angabe der Signifikanz            ↔: Kein statistisch signifikanter Unterschied            -: Der Endpunkt wurde nicht erhoben bzw. es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben)            (0): Es gab gar keine schwere unerwünschte Ereignisse            Grau markiert: Ergebnisse berichtet, aber zur Ableitung des Nutzens nicht verwertbar.</p> <p>a: kein Gesamtwert, Angaben nur für Komponenten des LQ-Scores            b: es gab einzelne nicht schwere unerwünschte Ereignisse, ähnlich häufig in den beiden Gruppen</p> <p><u>Abkürzungen</u>: BS: Beckenschmerzen; FU: Follow-up; Ges: Gesamtschätzung; Km: Komponente; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MI: Messinstrumente; NZ: nicht-zyklische Schmerzen; TS: tägliche Schmerzen.</p>								

Die Ergebnisse für Morbidität (einschließlich Einfluss auf Fertilität, Daten nur für Zhu 2014) und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden nach den jeweiligen Verfahrensgruppen

beschrieben. Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse werden nicht separat präsentiert, da laut Angaben für 6 RCT (Flower 2011, Zhu 2014, Mendes da Silva 2017, Itoh 2011, Khodaverdi 2019, Abokhrais 2020) keine schwerwiegenden Ereignisse und nicht schwerwiegende Ereignisse nur in 2 RCTs (Zhu 2014, Mendes da Silva 2017) auftraten; ihre Häufigkeit war ähnlich in den beiden Gruppen.

### **Phytotherapie**

Zur Phytotherapie (Studien zur Chinesischen Phytotherapie, Dan'e Mischung, Resveratrol gegenüber Placebo oder keiner Therapie) zeigt kein RCT statistisch signifikante Ergebnisse sowohl für alle untersuchten Schmerz-Parameter als auch für die Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (untersucht nur in Flower 2011) sowie den Einfluss auf die Fertilität (untersucht nur in Zhu 2014).

### **Nahrungsergänzungsmittel**

In den beiden Studien zu Laktobazillen (Itoh 2011, Khodaverdi 2019) wurden statistisch signifikante Ergebnisse für einige gemessene Schmerz-Parameter zugunsten der Laktobazillen vs. Placebo berichtet (gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in diesen Studien nicht gemessen). Zur Ableitung des Nutzens für Laktobazillen sind aber nur die Ergebnisse von Itoh 2011 verwertbar.

In Itoh 2011 waren die mit den beiden Instrumenten gemessene Werte für Dysmenorrhoe am Therapieende statistisch signifikant unterschiedlich zugunsten der Laktobazillen vs. Placebo; die Änderungen in Werten zwischen Therapiebeginn und Therapieende waren allerdings statistisch signifikant unterschiedlich nur gemessen mit 1 Instrument. Zusammengefasst, werden die Ergebnisse für Dysmenorrhoe am Therapieende als signifikant betrachtet.

In 2 weiteren RCTs, zu Vitamin D (Almassinokiani 2016) bzw. zu Fischöl (Abokhrais 2020), wurden keine signifikanten Ergebnisse sowohl für alle untersuchten Schmerz-Parameter als auch für die (nur in Abokhrais 2020 untersuchten) physische und psychologische Komponente der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo berichtet.

### **Physikalisch basierte und psychologische Methoden**

Alle RCT in dieser Gruppe zeigen statistisch signifikante Ergebnisse für mehrere untersuchte Schmerz-Parameter als auch für Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zur Ableitung des Nutzens sind lediglich die Ergebnisse der Studie von Thabet 2018 zur pulsierenden hochfrequenten Lasertherapie verwertbar.

Die Studie von Thabet 2018 zeigt statistisch signifikante Ergebnisse für die beiden verwendeten Schmerz-Parameter (Schmerzintensität und Schmerzlinderung) sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität am Ende der 8-wöchigen Therapie zugunsten der pulsierenden hochfrequenten Lasertherapie vs. Simulation.

#### 4.6 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Landkarte der Beleglage der Prüfinerventionen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Prüfinervention	Morbidität							LQ
	Schmerzen: Dysmenorrhoe	Schmerzen: Dyspareunie	Schmerzen: Dyschezie	Schmerzen: andere	Schmerzen: insgesamt	Einfluss auf Fertilität	Unerwünschte Ereignisse	Lebensqualität
<b>Phytotherapie</b>								
Chin. Phytotherapie (16 Wo)				TS		-	↔	
Dan'e Mischung (30 Tage)	-	-	-	-	↔	↔	↔	-
Resveratrol (42 Tage)	-	-	-	-	↔	-	↔	-
<b>Nahrungsergänzungsmittel</b>								
Laktobazillen (12 Wo)	↗	-	-	↔NZ		-	↔	-
Vitamin D (12 Wo)	↔	-	-	BS		-	-	-
Laktobazillen (8 Wo) <sup>a</sup>			-	BS		-	↔	-
O-PUFA (2 Mo)	-	-	-		↔	-	↔	↔
<b>Physikalisch-basierte und psychologische Methoden</b>								
P+S Stimulation (3 Mo) <sup>a</sup>	-			BS		-	-	
Akupunktur (5 Wo) <sup>a</sup>	-		-	BS		-	-	
Hatha Yoga (8 Wo)	-	-	-	TS		-	-	
PH Lasertherapie (8 Wo)	-	-	-	-	↗	-	-	↗
↑: Hinweis auf einen (höheren) Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden ↗: Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg (1 Studie bzw. homogenes Ergebnis) -: Der Endpunkt wurde nicht erhoben bzw. es wurden keine Daten berichtet. Grau markiert: Ergebnisse berichtet, aber zur Ableitung des Nutzens nicht verwertbar.								
a: Beleglage gilt für Ergebnisse in allen Follow-ups <u>Abkürzungen:</u> BS: Beckenschmerzen; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; Mo: Monate, NZ: nicht-zyklische Schmerzen; O-PUFA: Omega-3 polyungesättigte Fettsäure (Omacor); PH: pulsierende hochintensive; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TS: tägliche Schmerzen, Wo: Wochen.								

#### Phytotherapie

Aus den Ergebnissen der Studien für Phytotherapie bei Frauen mit Endometriose kann kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden gegenüber Placebo bzw. keiner Therapie abgeleitet werden.

### **Nahrungsergänzungsmittel**

Bei 1 RCT mit hohem Verzerrungspotenzial der signifikanten Ergebnisse (Ergebnisse aus 2. RCT nicht verwertbar) zu Laktobazillen bei Frauen mit Endometriose ohne Anwendung hormoneller Therapie ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Laktobazillen gegenüber Placebo zur Minderung von Dysmenorrhoe am Ende der 12-wöchigen Therapie.

Aus den Ergebnissen der Studien für Vitamin D und für Fischöl bei Frauen mit Endometriose kann kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden gegenüber Placebo abgeleitet werden.

### **Physikalisch basierte und psychologische Methoden**

Trotz mehrerer signifikanter Ergebnisse zugunsten von Psychotherapie mit somatosensorischer Stimulation, von Akupunktur und von Hatha Yoga (jeweils 1 RCT) gegenüber Simulation bzw. keiner Therapie, können diese Ergebnisse zur Ableitung des Nutzens nicht berücksichtigt werden. Somit kann für diese Interventionen bei Frauen mit Endometriose kein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden gegenüber den genannten Vergleichen abgeleitet werden.

Bei 1 RCT mit signifikanten Ergebnissen und hohem Verzerrungspotenzial für 8-wöchige pulsierende hochintensive Lasertherapie (mit Wärmerzeugung) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen gegenüber Simulation zur Minderung der Schmerzintensität und zur Schmerzlinderung sowie für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität am Therapieende bei Frauen mit Endometriose. Dieser Anhaltspunkt gilt für einen Einsatz von Lasertherapie mit Wärmerzeugung zusätzlich zu Hormontherapie bei Frauen mit Endometriose.

## **5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung**

### **5.1 Interventionskosten**

Angesichts der Vielfalt der möglichen NMNO-Verfahren bei der Behandlung der Endometriose werden bei der Bewertung der Interventionskosten primär Verfahren betrachtet, für die zumindest ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei der Nutzenbewertung abgeleitet wurde.

Die geschätzten Kosten der Interventionen pro Anwendung betragen 0,66 bis 0,90 € für die tägliche Dosis Laktobazillen oral und 20 bis 50 € für eine Sitzung pulsierender, hochintensiver Lasertherapie. Es gibt keine weiteren erstattungsfähigen oder nicht erstattungsfähigen Leistungen bzw. Zuzahlungen, die mit der Erbringung der Interventionen verbunden sind. Die geschätzten Kosten der Interventionen pro Therapie betragen 55 bis 76 € für Laktobazillen (12 Wochen tägliche Einnahme als Nahrungsergänzungsmittel) und 480 bis 1200 € für pulsierende hochintensive Lasertherapie (Therapie aus 24 Sitzungen).

Zu den Verfahrensgruppen ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen wurden beispielhaft die Interventionskosten der Therapie mit Resveratrol (55 bis 76 € für 42 Tage) sowie der kognitiven Verhaltenstherapie (800 bis 1010 € für 10 Sitzungen) geschätzt.

### **5.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen**

#### **5.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die Literatursuche fand am 31.03.2020 statt. Durch die verschiedenen Rechenschritte konnte insgesamt nur eine relevante gesundheitsökonomische Evaluation (NICE 2017 [25]) beim Screening systematischer Übersichten identifiziert werden.

#### **5.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Die gesundheitsökonomische Evaluation NICE 2017 ist eine entscheidungsanalytische Modellierung (Markov-Modell). Von Modellen für verschiedene Populationen sind nur Frauen mit Schmerzen als Hauptsymptom für den vorliegenden Bericht relevant.

NICE 2017 betrachtet als Gesamtstrategie verschiedene Kombinationen von Diagnostik und Therapie, darunter auch, falls Evidenz aus ihrer eigenen medizinischen Bewertung vorlag, mit Anwendung von NMNO-Therapien. Das waren Akupunktur und Anwendung der chinesischen Phytotherapie. Die Autorinnen und Autoren schätzten die Priorität verschiedener Strategien aus gesundheitsökonomischer Sicht.

Die Autorinnen und Autoren berechneten die inkrementellen Kosten pro gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr (inkrementelle Kosten-Effektivität-Relation, ICERs) für das Basis-Szenario und Sensitivitätsanalysen. Es werden allerdings in den Tabellen von NICE 2017 nur wenige Daten für NMNO-Verfahren angegeben, da nur „nicht unterlegene“ Strategien

präsentiert wurden. Auch in den Abbildungen zur Gegenüberstellung der Kosten und QALYs werden alle Strategien mit Einsatz dieser Verfahren lediglich unter dem gleichen Symbol „non-medical“ geführt, was eine Abgrenzung voneinander unmöglich macht.

### 5.2.3 Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen

Die klinische Evidenz zur Anwendung der NMNO-Verfahren wird von NICE 2017 im Allgemeinen als „zweifelhaft“ und „von eingeschränktem Nutzen“ bezeichnet. Die verschiedenen Strategien mit Einsatz dieser Verfahren sind laut NICE 2017 grundsätzlich mit kleineren Verbesserungen oder sogar Verschlechterungen in QALYs gegenüber keiner Therapie im Vergleich zu fast allen anderen Strategien verbunden.

Die gesundheitsökonomischen Ergebnisse sind in NICE 2017 nur zur Anwendung der chinesischen Phytotherapie präsentiert. Bei geringeren (Lebenszeit)-Kosten der chinesischen Phytotherapie gegenüber keiner Therapie bei gleicher Diagnostik wird auch eine geringere QALY erreicht. Die Wahrscheinlichkeit für eine Kosten-Effektivität ist bei den beiden dafür angewendeten Schwellenwerten ziemlich niedrig. NICE 2017 gibt keine Empfehlung für die Anwendung der Phytotherapie als Einzeltherapie und auch nicht in Kombination mit anderen Therapien (da eine entsprechende Interaktion nicht ausreichend untersucht sei).

Für die Akupunktur werden in NICE 2017 keine separaten Daten präsentiert, da als „unterlegene“ Strategie eingeschätzt wird. Nach der Sensitivitätsanalyse kommen die NICE Autorinnen und Autoren zum Schluss, dass diese für einige Konstellationen (z. B. eine Frau toleriert keine andere Therapie) gegenüber keiner Therapie bei gleicher Diagnostik kosteneffektiv sein könnte. Die Autorinnen und Autoren geben jedoch keine Empfehlung für den Einsatz der Akupunktur sowohl einzeln als auch in Kombination mit einer anderen Therapie (da Evidenz für den Zusatznutzen der Akupunktur bei den Kombinationen fehle).

Die Berichtsqualität der gesundheitsökonomischen Evaluation von NICE 2017 ist insgesamt als unzureichend einzuschätzen, da nur wenige Ergebnisse für NMNO-Verfahren vorliegen. Die Übertragbarkeit von NICE 2017 ist schlecht, da Annahmen zu den klinischen Effekten der Phytotherapie und der Akupunktur denen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht entsprechen.

Da kein Nutzen der Phytotherapie und der Akupunktur im vorliegenden Bericht festgestellt wurde, kann auch unter Betrachtung der Ergebnisse von NICE 2017 nicht von einer Kosten-Effektivität beider Therapien bei Frauen mit Endometriose ausgegangen werden. Für weitere Verfahren, für die im Bericht Anhaltspunkte für einen Nutzen abgeleitet wurden (Laktobazillen und hochintensive Lasertherapie), fehlen gesundheitsökonomische Evaluationen und somit der Nachweis ihrer Kosten-Effektivität.

## 6 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

### 6.1 Ergebnisse zu ethischen Aspekten

Es wurden 8 Fachartikel und 2 Informationsmaterialien der Selbsthilfe bei der orientierenden Recherche ausgewertet (siehe auch Abschnitt A9.3.1). Zudem wurden die Transkripte der Betroffenen-Interviews gesichtet und eine theoretische Reflexion durchgeführt. Dadurch wurden insgesamt 33 ethische Aspekte identifiziert. Von diesen basieren 17 primär auf der orientierenden Recherche, 5 primär auf dem Selbsthilfe-Material und 11 primär auf theoretischer Reflexion. Anhand der Betroffenen-Interviews konnten keine weiteren Aspekte identifiziert werden.

Vor dem Hintergrund der Wirksamkeit einiger Interventionen, wurden insgesamt 11 Aspekte dem ethischen Prinzip „Nutzen“ zugeordnet. Diese Potenziale liegen u.a. in der Reduktion von Schmerzen oder unerwünschten Nebenwirkungen medikamentöser Verfahren und in der Steigerung von Lebensqualität oder Arbeitsfähigkeit. Die 8 Aspekte zu „Schadenspotentialen“ betreffen die medizinische/körperliche Ebene eher indirekt, wie beispielsweise durch geänderte Einstellungen der Betroffenen zum Gesundheitssystem und umgekehrt, aber auch durch finanzielle Überlastungen der Betroffenen. Bei den Gerechtigkeitsthemen wurden insgesamt 5 Aspekte herausgearbeitet, bei denen organisatorische und finanzielle Angelegenheiten die größte Rolle spielen (z. B. schlechterer Zugang zu Schmerzbehandlung für bestimmte Bevölkerungsgruppen, Effekte von Bildungsunterschieden bei der Kenntnis von Alternativen zur medikamentösen Schmerzbehandlung bei Endometriose). Weniger bzw. keine ethischen Aspekte wurden den Prinzipien „Selbstbestimmung“ (n=4) (z. B. dass Patientinnen nicht ausreichend in ihren Symptomen ernst genommen werden oder dass Ärztinnen/Ärzte zu wenig Informationen über Alternativen geben), „Legitimität“ (n=3) (z. B. Interessenskonflikte bei Anbietern von NMNO-Schmerzbehandlungen, unzureichende Partizipation von Betroffenen bei der Erstellung von Leitlinien), „Menschenwürde“ (n=2) (z. B. Anerkennung von Schmerzbehandlung als Menschenrecht) und Prinzip „Effizienz“ (n=0) zugeordnet. Allerdings ist wichtig zu betonen, dass die Anzahl an Aspekten, die einem Prinzip zugeordnet werden, keine Aussage zur jeweiligen qualitativen Bedeutung eines Prinzips ist, sondern diese im Einzelfall bestimmt wird.

Von den 33 ethischen Aspekten sind 25 ethische Risiken (Gefahr, dass ein ethisches Prinzip vernachlässigt wird) und 8 ethische Chancen (mind. einem ethischen Prinzip wird besonders entsprochen). Keine ethische Herausforderung wurde identifiziert. Dabei sind 18 Aspekte auf alle Verfahrensgruppen anwendbar und 5 Aspekte spezifischen Gruppen zugeordnet (2 Phytotherapie, 1 Psychologische Therapie, 2 Physikalische Therapie).

Aus den 33 ethischen Aspekten und weiteren 20 sozialen Aspekten wurden 13 Bewertungskriterien in Form von Prüffragen entwickelt. Bei der anonymen Online-Umfrage



nahmen 65 Betroffene teil (die Umfrage lief über 5 Wochen, > 40 Koordinatorinnen wurden zweimal mit Bitte auf Weiterleitung des Links angeschrieben; die Anzahl der insgesamt durch die Koordinatorinnen Angeschriebenen ist unbekannt). Mehr als 65% der Betroffenen empfanden 3 Prüffragen als „sehr wichtig“: „Gibt es bei der Anwendung der NMNO-Methode einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität über den Aspekt der Schmerzfreiheit hinaus?“ (F9), „Wird sichergestellt, dass Betroffene keine überzogenen Hoffnungen und Erwartungen an die NMNO-Methode haben?“ (F2) und „Können Betroffene oder deren Umfeld kognitiv (...), volitiv (...), organisatorisch (...) oder auch finanziell überfordert oder zumindest erheblich belastet werden?“ (F3). Weitere 5 Prüffragen wurden von mehr als 50% entsprechend bewertet: „Hat der Gebrauch von NMNO-Methoden Einfluss darauf, wie und ob die Betroffenen vom Gesundheitssystem bzw. den Versorgenden wahrgenommen werden?“ (F5), „Hat die NMNO-Methode einen positiven Einfluss auf die Sicht oder Einstellung der Betroffenen zu sich selbst, der Erkrankung oder ihrer Situation?“ (F12), „Wurden Betroffene bei der Erstellung oder Prüfung von Leitlinien oder Behandlungsempfehlungen, Zertifizierung von Endometriose-Zentren u.Ä. ausreichend berücksichtigt bzw. eingebunden?“ (F4), „Gibt es aussagekräftige und belastbare Erkenntnisse zu den positiven Effekten der NMNO-Methode in Bezug auf Schmerzen und/oder in Bezug auf Minderung von Nebenwirkungen medikamentöser/operativer Therapien? (...)“ (F8) und „Haben auch Betroffene mit geringerem Bildungsgrad die Chance, sich über NMNO-Methoden ausreichend zu informieren oder (v.a. durch das professionelle Umfeld) informiert zu werden?“ (F1). Diese 8 Prüffragen gehören damit zu den Prüffragen mit der größten Bedeutung.

Eine Frage wurde von 40% der Betroffenen als „weniger wichtig“ eingeschätzt: „Hat der Gebrauch von NMNO-Methoden Einfluss auf die Einstellung von Betroffenen hinsichtlich medikamentöser/operativer Therapien?“ (F6) und bei 4 weiteren war die Bewertung durch Betroffene nicht eindeutig: „Werden bestehende Benachteiligungen, insbesondere aufgrund eines allgemein schlechteren Zugangs zur Schmerzmedikamenten, in Bezug auf den Zugang zu NMNO-Methoden ausgeglichen, stabilisiert oder verstärkt?“ (F7), „Besteht die Gefahr, dass Betroffene die NMNO-Methode falsch anwenden und es dadurch zu unerwünschten negativen Effekten kommen kann?“ (F10), „Profitiert die Gesellschaft (Solidargemeinschaft) von der Anwendung der NMNO-Methode und wird dies ausreichend bei der Verteilung der (finanziellen) Belastung zwischen Betroffenen und der Solidargemeinschaft berücksichtigt?“ (F11), „Bestehen bei den Anbieter\*innen von NMNO-Methoden Interessenkonflikte, wodurch Informationen unausgewogen werden oder Beratung nicht mehr neutral erfolgen können?“ (F13). Die Hinweise auf unverständliche oder nicht anwendbare Prüffragen wurden in der Runde der Sachverständigen diskutiert und durch Umformulierungen berücksichtigt (siehe auch Tabelle 33).

Von den 8 bedeutendsten Kriterien (Prüffragen) wurden 4 durch die Sachverständigen als kritisch bewertet (F1, F2, F3, F8), 3 als teilweise oder unter Umständen kritisch (F4, F5, F9) und

ein Kriterium als unkritisch (F12) bewertet. Von den 5 nicht eindeutig als sehr wichtig resp. weniger wichtig eingeschätzten Kriterien, wurden 1 als kritisch (F13) und 3 als unter Umständen kritisch (F6, F7, F10) und 1 als unkritisch (F11) bewertet. Demnach sind a) gutes Erwartungsmanagement zur Vorbeugung von überzogenen Erwartungen und b) ausreichende Unterstützung der Betroffenen zum Schutz vor Überforderung bei der Anwendung, die zwei Schlüsselthemen, die von den Betroffenen als besonders wichtig und durch Experten als besonders kritisch eingeschätzt werden.

## 6.2 Ergebnisse zu sozialen Aspekten

Es wurden 11 Fachartikel, 3 Broschüren von 2 Selbsthilfegruppen (Endohilfe. Positiv leben mit Endometriose und Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V.) bei der orientierenden Recherche ausgewertet. Zudem wurde das Transkript einer Gruppenbefragung Betroffener berücksichtigt. In der Literatur wurden schließlich 20 soziale Aspekte identifiziert. Von diesen basieren 16 auf der orientierenden Recherche, 1 primär auf dem Selbsthilfe-Material und 3 primär auf theoretischer Reflexion.

Von den 20 Aspekten wurden 4 der Kategorie „Soziodemographische Charakteristika“ (z. B. Anzeichen, dass Betroffene v.a. dann NMNO-Methoden ausprobieren, wenn der Schmerz die Erwerbstätigkeit einschränkt, und dass auch Schülerinnen betroffen sind, was sich auf deren Noten und weiteren Berufs-/Karriereweg auswirken kann) und 2 der Kategorie „Auswirkungen der Erkrankung“ (z. B. dass sich die Erkrankung auf das gesamte Umfeld und Partnerschaften auswirken kann, oder dass Betroffene von sozialer Vereinsamung berichten). Weitere 5 Aspekte wurden der Kategorie „Zugang zu NMNO-Methoden“ (z. B. Zugang zu diesen Methoden wird teilweise dadurch erschwert, dass sie häufig selbst finanziert werden müssen, oder dass sich Betroffene v.a. selber über Alternativen informieren müssen, wenig Informationen von professioneller Seite erhalten) sowie 6 der Kategorie „Einfluss der NMNO-Methoden auf das Sozialleben“ (z. B. dass diese Methoden als eine Möglichkeit wahrgenommen werden, mit Schmerzen umzugehen, ohne drastische Eingriffe in den Körper vornehmen zu müssen; dass die Möglichkeit, die eigene Therapie mitzubestimmen, sich positiv auf den Gesundheitszustand auswirken kann; aber auch, dass die zusätzliche Selbstverantwortung das gegebene Stresslevel erhöhen und Hilflosigkeit generieren kann). Die letzten 3 Aspekte wurden der Kategorie „Präferenzen und Meinungen der Nutzer\*innen“ zugeordnet (z. B. dass Betroffene diese Methoden bevorzugen, weil diese u.a. keinen negativen Einfluss auf Schwangerschaften und weniger Nebenwirkungen hätten, dass medikamentöse/operative Verfahren keine Wirkung gezeigt hätten und sie sich selbstbestimmter fühlen würden). Von den identifizierten Aspekten, gelten 18 für alle Verfahrensgruppen. 2 Aspekte beziehen sich explizit auf den Einfluss von Selbsthilfegruppen und sind primär auf Lebensstiländerungen anwendbar.

### 6.3 Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten

Bei der Bewertung rechtlicher Aspekte wurden die relevanten Gesetze (BGB [26], AMG [4], MPG [27], MDR [28], StGB [29], SGB V [30]) und entsprechende Kommentare aufgearbeitet. Für die Behandlungsmethoden der Endometriose ist grundsätzlich ein Behandlungsvertrag zwischen Arzt und Patient zu schließen; entsprechend greifen die Regelungen nach §§ 630a ff. BGB (Bürgerliches Gesetzbuch) [26]. In diesem Vertrag ist grundsätzlich eine Abweichung vom jeweiligen Fachstandard – als auch die Anwendung neuer (darunter auch NMNO-) Therapien – individuell vereinbar, hierauf ist bei der Aufklärung besonders hinzuweisen. Bei Behandlungsfehlern kommen zivilrechtliche Haftungen und ggf. sogar strafrechtliche Verantwortlichkeiten in Betracht.

Eine Orientierung für Fachstandards bieten Richtlinien wie die der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zur Qualitätssicherung der Akupunktur [31] oder des G-BA zur Durchführung einer Psychotherapie [32]. Eingesetzt werden zudem Phytotherapeutika, deren Zulassung und Voraussetzungen sich je nach Klassifizierung nach dem Arzneimittelrecht oder nach dem Lebensmittelrecht (soweit es Nahrungsergänzungsmittel sind) richten.

Mit Blick auf die Erstattung durch Krankenkassen ist für private Kassen die GOÄ Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ; Verzeichnis für privatärztliche Leistungen) zu beachten. Für gesetzliche Krankenversicherung gilt § 11 SGB V; relevant ist die entsprechende Liste der erstattungsfähigen Leistungen des G-BA. Der Einsatz der in diesem Bericht betrachteten NMNO-Verfahren zur Behandlung der Endometriose wird von den gesetzlichen Krankenkassen üblicherweise nicht erstattet.

### 6.4 Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten

Angesichts der Vielfalt der möglichen NMNO-Verfahren bei der Behandlung der Endometriose wurden bei der Bewertung der organisatorischen Aspekte primär Verfahren betrachtet, für die zumindest ein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet wurde.

Durch die orientierende Recherche bzw. Verwendung der Literatur aus der umfassenden Recherche der Domänen Nutzenbewertung sowie den Angaben der befragten Betroffenen und Sachverständigen konnte entsprechend der Strukturierung nach Perleth 2014 [13] Information zu möglichen organisatorischen Implikationen in den Kategorien „Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung“, „Einfluss auf Prozesse“ sowie „Planung von Kapazitäten, Investitionen“ vor allem in Bezug auf die mögliche Anwendung der pulsierenden hochintensiven Lasertherapie gewonnen werden. Diese Technologie ist in Deutschland zur Schmerzbehandlung der Endometriose nicht etabliert. Zusätzliche Ressourcen vor allem im Bereich Geräteversorgung, Personal sowie Koordination der zusätzlichen Behandlungstermine (in der Studie [24] Therapie durch ca. 24 Sitzungen) wären erforderlich. Ein Ausweichen auf die in Deutschland vor allem in der Orthopädie und Dermatologie verbreitete

Anwendung der niedrigintensiven (ohne Wärmeerzeugung) Lasertherapien ist nicht zulässig, da sich die Wirkungsweisen deutlich unterscheiden.

In Bezug auf eine mögliche orale Anwendung von Laktobazillen [17], [19] sind keine nennenswerten zusätzlichen organisatorischen Aufwände zu erwarten.

Zu den Verfahrensgruppen ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen wurden als Beispiel mögliche organisatorische Aspekte der Anwendung von Resveratrol sowie einer kognitiven Verhaltenstherapie betrachtet. Bei diesen Verfahren sind keine nennenswerten organisatorischen Implikationen zu erwarten, allerdings könnte es zu gewissen Ausweitung der Leistungserbringung durch Apotheken und psychotherapeutische Praxen kommen.

## 7 Zusammenführung der Ergebnisse

Die Nutzenbewertung stützt sich auf 11 RCTs zu unterschiedlichen NMNO-Verfahren. Die meisten Ergebnisse zeigten ein hohes Verzerrungspotenzial, einige waren sogar zur Ableitung des Nutzens nicht verwertbar (basieren auf Angaben für <70% der randomisierten Frauen bzw. zeigten eine verzerrungsbedingte fehlende Plausibilität).

Zusammengefasst wurden im Rahmen des durchgeführten HTA-Berichts Anhaltspunkte für einen Nutzen für eine 12-wöchige Therapie mit Laktobazillen gegenüber Placebo hinsichtlich einer Minderung von Dysmenorrhoe bei Frauen mit Endometriose ohne Anwendung hormoneller Therapie sowie für 8-wöchige pulsierende hochintensive Lasertherapie mit Wärmerzeugung gegenüber Simulation hinsichtlich einer Minderung von Schmerzen und Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Frauen mit Endometriose mit Anwendung hormoneller Therapie abgeleitet. Der Einsatz der Verfahren ist mit Zusatzkosten verbunden: Laktobazillen 55 bis 76 € bzw. pulsierende hochintensive Lasertherapie 480 bis 1200 € pro Therapie. Die Kosten-Effektivität gegenüber dem jeweiligen Vergleich konnte aber für keines der betrachteten Verfahren festgestellt werden. Es wurden außerdem mehrere geplante, laufende Studien, abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse sowie Studien mit unklarem Status identifiziert.

Ethische Risiken, Chancen und Herausforderungen sowie soziale Aspekte zeigen sich bei der individuellen Anwendung verschiedener Verfahren (z. B. Aufklärung über Nutzen und Schaden angesichts der bereits erwähnten geringen Evidenzlage), aber auch mit Blick auf die Versorgungslage auf Ebene des Gesundheitssystems (z. B. ungleicher Zugang zur Versorgung). Dabei ist besonders zu berücksichtigen, dass die Möglichkeit, Kontrolle über die eigene Schmerzbehandlung zu erlangen, einen wichtigen Grund für die Wahl von NMNO-Verfahren darzustellen scheint (und möglicherweise bei medikamentösen und operativen Verfahren als zu wenig vorhanden wahrgenommen wird).

Für die Therapie der Endometriose ist ein Behandlungsvertrag zwischen Arzt und Patient zu schließen. Bei Behandlungsfehlern können zivilrechtliche und sogar strafrechtliche Haftungen entstehen. Beim Einsatz von Phytotherapeutika ist zu beachten, dass sie je nach Klassifizierung nach dem Arzneimittelrecht oder dem Lebensmittelrecht zu beurteilen sind. Darüber hinaus stellen sich Fragen des Medizinprodukterechts, z. B. zur Anwendung von Akupunkturnadeln. Der Einsatz von NMNO-Verfahren zur Behandlung der Endometriose wird von den gesetzlichen Krankenkassen üblicherweise nicht erstattet.

Organisatorische Implikationen in Bezug auf die beiden Technologien mit einem Anhaltspunkt für einen Nutzen wurde vor allem für die pulsierende hochintensive Lasertherapie festgestellt: diese Technologie ist in Deutschland zur Schmerzbehandlung der Endometriose nicht etabliert. Zusätzliche Ressourcen vor allem im Bereich Geräteversorgung, Personal sowie

Koordination der zusätzlichen Behandlungstermine wären erforderlich wenn die pulsierende hochintensive Lasertherapie in die Regelversorgung überführt werden würde.

## 8 Diskussion

### 8.1 HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen

Von 8 identifizierten aktuellen systematischen Übersichten war nur eine thematisch umfassend zum Thema des Berichts (NICE 2017), wobei eine andere (Mira et al. 2018 [33]) trotz umfassender Fragestellung die Phytotherapie und Nahrungsergänzungsmittel nicht betrachtete. Andere 6 Übersichten (Shan et al. 2017 [34], Xu et al. 2017 [35], Evans et al. 2019 [36], Meng et al. 2019 [37], O'Hara et al. 2019 [38], Van Niekerk et al. [39]) befassten sich mit einzelnen Therapien (z. B. Akupunktur) oder Therapiegruppen (z. B. psychologische Verfahren). Somit können nur die Ergebnisse von NICE 2017 für alle Themenbereiche mit dem vorliegenden Bericht verglichen werden, die anderen nur für Teilbereiche.

Die für diesen HTA-Bericht relevanten NMNO-Verfahren wurden in NICE 2017 unter nicht-medikamentösen Interventionen zusammengefasst. Von 14 Vergleichen sind 8 aufgrund untersuchter Therapien (z. B. versus in Deutschland nicht zugelassenem Danazol) und 4 wegen fehlender Endpunkte für Schmerzen für den vorliegenden Bericht nicht relevant. Relevante Vergleiche betreffen nur chinesische Phytotherapie und Akupunktur; ein für den vorliegenden Bericht weiterer relevanter Vergleich zur Phytotherapie vs. keine Phytotherapie (trotz Vorliegen einer Studie, Zhu 2014) wurde gar nicht betrachtet.

Die Bewertung chinesischer Phytotherapie in NICE 2017 stützt sich auf eine Studie (Flower 2011) und kommt zu gleichen Ergebnissen gegenüber Placebo wie der vorliegende Bericht. NICE 2017 äußert außerdem eine Besorgnis hinsichtlich der Standardisierung, Regulierung und Sicherheit der Phytotherapie.

Die Bewertung der Akupunktur stützt sich auf 2 Studien (de Sousa 2016 und eine weitere Studie von Wayne 2008, die allerdings auch nach den eigenen Kriterien von NICE 2017 aufgrund von zu geringer Anzahl an Frauen ausgeschlossen werden müsste). NICE 2017 berichtet signifikante Ergebnisse beider Studien, macht aber keine abschließende Aussage zur Wirksamkeit.

Da kein Nutzen der Phytotherapie und der Akupunktur im vorliegenden Bericht festgestellt wurde, kann nicht über die Kosten-Effektivität der beiden Therapien bei Frauen mit Endometriose gesprochen werden. NICE 2017 gibt außerdem keine Empfehlung für den Einsatz der beiden Interventionen als Einzeltherapien und auch nicht in Kombination mit anderen Therapien, was mit den Aussagen des vorliegenden Berichts übereinstimmt.

Die Autorinnen und Autoren von NICE 2017 sprechen über ein Nutzenpotenzial von einigen Interventionen, für die keine Evidenz vorlag (Verhaltenstherapie) oder Evidenz hinsichtlich Endometriose unspezifisch war (z. B. Physiotherapie; Studien mit breitem Indikationsspektrum). Durch niedrige Kosten könnten einige dieser Verfahren sogar bei

niedrigem zu erwartendem Nutzen kosteneffektiv sein. Fast alle Studien zu anderen Interventionen, die im vorliegenden Bericht einbezogen wurden, wurden erst nach der Recherche von NICE 2017 publiziert und sind für weitere Unterschiede in den Ergebnissen zwischen den Bewertungen verantwortlich. Es gab bei NICE 2017 keine Aussagen hinsichtlich ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte.

Von 7 weiteren aktuellen systematischen Übersichten [33-39] stützten sich 3 Übersichten auf Publikationen auf Chinesisch [34,35,37]. Einige Übersichten schlossen nicht nur RCTs ein, Studien mit in Deutschland nicht zugelassenen medikamentösen Vergleichsinterventionen, RCTs ohne den Endpunkt Schmerzen oder mit <10 Frauen pro Studienarm. Es unterscheiden sich allerdings nur die Ergebnisse für Akupunktur zwischen diesen Übersichten und dem vorliegenden Bericht: eine Übersicht basierend auf 6 Studien in Chinesisch [35] und eine basierend auf 2 gleichen Studien wie NICE 2017 [33] mutmaßen eine Wirksamkeit der Akupunktur, was im vorliegenden Bericht allerdings nicht bestätigt wurde.

## **8.2 HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien**

Die im Abschnitt 8.1 beschriebene systematische Übersicht von NICE 2017 wurde im Rahmen einer Leitlinienentwicklung durchgeführt. Hier wird diese Übersicht nicht extra beschrieben.

In der neuen S2k Leitlinie der Deutschen, Schweizerischen und Österreichischen Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe „Diagnostik und Therapie der Endometriose“ vom August 2020 werden einige NMNO-Verfahren unter „integrativer Therapie“ zusammengefasst. Evidenz wird meistens aus RCTs für Dysmenorrhoe oder aus nicht RCTs einbezogen (lediglich 3 RCT aus dem vorliegenden Bericht werden zitiert: Meissner 2016, Zhu 2014 und Almassinokiani 2016). Konsensus-basiert wird empfohlen, Frauen hinsichtlich dieser Verfahren auf Wunsch zu beraten und bezüglich der Risiken dieser Verfahren zu informieren. Es gab keine Empfehlungen zum Einsatz einzelner dieser Verfahren. Studien zu oralen Laktobazillen und zu pulsierender hochintensiver Lasertherapie, für die der vorliegenden Bericht Anhaltspunkte für einen Nutzen gegenüber Placebo bzw. Simulation feststellte, wurden in der Leitlinie nicht betrachtet. Es wurden keine ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekte in der Leitlinie angesprochen.

## **8.3 Kritische Reflexion des Vorgehens**

Einige methodische Aspekte sollen bei systematischer Bewertung der Endometriose-Therapie mit NMNO-Verfahren angesprochen werden.

Die im vorliegenden Bericht bewerteten Verfahren umfassen eine größere Anzahl verschiedener Technologien (Lebensstiländerungen, psychologische und physikalisch basierte Methoden, Verwendung von in der Natur vorkommenden Substanzen). Einige dieser Interventionen sind möglicherweise noch wenig bekannt. Insbesondere nach unbekanntem



Interventionen kann im Rahmen des Berichts nicht mit vollständiger Sicherheit gesucht werden. Zwar gibt es in PubMed den MESH-Begriff „Complementary Therapies“, es bleibt aber bei Publikationen zu solchen Interventionen eine gewisse Restunsicherheit, ob sie mit diesem Begriff verschlüsselt wurden.

Es wurde im Rahmen der Bewertung ein stringentes Vorgehen verfolgt und ausschließlich Studien bei Frauen mit diagnostizierter Endometriose einbezogen. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass der Effekt einzelner NMNO-Verfahren auf Schmerzlinderung bei anderen Indikationen wie primäre Dysmenorrhoe ähnlich ist (in einigen Leitlinien wird solche indirekte Evidenz z. B. für Phytotherapie oder Akupunktur ebenfalls miteinbezogen). Zur Ableitung des Nutzens im Rahmen des HTA-Projekts war der Einbezug indirekter Evidenz nicht geplant.

Bislang liegen nur einzelne Studien zu sehr unterschiedlichen Interventionen vor; es fehlen auch primäre Studien zu gesundheitsökonomischen Aspekten. Allerdings wurden mehrere weitere abgeschlossene Studien (bisher ohne berichtete Ergebnisse), laufende und geplante Studien identifiziert, sodass sich die Evidenzlage bald ändern könnte. Ein Update des HTA-Berichts wäre in einigen Jahren sinnvoll.

### **Ethische Aspekte**

Das für die ethische Bewertung gewählte Vorgehen bestand aus vier Schritten: 1) Identifizieren von Aspekten in der Literatur (Fachliteratur und Selbsthilfematerial), 2) Entwickeln von Bewertungskriterien auf Basis der ethischen und sozialen Aspekte, 3) anonyme Online-Umfrage unter Betroffenen zu Bedeutung der einzelnen Kriterien und 4) ethische Bewertung von NMNO-Methoden durch Expertinnen und Experten.

Während systematische oder orientierende Literaturübersichten in der Ethik bereits verbreitet sind, sind Schritte 2) bis 4) zumindest im Rahmen eines HTA-Berichtes bisher kaum eingesetzt worden. Nach Durchlaufen aller vier Schritte berücksichtigen die Ergebnisse damit aber nicht mehr nur den aktuellen Stand der Wissenschaft, sondern auch die Perspektive von ausgewählten Betroffenen. Durch die Umfrage haben diese die Möglichkeit, die Ausgestaltung eines Kriterienkatalogs für die ethische Bewertung mitzugestalten. Die 65 ausgefüllten Fragebögen und die persönlichen Rückmeldungen deuten auf ein gesteigertes Interesse für entsprechende Partizipationsmöglichkeiten hin. Zudem stellte der gewichtete Kriterienkatalog eine geeignete Grundlage für eine systematische und nachvollziehbare ethische Bewertung exemplarischer Interventionen dar.

Die Umfrage wurde über die Koordinatorinnen von Selbsthilfegruppen/Webseiten an Betroffene versendet. Das hat den Nachteil, dass nicht bekannt ist, wie viele Betroffene die Einladung insgesamt erhalten haben. Aufgrund der Rekrutierungsstrategie und der Stichprobengröße sind die Ergebnisse nicht repräsentativ, eine Selbstselektion sehr

wahrscheinlich. Dennoch bietet die Umfrage gegenüber z. B. Interviews die Möglichkeit, ein etwas breiteres Meinungsspektrum abzudecken.

Über die Formulierung von spezifischen Bewertungskriterien konnten ethische Aspekte und (einige) soziale Aspekte miteinander verbunden bzw. aufeinander bezogen werden. Dennoch konnte die Abgrenzungsfrage – wann ist ein Aspekt ein ethischer Aspekt, wann ein sozialer Aspekt? – auch in diesem HTA-Bericht noch nicht in umfassender Weise zufriedenstellend gelöst werden, wenngleich die starke Fokussierung auf ausgewählte deskriptive Merkmale bei den sozialen Aspekten (wie soziodemographische Merkmale, Präferenzen und Meinungen, Auswirkungen der Intervention auf das Sozialleben...) gegenüber den an normativen Prinzipien orientierten ethischen Aspekten eine gewisse Abgrenzbarkeit ermöglicht hat.

### **Rechtliche Aspekte:**

Bei der rechtlichen Betrachtung wird zunächst vom geltenden Recht und den anwendbaren Normen ausgegangen – das entspricht der juristischen Methodik, nicht aber immer umfassend den Interessen der Beteiligten. Auch die eher starre Anwendung von Gesetzen anhand der juristischen Methodik, ohne verschiedene Aspekte und Interessen einzubeziehen, kann der umfassenden Analyse einer Änderung im medizinischen Behandlungskontext nicht in allen Details gerecht werden. Deshalb ist zu überlegen, sie durch eine Betrachtung potentieller Konflikte, betroffener Interessen und Rechtspositionen zu ergänzen. Ansätze hierzu finden sich in dem von Brönneke 2016 entwickelten Leitfaden zur Betrachtung von Fragestellungen wie der hier diskutierten. Diese sollten auch künftig ausgeweitet werden und an unterschiedliche Fragestellungen konkreter angepasst zu werden. Einen Beitrag dazu soll auch die vorliegende Untersuchung leisten, die genau das versucht – von einzelnen Problemen ausgehend relevante rechtliche Aspekte zu beleuchten.

## 9 Schlussfolgerung

Im Rahmen der HTA-Bewertung wurden Nutzen, Interventionskosten und Kosteneffektivität vieler NMNO-Verfahren sowie ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte im Zusammenhang mit dem Einsatz dieser Verfahren untersucht.

### **Nutzen von NMNO-Verfahren hinsichtlich Schmerzlinderung und gegebenenfalls weiteren patientenrelevanten Endpunkten**

Die Nutzenbewertung stützt sich auf 11 RCTs zu verschiedenen NMNO-Verfahren. Die meisten Ergebnisse zeigten ein hohes Verzerrungspotenzial, einige davon waren zur Ableitung des Nutzens nicht verwertbar.

Ein Anhaltspunkt für einen Nutzen konnte nur für eine 12-wöchige Therapie mit Laktobazillen gegenüber Placebo zur Minderung von Dysmenorrhoe bei Frauen mit Endometriose ohne Anwendung hormoneller Therapie und für 8-wöchige pulsierende hochintensive Lasertherapie (mit Wärmerzeugung) gegenüber Simulation zur Minderung der Schmerzintensität, zur Schmerzlinderung sowie für die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Frauen mit Endometriose mit Anwendung hormoneller Therapie abgeleitet werden. Diese Therapien müssen allerdings noch weiter hinsichtlich möglichem, insbesondere langfristigem, Nutzen und Schaden untersucht werden.

Aufgrund der geringen statistischen Power und des hohen Verzerrungspotenzials vieler der vorliegenden Studien kann bei weiteren untersuchten Verfahren ein nutzenrelevanter Effekt oder ggf. ein Schaden allerdings nicht komplett ausgeschlossen werden. Da mehrere weitere abgeschlossene Studien (bisher ohne berichtete Ergebnisse), laufende und geplante Studien identifiziert wurden, wäre ein Update der Bewertung in wenigen Jahren sinnvoll.

### **Interventionskosten bei der Behandlung mit NMNO-Verfahren**

Die Interventionskosten wurden primär für Verfahren betrachten, für die zumindest ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei der Nutzenbewertung abgeleitet wurde. Die geschätzten Kosten pro Therapie mit Laktobazillen (12 Wochen tägliche Einnahme) betragen 55 bis 76 € und der pulsierenden hochintensiven Lasertherapie (24 Sitzungen) 480 bis 1200 €.

### **Kosteneffektivität einer Behandlung mit NMNO-Verfahren**

In der einzigen identifizierten gesundheitsökonomischen Evaluation (entscheidungsanalytische Modellierung von NICE 2017) waren NMNO-Verfahren nur mit kleineren Verbesserungen oder sogar Verschlechterungen in QALYs gegenüber keiner Therapie im Vergleich zu fast allen anderen Strategien verbunden. Da kein Nutzen der in NICE 2017 untersuchten NMNO-Verfahren festgestellt wurde, kann eine Kosten-Effektivität dieser Verfahren bei Frauen mit Endometriose nicht festgestellt werden.

**Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte, die mit einem Einsatz von NMNO-Verfahren verbunden sind**

Um ethisch vertretbar zu sein, muss der Einsatz von NMNO-Verfahren, basierend auf der Einschätzung der Wichtigkeit durch Betroffene und der Bewertung durch die Sachverständigen vor allem berücksichtigen, dass 1) überzogene Hoffnungen und Erwartungen der Betroffenen vermieden werden, dass 2) Betroffene möglicherweise mit der Auswahl und/oder dem Verfahren selbst überfordert sein könnten, dass 3) die schlechte Evidenzlage bei diesen Verfahren offengelegt werden muss, und dass 4) Betroffene mit geringem Bildungsgrad möglicherweise bei der Informierung, Auswahl und Umsetzung benachteiligt werden könnten. Mögliche Interessenkonflikte auf Seiten der Anbieterinnen und Anbieter von NMNO-Verfahren sollten aus ethischer Sicht ebenfalls berücksichtigt werden.

Hinsichtlich sozialer Aspekte ist anzunehmen, dass Betroffene vor allem aus 2 Gründen die in diesem HTA-Bericht untersuchten Verfahren den medikamentösen und operativen Verfahren vorziehen können: 1) ein gesteigertes Gefühl der Selbstbestimmung, des Empowerments und der Kontrolle über das eigene Leben, sowie 2) eine erhoffte Symptomlinderung ohne drastische Eingriffe in den Körper oder Minderung von Nebenwirkungen (insbesondere in Bezug auf mögliche Schwangerschaftswünsche). Allerdings soll darauf hingewiesen werden, dass durch die stärkere Übernahme von Selbstverantwortung ggf. das Stresslevel erhöht wird und Betroffene dadurch überfordert werden könnten.

Für die Behandlungsmethoden der Endometriose ist ein Behandlungsvertrag zwischen Ärztin bzw. Arzt und Patientin zu schließen; entsprechend greifen §§ 630a ff. BGB. In diesem Vertrag ist die Anwendung von NMNO-Therapien individuell vereinbar, hierauf ist bei der Aufklärung hinzuweisen. Bei Behandlungsfehlern kommen zivilrechtliche Haftungen und ggf. sogar strafrechtliche Verantwortlichkeiten in Betracht. Zu beachten sind zudem Fragen wie die Anwendbarkeit des Medizinprodukterechts (z. B. bei Akupunkturnadeln), des Arzneimittel- bzw. des Lebensmittelrechts (bei Phytotherapeutika) sowie Fragen der Finanzierung durch die gesetzlichen Krankenkassen (abhängig von u.a. dem Leistungskatalog oder Richtlinien des G-BA).

Hinsichtlich organisatorischer Aspekte ist zu beachten, dass in Zusammenhang mit dem Einsatz der pulsierenden hochintensiven Lasertherapie zusätzliche Ressourcen wie Geräteversorgung und Personal erforderlich wären.

**Übergreifendes Fazit**

Die Evidenz für den Nutzen von NMNO-Verfahren bei Frauen mit Endometriose ist trotz hoher Erwartungen unzureichend, wobei die Publikation mehrerer ausstehender Studien zu erwarten ist. Bei der vorliegenden Datenlage lässt lediglich die Therapie mit Laktobazillen

sowie mit pulsierender hochintensiver Lasertherapie eine gewisse Schmerzlinderung erwarten. Aber auch diese Ergebnisse sollten durch weitere aussagekräftige Studien bekräftigt werden, bevor allgemeine Empfehlungen zur Durchführung dieser Verfahren gegeben werden können. Bei pulsierender hochintensiver Lasertherapie ist mit Kosten von 480 bis 1200 € zu rechnen, die von den Krankenkassen im Allgemeinen nicht erstattet werden. Darüber hinaus ist diese Therapie in Deutschland nicht für die Schmerzbehandlung bei Endometriose etabliert. Die Therapie mit Laktobazillen verursacht deutlich niedrigere Kosten (55 bis 76 €). Der Einsatz von NMNO-Verfahren bei Frauen mit Endometriose kann mit ethisch-sozialen Implikationen wie überzogene Erwartungen, mögliche Benachteiligung oder Überforderung von Betroffenen verbunden sein. Die Anwendung dieser Verfahren ohne ausreichende Evidenz für einen Nutzen anstatt von medikamentösen oder operativen Methoden kann zu ausbleibenden klinischen Effekten sowie zu ethisch-sozialen Auswirkungen führen.

## HTA-Details

### A1 Projektverlauf

#### A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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 „Schmerzen bei Endometriose: Helfen anstelle von Schmerzmedikamenten auch andere Verfahren?“ für die Erstellung eines HTA-Berichts mit der Projektnummer HT19-02 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 werden von den externen Sachverständigen 2 Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte konsultiert.

Auf Basis des HTA-Berichtsprotokolls wurde von den externen Sachverständigen unter Anwendung der Methodik des IQWiG ein vorläufiger HTA-Bericht erstellt, der zusätzlich einem Review durch eine nicht projektbeteiligte Person unterzogen wurde.

Der vorläufiger HTA-Bericht wurde in der Version 1.0 vom 07. Mai 2021 am 07. Mai 2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 08. Juni 2021 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden.

Im Anschluss an die Anhörung erstellten die externen Sachverständigen den vorliegenden HTA-Bericht, der die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben, enthält. Zudem werden die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen im Kapitel A6 „Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht“ des vorliegenden HTA-Berichts gewürdigt. Den HTA-Bericht hat das IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht mit Herausgeberkommentar sowie eine allgemeinverständliche Version (HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt) werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die zum vorläufigen HTA-Bericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht“ zeitgleich mit dem HTA-Bericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

## **A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf**

### **Vorläufiger HTA-Bericht im Vergleich zum HTA-Berichtsprotokoll**

#### ***Spezifizierung 1 (Gesamtbericht)***

Die Begriffe „komplementär“ bzw. „alternativ“ wurde nachträglich durchgängig im ganzen Bericht durch die Bezeichnung „nichtmedikamentös/nichtoperativ“ (NMNO) ersetzt. Lediglich in Originalzitate wurde die ursprüngliche Bezeichnung belassen

#### ***Spezifizierung 2 (zu gesundheitsökonomischer Bewertung; A2.2.1)***

Angesichts der Vielfalt der möglichen NMNO-Verfahren bei der Behandlung der Endometriose werden bei der Bestimmung der Interventionskosten primär Verfahren betrachtet, für die zumindest ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei der Nutzenbewertung abgeleitet wurde. Für Verfahrensgruppen ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen wurden zusätzlich Interventionskosten für jeweils ein Verfahren als Beispiel geschätzt.

#### ***Spezifizierung 3 (zur ethischen Bewertung; A2.3.3)***

Zur Klassifizierung ethischen Aspekte wurde „ethische Chance“ (einem oder mehreren medizinethischen Prinzipien wird besonders entsprochen) zusätzlich zu „ethischem Risiko“ und „ethischer Herausforderung“ verwendet.

#### ***Spezifizierung 4 (zur ethischen Bewertung; A2.3.3)***

Der Zugang zu den Betroffenen erfolgte nach Prüfung der drei im Berichtsprotokoll erwähnten Möglichkeiten (Patientenuniversität der MHH, Sprechstunde des Endometriosezentrums der MHH, Selbsthilfegruppen) ausschließlich über Selbsthilfegruppen.

#### ***Spezifizierung 5 (zur ethischen Bewertung; A2.3.2)***

Es wurde statt der Datenbank „Philosopher’s Index“ die Datenbank/Suchmaschine „PhilPapers“ verwendet.

#### ***Spezifizierung 6 (zu organisatorischen Aspekten; A2.5.1)***

Die organisatorischen Aspekte wurden primär zu den Verfahren aufgearbeitet, für die zumindest ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei der Nutzenbewertung abgeleitet wurde. Für Verfahrensgruppen ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen wurden beispielhaft organisatorische Aspekte für jeweils ein Verfahren angegeben.

#### ***Neuer Abschnitt 1.5 „Erfahrungsberichte von Betroffenen als ergänzendes Informationsangebot“***

Es wurde ein neuer Abschnitt 1.5 „Erfahrungsberichte von Betroffenen als ergänzendes Informationsangebot“ eingefügt.

### **HTA-Bericht im Vergleich zum vorläufigen HTA-Bericht**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im HTA-Bericht:

#### ***Neuer Abschnitt 1.4 „Anliegen der Themenvorschlagenden“***

Es wurde ein neuer Abschnitt 1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden eingefügt, damit die Frage der Themenvorschlagenden, auf die dieser HTA-Bericht zurückgeht, im HTA-Bericht einfacher aufgefunden werden kann.

#### ***Nennung der Anzahl der befragten Betroffenen***

Im Abschnitt A1.1 wurde die Anzahl der zu patientenrelevanten Endpunkten, zu relevanten Subgruppen sowie zu relevanten ethischen, rechtlichen, sozialen und organisatorischen Aspekten befragten Betroffenen ergänzt.

### **HTA-Bericht, Version 1.1 im Vergleich zum HTA-Bericht, Version 1.0**

Eine Privatperson hat nach Veröffentlichung des HTA-Berichts ihre Stellungnahme zum vorläufigen HTA-Bericht zurückgezogen. Im Kapitel A6 wurde daher die Zahl der eingegangenen Stellungnahmen von 7 auf 6 reduziert. Ebenso wurde die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht angepasst und als Version 1.1 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.



## **A2 Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll**

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [7] erstellt.

### **A2.1 Nutzenbewertung**

#### **A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien**

##### **A2.1.1.1 Population**

Die im HTA-Bericht zu untersuchende Population sind Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose.

##### **A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung mit nichtmedikamentösen/nichtoperativen (NMNO) Verfahren dar (ergänzend oder alternativ zu Medikamenten und Chirurgie):

- Lebensstiländerungen (z. B. Bewegungsprogramme),
- Psychologische Methoden (z. B. Verhaltenstherapie),
- Physikalisch basierte Methoden (z. B. Akupunktur),
- Verabreichung von Substanzen (z. B. Phytotherapie).

Als Vergleichsintervention gilt die Behandlung ohne Einsatz von NMNO-Verfahren:

- Placebo oder Scheinintervention,
- Behandlung ohne Einsatz von NMNO-Verfahren,
- Keine Therapie (ggf. alleinige Behandlung mit medikamentösen und/oder operativen Verfahren, welches auch im Prüfarm eingesetzt wird).

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen soll im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus beziehungsweise leitliniengerechter Verordnung erfolgen.

##### **A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Tod
- Schmerzen (obligater Endpunkt zum Einschluss einer Studie in die Auswertung)
- Weitere Morbiditätsendpunkte
- Einfluss auf Fertilität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Aktivitäten des täglichen Lebens (einschließlich körperlicher Funktionsstatus)
- Notwendige Rezidivbehandlung (z. B. Operationen, medikamentöse Therapie)
- unerwünschte Ereignisse

#### **A2.1.1.4 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 A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.1.3 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.

Studien mit weniger als 10 Frauen in jedem Studienarm werden ausgeschlossen.

#### **A2.1.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.1.1.6 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### **A2.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle 5 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

<b>Einschlusskriterien</b>	
EN1	Population: Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: Behandlung mit NMNO-Verfahren wie Lebensstiländerungen, psychologische Ansätze, physikalisch basierte Methoden, Phytotherapie (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
EN3	Vergleichsintervention: Placebo oder Scheinintervention, Behandlung ohne Einsatz von NMNO-Verfahren bzw. keine Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
EN4	Patientenrelevante Endpunkte: Tod, Schmerzen (obligat) und ggf. andere Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert
EN5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studie (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (siehe auch Abschnitt A2.1.1.6)
EN7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
EN8	Patientenanzahl mindestens 10 Frauen in jedem Studienarm (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4)
<b>Ausschlusskriterien: keine</b>	
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [40], oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [41] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.</p>	

#### **A2.1.1.8 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 Frauen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Frauen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien mit breiterer Indikation (z. B. menstruale Beschwerden), bei denen auf Endometriose im Titel oder Abstract der Publikation verwiesen wird, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Frauen vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

#### **A2.1.2 Informationsbeschaffung**

Die Identifizierung relevanter Studien für den HTA-Bericht erfolgt in einem zweistufigen Verfahren. Zunächst werden aktuelle systematische Übersichten zum Thema des Berichts mit

hochwertiger Qualität der Informationsbeschaffung gesucht. Wenn mindestens eine relevante systematische Übersicht vorliegt, erfolgt eine systematische Recherche nach relevanten Studien nur für den Zeitraum, der nicht durch die systematischen Übersichten abgedeckt wird.

#### **A2.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten**

Im Rahmen einer fokussierten Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten erfolgt eine Suche in den Datenbanken MEDLINE und Health Technology Assessment Database, sowie auf den Webseiten des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche wird auf das Publikationsdatum ab Januar 2014 eingeschränkt. Die Suche fand am 30.10.2019 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.1.1.

Es erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der identifizierten systematischen Übersichten in Bezug auf die Fragestellung des vorliegenden HTA-Berichts. Es wird geprüft, ob mindestens eine systematische Übersicht mit ausreichend aktueller und hochwertiger Informationsbeschaffung als Basis für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet werden kann. In diesem Fall werden die der systematischen Übersicht zugrundeliegenden Studien auf ihre Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung geprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Primärstudien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

#### **A2.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung nach Studien**

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Die Recherche erfolgt für den Zeitraum, der nicht durch die relevanten systematischen Übersichten abgedeckt wird. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

##### **Primäre Informationsquellen**

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- 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
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorenanfragen

### **A2.1.2.3 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 5) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Das vorliegende Projekt ist Teil einer Studie, in der die Effizienz der Studienselektion untersucht wird [42]. Dabei erfolgen beide Schritte durch 3 Personen unabhängig voneinander in 3 verschiedenen Screeningtools. Die Ergebnisse der Selektion werden nach der Volltextbewertung zusammengefasst.

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

Rechercheergebnisse aus weiteren Informationsquellen wie Studienregistern und Anhörungen 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.

### **A2.1.3 Informationsbewertung und Synthese**

#### **A2.1.3.1 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 A2.1.3.2 bis A2.1.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nur dann in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf mindestens 70 % der in die Studie rekrutierten Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose basieren, das heißt, wenn der Anteil der Frauen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, kleiner als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile berücksichtigter Frauen mit Schmerzen aufgrund von Endometriose zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

#### **A2.1.3.2 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 Frauen sowie der behandelnden Person
- ergebnisunabhängige Berichterstattung
- bei Einbeziehung von Subgruppenanalysen: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren

##### **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.

### **A2.1.3.3 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden nach vergleichenden Interventionen gruppiert und mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [43] untersucht. 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 [44]. 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 A2.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Betabinomialmodell bei binären Daten [45] angewendet werden.

### **A2.1.3.4 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 eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

#### **A2.1.3.5 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. Wenn die Studien entsprechende Daten liefern, ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter
- Lokalisation der Endometriose
- Schmerztyp (zyklisch vs. nicht zyklisch)

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 Frauen mit Endometriose eingeschränkt werden.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

#### **A2.1.3.6 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 6 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 6: 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.						

## A2.2 Ökonomische Bewertung

### A2.2.1 Interventionskosten

Bei der Bewertung von Interventionskosten werden nur Verfahren betrachtet, für die relevante Studien bei der Nutzenbewertung identifiziert werden.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden 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 Frau und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

## **A2.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte**

### **A2.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien**

#### **A2.2.2.1.1 Studientypen**

In die Bewertung gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [46], 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.

#### **A2.2.2.1.2 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### **A2.2.2.1.3 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug**

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

#### **A2.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien**

In der folgenden Tabelle 7 sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 5 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

<b>Einschlusskriterien</b>	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt A2.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
<b>Ausschlusskriterien: keine</b>	

#### **A2.2.2.2 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**

- bibliografischen Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - HTA Database

### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

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

#### **A2.2.2.3 Selektion relevanter Publikationen**

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 7) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

#### **A2.2.2.4 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) [47].

##### **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 [48].

#### **A2.2.2.5 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.

## **A2.3 Ethische Aspekte**

### **A2.3.1 Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung ethischer Aspekte**

Die Bearbeitung der ethischen Aspekte zielt darauf ab, die Frage zu beantworten, unter welchen Bedingungen NMNO-Verfahren (Lebensstiländerungen, psychologische Methoden, physikalisch basierte Methoden, Verabreichung von Substanzen) zur Schmerzlinderung bei symptomatischer Endometriose ethisch vertretbar sein können. Hierfür werden konkrete Bewertungskriterien (z. B. „Um ethisch vertretbar zu sein, sollte ein Verfahren zur Schmerzlinderung X erfüllen“) auf Grundlage identifizierter ethischer Aspekte entwickelt.

Für die Identifizierung ethischer Aspekte wird ein Prinzipienansatz auf Grundlage des Public Health Ethik-Rahmengerüsts von Strech/Marckmann (2010) [10] verwendet. Die Prinzipien dieses Rahmengerüsts werden um weitere Prinzipien ergänzt (z. B. Menschenwürde, Menschenrechte), welche aus dem Hofmannschen Fragekatalog [11] abgeleitet werden.

### **A2.3.2 Informationsbeschaffung**

#### **Orientierende Recherche**

Das Material für die Sammlung ethischer Aspekte wird durch drei Strategien gewonnen: 1) orientierende Literaturrecherche zu ethischen Aspekten bei Schmerzbehandlungen (Quellen: PubMed/MEDLINE und Philosopher's Index); 2) orientierende Literaturrecherche zu ethischen Aspekten bei Endometriose (Quellen: PubMed/MEDLINE und Philosopher's Index) und 3) Auswertung von Veröffentlichungen von Interessengruppen wie z. B. Selbsthilfegruppen (bspw. Endometriose-Vereinigung-Deutschland e. V.).

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

#### **Weitere Informationsquellen**

Die im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführten Treffen mit Betroffenen (Festlegung patientenrelevanter Endpunkte) werden insbesondere im Hinblick auf weitere ethische Aspekte ausgewertet. Für die Ergänzung ethischer Aspekte auf Grundlage einer

theoriebasierten Reflexion durch die Berichtsaufbereiter wird ausschließlich der oben erwähnte Prinzipienansatz verwendet.

Es wird auch Literatur aus den anderen Domänen des Berichts berücksichtigt, wenn diese gemäß Einschätzung der jeweiligen Berichtsaufbereiterinnen und Berichtsaufbereiter Hinweise auf ethische Aspekte enthalten.

### **A2.3.3 Informationsaufbereitung**

#### **Informationsextraktion/Sammlung ethischer Aspekte**

Die ethischen Aspekte werden in Tabellen extrahiert und den Prinzipien des erweiterten Public Health-Rahmengerüsts (operationalisiert u. a. in Nutzenpotenzial, Schadenspotenzial, Selbstbestimmung, Gerechtigkeit, Effizienz, Legitimität) [10] [11] zugeordnet. Mögliche Unterkategorien des Spektrums werden induktiv gebildet. Alle Aspekte werden dahingehend klassifiziert, ob sie Konflikte zwischen ethischen Prinzipien beschreiben („ethische Herausforderung“) oder ob ethische Prinzipien unberücksichtigt bleiben („ethisches Risiko“). Ebenso wird die Informationsquelle (Recherche, Transkript, theoretische Reflexion) festgehalten. Das Vorgehen wird durch eine zweite Person qualitätsgesichert.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

#### **Entwicklung von Bewertungskriterien, Gewichtung und Anwendung**

Die Formulierung von konkreten Bewertungskriterien erfolgt primär anhand des Spektrums ethischer Aspekte, aber auch anhand von sozialen Aspekten, die vor dem Hintergrund des Spektrums als ethisch relevant eingestuft werden. Bewertungskriterien verdichten und kontextualisieren die identifizierten ethischen Aspekte. Die Kriterien werden durch Betroffene durch einen anonymen Online-Fragebogen nach ihrer Wichtigkeit eingeschätzt. Der Zugang zu den Betroffenen erfolgt über Selbsthilfegruppen, der Patientenuniversität der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) oder der Sprechstunde des Endometriosezentrums der MHH. Die Ergebnisse werden im Rahmen einer moderierten Diskussionsrunde von den Vertreterinnen und Vertretern aller Domänen des HTA-Berichts diskutiert, um gegebenenfalls Bewertungskriterien zu modifizieren (z. B. passender zu formulieren oder einen weiteren Aspekt zu berücksichtigen).

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Anschließend werden die vier Gruppen von Verfahren zur Schmerzlinderung anhand der gewichteten Bewertungskriterien von derselben Experten-Diskussionsrunde hinsichtlich ihrer ethischen Vertretbarkeit bewertet. Dies ermöglicht auch, die verschiedenen Verfahren unter ethischen Gesichtspunkten zu vergleichen. Diese Diskussion soll vor dem Hintergrund der (prä-)finalen Ergebnisse aller Domänen erfolgen.

## **Informationsdarstellung**

In tabellarischer Form dargestellt werden sollen a) das Spektrum der aus wissenschaftlicher Literatur und Betroffenenkommunikation abgeleiteten ethischen Aspekte (Risiko/Herausforderung), b) die hieraus entwickelten und gewichteten Bewertungskriterien und c) die Ergebnisse der (exemplarischen) Anwendung auf die vier Gruppen von Verfahren (z. B. „Verfahren X ist ethisch vertretbar, wenn Y ausgeschlossen und in der Anwendung auf Z geachtet wird“).

### **A2.4 Soziale Aspekte**

Das Ziel der Berücksichtigung sozialer Aspekte besteht in der Aufarbeitung von Informationen zu (1) soziodemografischen Daten möglicher Nutzerinnen von NMNO-Verfahren zur Schmerzlinderung bei symptomatischer Endometriose (Alter, Familienstand, Bildung, berufliche Situation, Einkommensschicht u. a.), (2) Zugang zu den Verfahren beziehungsweise Gruppen von Verfahren (Lebensstiländerungen, psychologische Methoden, physikalisch basierte Methoden, Verabreichung von Substanzen), (3) möglicher Einfluss der Verfahren auf das (soziale) Leben der Nutzerinnen und (4) Präferenzen und Meinungen der möglichen Nutzerinnen zu den verschiedenen Verfahren beziehungsweise Gruppen von Verfahren.

#### **A2.4.1 Informationsbeschaffung**

##### **Orientierende Recherche**

Für die Aufarbeitung der sozialen Aspekte wird zum einen auf die orientierenden Recherchen für die ethischen Aspekte zurückgegriffen. Zum anderen werden ergänzende orientierende Recherchen zu den vier oben genannten Kategorien von sozialen Aspekten durchgeführt (in PubMed/MEDLINE und Google Scholar).

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**

Zusätzlich zu der Dokumentenanalyse können ‚reflective thoughts‘, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [49]. Es wird auch Literatur aus weiteren Domänen des Berichts berücksichtigt, wenn diese gemäß Einschätzung der jeweiligen Berichtsautorinnen und Berichtsautoren Hinweise auf soziale Aspekte enthalten. Für die sozialen Aspekte können ferner Dokumente oder Webseiten von Interessensvertreterinnen und -vertretern wie Selbsthilfegruppen als Informationsquellen herangezogen werden.

#### **A2.4.2 Informationsextraktion und Darstellung**

Die identifizierten sozialen Aspekte werden in Tabellen extrahiert, die nach den vier oben genannten Kategorien von sozialen Aspekten geordnet sind (soziodemografischen Daten, Zugang, soziale Implikationen und Präferenzen). Mögliche Unterkategorien werden induktiv gebildet. Die herausgearbeiteten sozialen Aspekte können in die Formulierung von ethischen Bewertungskriterien eingehen.

#### **A2.5 Rechtliche und organisatorische Aspekte**

##### **A2.5.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung rechtlicher und organisatorischer Implikationen**

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 rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

##### **A2.5.2 Informationsbeschaffung**

###### **Orientierende Recherche**

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

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- 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 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 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 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.

### **A2.5.3 Informationsaufbereitung**

#### **Datenextraktion**

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

#### **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 (z. B. Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (z. B. Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [12] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

#### **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 [13] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.



## **A2.6 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.

### **A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung**

#### **A3.1 Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten**

Die Suche fand am 30.10.2019 statt. Von den 8 identifizierten systematischen Übersichten zum Thema des Berichts (siehe Abschnitt A9.1.1) wurde eine systematische Übersicht mit Recherche im November 2016 als ausreichend aktuell, methodisch hochwertig und thematisch umfassend zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt (siehe Tabelle 8). Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht (erfolgte in Anlehnung an AMSTAR [50]) findet sich in Kapitel A11.

Auf Basis dieser systematischen Übersicht wurden 10 Studien identifiziert, für die daraufhin geprüft wurde, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.1.1.1). Insgesamt 7 Publikationen zu relevanten Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien des Berichts (3 RCTs aufgrund nicht relevanter Vergleichstechnologien, jeweils 1 RCT: Publikation auf Chinesisch, Frauenanzahl zu wenig, Angaben für Schmerzen unzureichend; 1 Studie wurde zurückgezogen). Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.1.2. Somit wurden insgesamt 3 Studien (3 Publikationen) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

Tabelle 8: Berücksichtigte systematische Übersichten

<b>Systematische Übersicht</b>	<b>Vollpublikation</b>
NICE 2017 (Recherche in 11/2016)	ja [25]

##### **A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung nach Primärstudien**

In einem nächsten Schritt erfolgte eine umfassende Suche nach Primärstudien für den Zeitraum, der nicht durch die in Abschnitt A3.1.1 genannte systematische Übersicht abgedeckt war (ab 2016 mit Sicherheitsüberlappung zur Recherche von NICE 2017). Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

###### **A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen**

###### **A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.1.1. Die letzte Suche fand am 24.03.2020 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.1.3.

Bei der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken wurden 9 Publikationen zu 8 relevanten Studien identifiziert (für 1 Studie 2 Publikationen, eine nur zum Studiendesign). Unter den ausgeschlossenen Dokumenten wurden 3 Publikationen zum Studiendesign ohne bisher berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4) und eine bei NICE 2017 bereits berücksichtigte Studie aus dem Jahr 2016 (de Sousa 2016).

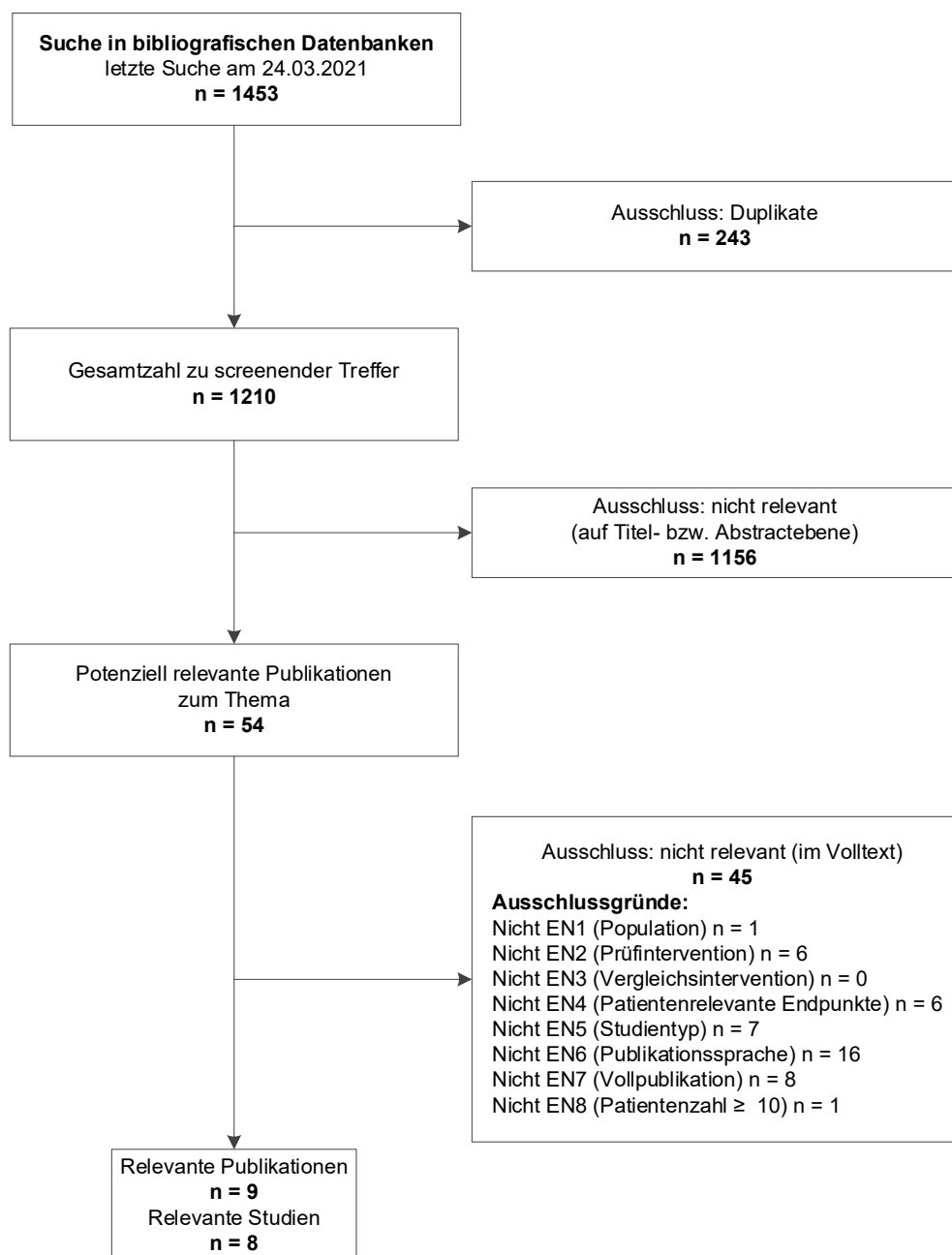


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

#### **A3.1.2.1.2 Studienregister**

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine weiteren relevanten Studien bzw. Dokumente mit Ergebnispräsentation identifiziert.

In den Studienregistern wurden 5 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse, 11 laufende und 7 geplante RCT identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4); bei weiteren 8 Studien (10 Registereinträge) ist der Status unklar (geplantes Studienende liegt länger als 12 Monate zurück, aber noch kein Status „completed“ im Studienregister).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A10.1.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 22.06.2020 statt.

#### **A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

##### **A3.1.2.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken**

Im Rahmen der fokussierten Informationsbeschaffung wurden neben NICE 2017 auch 7 weitere systematische Übersichten mit einem Recherchedatum ab 2016 identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A9.1.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden ebenfalls nach relevanten Studien gesichtet.

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

##### **A3.1.2.2.2 Autorinnen- und Autorenanfragen**

Autorinnen- und Autorenanfragen bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien wurden nicht durchgeführt, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben.

##### **A3.1.2.2.3 Anhörung**

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

##### **A3.1.2.2.4 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente**

Es wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 12 Publikationen zu 11 relevanten Studien identifiziert werden (siehe Tabelle 9). Die Studien wurden je nach untersuchter Prüfintervention in 3 Gruppen unterteilt: „Phytotherapie“ (gemäß Abschnitt 1.2 Verfahrensgruppe „Verwendung von in der Natur vorkommenden Substanzen), „Nahrungsergänzungsmittel“ (Verfahrensgruppe „Lebensstiländerungen“) sowie „Physikalisch basierte und psychologische Methoden“ (Verfahrensgruppen zusammengefasst, da in 1 RCT der gleichzeitige Einsatz beider Methoden).

Tabelle 9: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation	Registereintrag (Registernamen) / Angaben zu Ergebnissen	Zusatzinformationen
<b>Phytotherapie</b>			
Flower 2011	Ja [14]	Nein / nein	
Zhu 2014	Ja [15]	Ja [51] (ChiCTR) / nein	Registereintrag nachträglich <sup>a</sup>
Mendes da Silva 2017	Ja [16]	Ja / ja [52] (ClinicalTrials.gov)	
<b>Nahrungsergänzungsmittel</b>			
Itoh 2011	Ja [17]	Nein / nein	
Almassinokiani 2016	Ja [18]	Ja [53] (IRCT) / nein	
Khodaverdi 2019	Ja [19]	Ja [54] (IRCT) / nein	Registereintrag nachträglich <sup>a</sup>
Abokhrais 2020	Ja [20]; Protokoll: [55]	Ja [56] (ISRCTN) / nein	Registereintrag nachträglich <sup>a</sup> , Ursprungsprotokoll ([20] Link)
<b>Physikalisch basierte und psychologische Methoden</b>			
Meissner 2016	Ja [21]	Ja [57] (ClinicalTrials.gov) / nein	Registereintrag nachträglich <sup>a</sup>
De Sousa 2016	Ja [22]	Ja [58] (ReBEC) / nein	
Goncalves 2017	Ja [23]	Nein / nein	
Thabet 2018	Ja [24]	Nein / nein	
a: nach Studienbeginn			
<u>Abkürzungen von Registernamen:</u> ChiCTR: Chinese Clinical Trial Registry; IRCT: Iranian Registry of Clinical Trials; ISRCTN: Register von WHO; ReBEC: Brazilian Registry of Clinical Trials.			

### A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 10 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt (alle über Registereinträge identifiziert).

Tabelle 10: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studienregister ID [Zitat]	Themengebiet	Publikation (Akronym)	Geplante Fallzahl	(Geplantes) Zeitraum
<b>Abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse (n=5)</b>				
NCT00034047 [59]	Akupunktur, Kräuter		N=50	09/02-08/06
NCT02387931 [60]	Vitamin D, Fischöl	(SAGE)	N=69	09/14-07/16
NCT02924493 [61]	Diät (low FODMAP)		N=22	07/17-02/18
ACTRN12617000053325 [62]	Akupunktur	Armour 2018 [63] (ACUENDO)	N=30	02/17-02/18
NCT02761382 [64]	Achtsamkeitstraining	(AUENDO)	N=58	03/16-10/18
<b>Laufende Studien (n=11)</b>				
RBR-65b5b3 [65]	Achtsamkeitstraining		N=32	10/18-02/20
NCT03125304 [66]	Akupunktur	Liang 2018 [67]	N=106	05/17-05/20
NCT03994432 [68]	Diät und Bewegung	(PHAMEDENDO)	N=140	01/19-07/20
NCT02832271 [69]	Grüner Tee		N=185	12/16-12/20
NCT04012034 [70]	Radiofrequenz-Therapie		N=40	02/19-05/21
NCT01942122 [71]	Fruchtextrakt		N=60	10/15-06/21
NCT03784976 [72]	Yoga Therapie		N=90	07/18-07/21
ChiCTR1900024165 [73]	CO <sub>2</sub> -Laser-Moxibustion		N=76	07/19-09/21
NCT04150406 [74]	Flexofytol (Curcuma)	(ENDOFLEX)	N=54	10/19-12/21
NCT04218487 [75]	Xuefu-Zhuyu (Kräuter)		N=720	12/19-12/21
NCT04179149 [76]	Verhaltenstherapie		N=120	09/19-06/22
<b>Geplante Studien (n=7)</b>				
CTRI/2017/12/010923 [77]	Yoga Therapie		N=90	12/17- K.A.
NCT03979183 [78]	Rehabilitation	(Physio-EndEA)	N=40	09/19-12/20
NL8113 [79]	Yoga Therapie		N=64	12/19-06/21
NCT04091191 [80]	Nahrungsergänzungsmittel		N=46	10/19-09/21
ACTRN12619001611112 [81]	Hydrotherapy		N=20	01/20-01/22
NCT04259788 [82]	Diät (AHEI-basiert)		N=100	09/20-09/23
NCT04177511 [83]	Transkr. Nervstimulation	(Stim-Endom)	N=72	09/20-11/23
<b>Status der Studie unklar (n=8)</b>				
ACTRN12610000278033 [84]	Akupunktur		N=40	03/10-K.A.
NCT01259180 [85]	Akupunktur		N=30	12/10-09/11
ChiCTR-TRC-13003283 [86] NCT02031523 [87]	Sanjie (Phytotherapie)		N=400	03/13-10/14 10/13-12/15

NCT02161302 [88]	Transkr. Nervstimulation		N=30	06/14-05/15
IRCT201501059463N34 [89] IRCT201501059463N35 [90]	Knoblauch		N=120	06/15-11/15 06/15-12/15
IRCT201106296917N1 [91]	Vitamin E, Vitamin C		K.A.	06/15-02/16
ChiCTR1800016890 [92]	Akupunktur		N=60	09/16-09/18
NCT02437175 [93]	Nahrungsergänzungsmittel	Oberweis 2016 [94]	N=99/60	05/15-12/18
<u>Abkürzungen von Registernamen:</u> ACTRN: Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR); ChiCTR: Chinese Clinical Trial Registry; CTRI: Clinical Trial Registry - India; IRCT: Iranian Registry of Clinical Trials; NCT: ClinicalTrials.gov (USA); NL: Netherlands Trial Register (NTR); RBR: Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC).				

### A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

#### A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Darstellung der Studien erfolgt innerhalb der Gruppen. Die Studienangaben (Studienübersicht, Interventionen, Ein- und Ausschlusskriterien, Ausgangscharakteristika) werden in der Tabelle 11 bis Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie <sup>a</sup> (Studienprotocol)	Studien- design	Anzahl Frauen	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Zeitpunkte der Auswertungen	Relevante Endpunkte <sup>b</sup>
<b>Phytotherapie</b>							
Flower 2011 (Protokoll fehlt)	RCT (Pilot)	33	Chinesische Phytotherapie; Therapiedauer 16 Wochen; n=15	Placebo; Therapiedauer 16 Wochen; n=18	Hove & London, UK 10/2006-08/2008	FU bis Therapieende (16 Wochen nach Therapiebeginn)	<u>Primärer Endpunkt<sup>c</sup>:</u> - Schmerzen (VAS) - QoL (EHP-30) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Unerwünschte Ereignisse
Zhu 2014 (ChiCTR-TRC- 11001820) <sup>d</sup>	RCT <sup>e</sup> (3-Arme)	104	Dan'e Mischung und COC (nach OP und 33 tägiger Therapie mit COC); Therapiedauer 30 Tage; n=52	COC allein (nach OP und 33 tägiger Therapie mit COC); Therapiedauer 30 Tage; n=52	Sichuan, China 02/2011-05/2013	FU ca. 4 Monate nach Therapieende (5 Monate nach Therapiebeginn); Für Fertilität: nach weiteren 8 Monaten	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Schwangerschaft <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Schmerzen (VAS) - Nebenwirkungen - Fertilität
Mendes da Silva 2017 (NCT02475564)	RCT	44	Resveratrol und COC Therapiedauer 42 Tage; n=22	Placebo und COC Therapiedauer 42 Tage; n=22	Porto Alegre, Brasilien 06/2015-11/2015	FU bis Therapieende (42 Tage nach Therapiebeginn)	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Schmerzen (VAS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Nebenwirkungen
<b>Nahrungsergänzungsmittel</b>							
Itoh 2011 (Protokoll fehlt)	RCT	66	Laktobazillen gasseri (QLL2809); Therapiedauer 12 Wochen; n=32	Placebo; Therapiedauer 12 Wochen; n=34	Schanghai, China 09/2008-02/2009	FU bis Therapieende (12 Wochen nach Therapiebeginn)	<u>Primärer Endpunkt<sup>c</sup>:</u> - Dysmenorrhö (VAS, VRS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Schmerzen in Phase ohne Menstruation (VAS, VRS)
Almassinokiani 2016 (IRCT2013021912151 N3)	RCT	39	Vitamin D (beginnt ab 9. Woche nach OP); Therapiedauer 12 Wochen; n=19	Placebo (beginnt ab 9. Woche nach OP); Therapiedauer 12 Wochen; n=20	Teheran, Iran 11/2014-02/2016	FU 4 Wochen nach Therapieende (16 Wochen nach Therapiebeginn)	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Dysmenorrhoe (VAS) <sup>f</sup> <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Beckenschmerzen (VAS)



Studie <sup>a</sup> (Studienprotocol)	Studien- design	Anzahl Frauen	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Zeitpunkte der Auswertungen	Relevante Endpunkte <sup>b</sup>
Khodaverdi 2019 (IRCT20150819 023684N5) <sup>d</sup>	RCT (Pilot)	37	LactoFem® (Laktobazillen); Therapiedauer 8 Wochen; n=19	Placebo, Therapiedauer 8 Wochen; n=18	Teheran, Iran 10/2016-10/2017	FU bis Therapieende und nach 4 Wochen (8 Wochen und 12 Wochen nach Therapiebeginn)	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Schmerzen (VAS) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Schmerzensänderung (VAS) - Nebenwirkungen
Abokhrais 2020 (ISRCTN44202346 <sup>d</sup> , Protocol vom 1/2016, Abokhrais 2018)	RCT (Pilot)	33	O-PUFA (Omega-3 polyungesättigte Fettsäure); Therapiedauer 8 Wochen; n=17	Placebo (Olivenöl); Therapiedauer 8 Wochen; n=16	Edinburgh, UK 06/2016-06/2017	FU bis Therapieende (8 Wochen nach Therapiebeginn)	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Teilnehmerate für Studie <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Schmerzen (BPI, etc.) - QoL (SF-12, etc.)
<b>Physikalisch basierte und psychologische Methoden</b>							
Meissner 2016 (NCT01321840) <sup>d</sup>	RCT	67	Psychotherapie mit somatosensorischer Stimulation; Therapiedauer nicht begrenzt, n=35	Warteliste für 3 Monate, danach Prüfintervention; Therapiedauer nicht begrenzt, n=32	München, Deutschland 03/2010-03/2012	FU in 3, 6 und 24 Monaten nach Therapiebeginn (Therapiedauer nicht begrenzt)	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Änderung in MRT <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Schmerzen (NRS) - QoL (SF-12)
De Sousa 2016 (RBR-7cfctd)	RCT	46	Akupunktur; Therapiedauer 5 Wochen, n=23	Simulation (Placebo); Therapiedauer 5 Wochen, n=23	Santa Catarina, Brasilien 12/2014-12/2015	FU bis Therapieende (5 Wochen nach Therapiebeginn) und 2 Monate nach Therapieende	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Schmerzen (VAS) <sup>f</sup> <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Schmerzen (VAS) in FU - QoL (EHP-30)
Goncalves 2017 (Protokoll fehlt)	RCT	40	Hatha Yoga; Therapiedauer 8 Wochen, n=28	Kein Hatha Yoga innerhalb von 8 Wochen, n=12	Campinas, Brasilien 08/2013-12/2014	FU bis Therapieende (8 Wochen nach Therapiebeginn)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Keine Angabe <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Schmerzen (VAS) - QoL (EHP-30)

Studie <sup>a</sup> (Studienprotocol)	Studien- design	Anzahl Frauen	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Zeitpunkte der Auswertungen	Relevante Endpunkte <sup>b</sup>
Thabet 2018 (Protokoll fehlt)	RCT	40	Pulsierende hochintensive Lasertherapie; Therapiedauer 8 Wochen, n=20	Simulation (Placebo); Therapiedauer 8 Wochen, n=20	Mekka, Saudi- Arabien K.A. zum Zeitraum	FU bis Therapieende (8 Wochen nach Therapiebeginn)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Keine Angabe <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Schmerzen (PPi, PR) - QoL (EHP-5),
<p>a: Reihenfolge innerhalb Prüfinderventionsgruppen nach Publikationsjahr, dann alphabetisch; b: Angaben zu primären Endpunkten ohne Berücksichtigung ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung, zu sekundären Endpunkten nur relevante für die Nutzenbewertung; c: Keine Angaben zur Fallzahlkalkulation; d: Studienprotokoll registriert retrospektiv (nach Beginn der Studiendurchführung); e: Randomisierung gleich nach laparoskopischer Operation. In der Studie noch 3. Arm: keine COC und keine Dan'e Mischung; Hauptfragestellung: COC vs. kein COC; f: Angaben nur in Studienprotokoll.</p> <p><u>Abkürzungen:</u> BPI: Brief Pain Inventory; COC: combined oral contraceptive; EHP-30: Endometriosis Health Profile; FU: Follow-up (Nachuntersuchung); NRS: Numeric Rating Scale; OP: Operation; PPi: present pain intensity (Scale); PR: pain relief (Scale); P+S Therapie: Psychotherapie mit somatosensorischer Stimulation; QoL: Quality of Life; SF-12-2: 12-Item Short-Form Health Survey (2. Version); VAS: visual analog scale; VRS: verbal rating scale.</p>							

Tabelle 12: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
<b>Phytotherapie</b>			
Flower 2011	Individuelle Zubereitung aus 10 bis 15 Kräutern (entsprechend „Chinesische materia medica“), 150 bis 250 g täglich; 2-mal täglich 180 ml Lösung in geschlossener Plastikpackung; (Dosenhalbierung erlaubt) Therapiedauer 16 Wochen nach 4 Wochen run-in Phase.	Placebo: Zubereitung aus 8 inaktiven trockenen Nährstoffen und kulinarischen Kräutern; 2-mal täglich 180 ml Lösung in geschlossener Plastikpackung; Therapiedauer 16 Wochen nach 4 Wochen run-in Phase.	Keine Angaben
Zhu 2014	Dan'e Mischung 30 g täglich. Komponente aus: - Salbei (danshen), - Zitwer/Curcuma (ezhu), - Rote Pfingstrose (chishao), - Angelika (danggui), - Hasenohr (chaihu), - Lerchensporn (yanhusuo) Therapiebeginn ab 34. Tag nach laparoskopischer OP; Therapiedauer 30 Tage.	Keine Therapie 30 Tage lang mit Dan'e Mischung ab 34. Tag nach laparoskopischer OP	COC („Marvelon®“: Ethinylestradiol 30 µg und Desogestrel 150 µg) 1 Tablette täglich 63 Tage lang nach OP (laparoskopische Entfernung bzw. Elektrokauterisation)
Mendes da Silva 2017	Resveratrol 40 mg (in Apotheke zubereitete Kapsel in kodierter Flasche), 1-mal täglich; Therapiedauer 42 Tage	Placebo: Stärke 40 mg (Kapsel in kodierter Flasche), 1-mal täglich; Therapiedauer 42 Tage	COC (Ethinylestradiol 0,03 mg und Levonorgestrel 0,15 mg) 1 Tablette täglich 42 Tage lang; Analgetika nach Bedarf
<b>Nahrungsergänzungsmittel</b>			
Itoh 2011	Laktobazillus gasseri, 2 Tabletten je 250 mg (enthalten 50 mg getöteter Bakterien; QLL2809) 1-mal täglich; Therapiedauer 12 Wochen (3 Zyklen)	Placebo; 2 Tabletten je 250 mg (enthalten Dextrine statt getöteten Bakterien) 1-mal täglich; Therapiedauer 12 Wochen (3 Zyklen)	Keine Angaben
Almassinokiani 2016	Kapsel mit Vitamin D3 50000 IE („D-Vigel“) 1-mal wöchentlich; Therapiebeginn ab 9. Woche nach laparoskopischer OP (Entfernung der Läsionen) Therapiedauer 12 Wochen	Placebo Kapsel; (k.A. zum Stoff); 1-mal wöchentlich; Therapiebeginn ab 9. Woche nach laparoskopischer OP (Entfernung der Läsionen) Therapiedauer 12 Wochen	Keine Angaben
Khodaverdi 2019	LactoFem Kapsel; (enthält 10 <sup>9</sup> Laktobazillen, 4 Stämme), 1-mal täglich; Therapiedauer 8 Wochen	Placebo Kapsel; (k.A. zum Stoff); 1-mal täglich; Therapiedauer 8 Wochen	Anwendung von NSAID erlaubt im Notfall

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
Abokhrais 2020	O-PUFA-Kapsel (Omacor; enthält 1000 mg Omega-3 polyungesättigte Fettsäure), 2-mal täglich; Therapiedauer 2 Monate	Kapsel mit Olivenöl (sanfte Gelatine; visuell identisch), 2-mal täglich Therapiedauer 2 Monate	Anwendung anderer Medikamente erlaubt (auch Analgetika)
<b>Physikalisch basierte und psychologische Methoden</b>			
Meissner 2016	Psychotherapie (Ansätze: - achtsamkeitsbasierte Psychotherapie, - Hypnotherapie, - Problemlösungstherapie, - kognitive Verhaltenstherapie) mit somatosensorischer Stimulation (Ansätze: - Akupunktur, - Moxibution, - Schröpfen); Auswahl nach Bedarf; Sitzungsdauer 30-60' (K.A. zur Häufigkeit); Therapiedauer nicht begrenzt	Warteliste für 3 Monate (Keine Psychotherapie mit somatosensorischer Stimulation), danach Prüfintervention (s. links); Therapiedauer nicht begrenzt	Analgetika nach Bedarf
De Sousa 2016	Akupunktur mit 19 Dong Bang® Nadeln (20'); Punkte: Bx 17, Vb 29, E36, VC3, Bp 6, F3, F8, BP9, Bp 10 und R10; 1 Termin (40') pro Woche; Therapiedauer 5 Wochen	Simulation mit 19 Dong Bang® Nadeln (20'); 3 cm entfernt vom jeweiligen Originalpunkt und quer zum Meridian; 1 Termin (40') pro Woche; Therapiedauer 5 Wochen	Keine Angaben
Goncalves 2017	Hatha Yoga Übung (120') Bestandteile: Teilnehmergespräch (30'), Initiale Relaxation (10'), Körperhaltungen mit Atemübungen (30') Relaxationsübungen (10'), Abschlussgespräch (10'). 2 Termine pro Woche; Therapiedauer 8 Wochen	Keine Hatha Yoga Übung innerhalb von 8 Wochen	Standardtherapie (Medikation und 1-mal wöchentlich Physiotherapie)
Thabet 2018	Pulsierende hochintensive (Nd:YAG) Lasertherapie; (15 Therapiepunkte, 20'); Puls-Emission 1064 nm; Höchstleistung 3 kW; Pulsdauer 120-150 µs; Frequenz 10-40 Hz; Gesamtenergie 1300 J; 3 Termine pro Woche; Therapiedauer 8 Wochen	Simulation pulsierender hochintensiver Lasertherapie (15 Therapiepunkte, 20'); 3 Termine pro Woche; Therapiedauer 8 Wochen	Gewöhnliches Regime hormoneller Therapie (Medroxyprogesteron acetat Spritze); Keine andere physikalisch-basierte Therapie im Studienverlauf
Abkürzungen: COC: combined oral contraceptive; GnRH: gonadotropin-releasing hormone; OP: Operation			

Tabelle 13: Ein- / Ausschlusskriterien für Frauen in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>Phytotherapie</b>		
Flower 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laparoskopisch bestätigte Endometriose,</li> <li>- stabile und messbare Symptomatik,</li> <li>- unbefangen im Hinblick auf chinesische Phytotherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durchgeführte Operation,</li> <li>- angefangene medikamentöse Standardtherapie (NSAID bzw. Hormone) in den letzten 3 Monaten,</li> <li>- Vorliegen anderer Diagnosen mit Schmerzen im Beckenbereich,</li> <li>- Einnahme Medikamente, die Phytotherapie beeinflussen</li> </ul>
Zhu 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laparoskopisch bestätigte Endometriose (Studienbeginn gleich nach Entfernung bzw. Zerstörung mittels Elektrokauterisation),</li> <li>- minimale oder milde Endometriose (rAFS Score &lt;16)</li> <li>- Alter zwischen 20 und 40 Jahre,</li> <li>- Infertilität bei &gt;12-monatigem Versuch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorherige medikamentöse oder chirurgische Behandlung,</li> <li>- Infertilität aufgrund anderer Ursachen (u.a. andere Typen von Endometriose),</li> <li>- Kontraindikation für COC</li> </ul>
Mendes da Silva 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laparoskopisch bestätigte Endometriose,</li> <li>- Alter zwischen 20 und 50 Jahre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anwendung von GnRH-Agonisten, Danazol, Mirena oder 3-Monat-Spritze,</li> <li>- Kontraindikation für Resveratrol oder monophasische COC</li> </ul>
<b>Nahrungsergänzungsmittel</b>		
Itoh 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter von 18 bis 45 Jahre,</li> <li>- Klinisch festgestellte Endometriose (Kriterien publiziert in 8. Ausgabe „Obstetrics and Gynecology“ 2003)</li> <li>- Regulärer Zyklus (28 ± 3 Tage)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapie mit Hormonen (letzte 3 Monate) oder mit Antiallergika</li> <li>- Einnahme von Produkten oder Medikamenten, die Ergebnisse beeinflussen können.</li> </ul>
Almassinokiani 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter zwischen 15 und 40 Jahre,</li> <li>- Laparoskopisch bestätigte Endometriose (Studienbeginn 2 Monatszyklen danach)</li> <li>- VAS ≥ 3 (2 Zyklen nach Laparoskopie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Therapie mit Hormonen inkl. orale Kontrazeptive in letzten 6 Monaten</li> <li>- Einnahme von Vitamin D in letzten 6 Monaten</li> </ul>
Khodaverdi 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter zwischen 18 und 45 Jahre,</li> <li>- Laparoskopisch und pathologisch bestätigte Endometriose (OP mit kompletter Entfernung von Läsionen; Studienteilnahme mindestens nach 3 Monaten)</li> <li>- Stadium 3 oder 4 nach rAFS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Einnahme von schmerzlindernden Medikamenten außer NSAID.</li> <li>- Therapie mit Hormonen nach OP oder Konsum von Probiotika</li> </ul>
Abokhrais 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter zwischen 18 und 50 Jahre,</li> <li>- Laparoskopisch bestätigte Endometriose (mindestens 2 Wochen vor Studienteilnahme),</li> <li>- Schmerzdauer &gt;3 Monate,</li> <li>- Schmerzen ≥4 (von 10) mindestens 2-mal innerhalb 4 letzten Wochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insulinabhängiger Diabetes mellitus</li> <li>- Einnahme von Antikoagulantien,</li> <li>- Unfähigkeit Kapsel einzunehmen bzw. Allergie</li> </ul>

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
<b>Physikalisch basierte und psychologische Methoden</b>		
Meissner 2016	- Alter zwischen 18 und 40 Jahre, - Histologisch bestätigte Endometriose, - Chronische Schmerzen	- Therapie mit Hormonen im letzten Monat, - Kontraindikation für MRT, - Drogen- oder Alkoholsucht
De Sousa 2016	- Alter von 18 bis 45 Jahre, - Diagnose Endometriose (Kriterien nicht angegeben) länger als 1 Jahr, - Chronische Schmerzen und Dyspareunie (jeweils VAS cutoff=4), trotz Anwendung Kontrazeptiva, - Laparoskopie: auf Warteliste oder durchgeführt in den letzten 3 Jahren	- Angst vor Nadeleinsatz, - Anwendung Analgetika oder Antiphlogistika im letzten Monat
Goncalves 2017	- Alter von 18 bis 50 Jahre, - bestätigte Endometriose (Kriterien nicht angegeben), - Chronische Beckenschmerzen (VAS>4), - Bereits durchgeführte Therapie (z.B. Hormontherapie, Laparoskopie)	- Training >3-mal pro Woche
Thabet 2018	- Laparoskopisch bestätigte Endometriose, - Starke Beckenschmerzen, - milde oder moderate Endometriose (nach rASRM)	Keine
<p><b>Abkürzungen:</b> K. A.: keine Angabe; NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drug; ;rAFS: "revised" (überarbeitete Version) von American Fertility Society; rASRM: revised" (überarbeitete Version) American Society of Reproductive Medicine; VAS: visual analog scale.</p>		

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N'R	N'D	Alter [Jahre] MW (SD) [Bereich]	Dauer der EM [Jahre] MW (SD)	VAS MW (SD); [Mn] [IQR]	Schwere der EM [nach Klassifikation von AFS/ASRM]
<b>Phytotherapie</b>						
Flower 2011						
Phytotherapie	15	13 <sup>a</sup>	33,2 (7,2) [21-44]	11,2 (5,8)	4,9 (k. A.) <sup>b</sup>	K.A.
Placebo	18	15 <sup>a</sup>	35,7 (8) [24-50]	12,6 (8,9)	4,0 (k. A.) <sup>b</sup>	K.A.
Zhu 2014						
Dan'e Mischung	52	52	28,6 (5,1)	K.A.	[35] [22-58]	I 58%, II 42%
Keine Therapie	52	52	28,1 (2,2)	K.A.	[39] [32-47]	I 65%, II 35%
Mendes da Silva 2017						
Resveratrol	22	22	35,4 (7,1)	K.A.	5,4 (2,6)	K.A.
Placebo	22	22	32,4 (7)	K.A.	5,7 (2)	K.A.

Studie Gruppe	N'R	N'D	Alter [Jahre] MW (SD) [Bereich]	Dauer der EM [Jahre] MW (SD)	VAS MW (SD); [Mn] [IQR]	Schwere der EM [nach Klassifikation von AFS/ASRM]
<b>Nahrungsergänzungsmittel</b>						
Itoh 2011						
Laktobazillen	32	29 <sup>c</sup>	31,6 (4,9)	K.A.	K.A.	K.A.
Placebo	34	33 <sup>c</sup>	32,5 (5,6)	K.A.	K.A.	K.A.
Almassinokiani 2016						
Vitamin D	19	19	30,1 (5,8)	K.A.	1,5 (1,5) <sup>f</sup>	III 53%, IV 42%
Placebo	20	19 <sup>d</sup>	29,0 (4,7)	K.A.	1,9 (2,4) <sup>f</sup>	III 37%, IV 53%
Khodaverdi 2019						
LactoFem	19	16 <sup>e</sup>	33,8 (6,9)	K.A.	4,2 (3,5) <sup>g</sup>	III 25%, IV 75%
Placebo	18	16 <sup>e</sup>	33,7 (5,6)	K.A.	2,9 (2,8) <sup>g</sup>	III 0%, IV 100%
Abokhrais 2020						
O-PUFA	17	17	35,4 (8,6) [21-48]	K.A.	K.A.	K.A.
Olivenöl	16	16	36,1 (9,6) [24-49]	K.A.	K.A.	K.A.
<b>Physikalisch basierte und psychologische Methoden</b>						
Meissner 2016						
P+S Therapie	35	35	35,0 (4,9) <sup>h</sup>	77%>5J	6,9 (2,0) <sup>i</sup>	I-II 42%, III-IV 56%
Warteliste	32	32	36,2 (4,8) <sup>h</sup>	84%>5J	7,4 (2,3) <sup>i</sup>	I-II 43%, III-IV 57%
De Sousa 2016						
Akupunktur	23	20 <sup>j</sup>	30,5 (5,9)	4,6 (3)	6,4 (1,7)	K.A.
Simulation	23	22 <sup>j</sup>	31,1 (6,9)	5 (2)	6,6 (1,4)	K.A.
Goncalves 2017						
Hatha Yoga	28	28	34,5 (7,4)	5,0 (1,1)	4,8 (0,6)	K.A.
Kein Yoga	12	12	35,8 (4,7)	4,6 (1,1)	6,2 (0,8)	K.A.
Thabet 2018						
PH Lasertherapie	20	20	K.A. [24-32]	K.A.	K.A.	II 40%, III 60%
Simulation	20	20	K.A. [24-32]	K.A.	K.A.	II 35%, III 65%
<p>a: Frauen „provided data“; b: Angaben für „daily pain“; c: Frauen „completed the trial“; d: 1 Frau „discontinued trial“; e: Frauen „completed follow-up“; f: Angaben für „mean pelvic pain“; g: Angaben für „chronic pelvic pain“; h: selbstberechnet; i: Angaben für „Maximal pelvic pain“; j: Frauen „participated in the study“.</p> <p><b>Abkürzungen:</b> EM: Endometriose; IQR: interquartile Range; Mn: Median; MW: Mittelwert; N'D: Anzahl Frauen mit Daten; N'R: Anzahl randomisierter Frauen; PH: pulsierende hochintensive; SD: Standardabweichung; P+S: Psychotherapie mit somatosensorischer Stimulation; AFS/ASRM: American Fertility Society / American Society of Reproductive Medicine; VAS: visual analog scale.</p>						

### A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein	hoch / niedrig
<b>Phytotherapie</b>							
Flower 2011	ja	ja	ja	ja	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>b</sup>	hoch
Zhu 2014	ja	ja	nein	nein	unklar <sup>c</sup>	ja	hoch
Mendes da Silva 2017	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
<b>Nahrungsergänzungsmittel</b>							
Itoh 2011	unklar	ja	ja	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch
Almassinokiani 2016	ja	unklar	ja	ja	ja	ja	hoch
Khodaverdi 2019	ja	ja	ja	Ja	unklar <sup>c</sup>	ja	niedrig
Abokhrais 2020	ja	ja	ja	ja	unklar <sup>d</sup>	ja	niedrig
<b>Physikalisch basierte und psychologische Methoden</b>							
Meissner 2016	ja	unklar	nein	nein	unklar <sup>c</sup>	ja	hoch
De Sousa 2016	ja	ja	unklar <sup>e</sup>	nein	ja	Ja	hoch
Goncalves 2017	ja	ja	nein	nein	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>f</sup>	hoch
Thabet 2018	ja	unklar	ja	nein	unklar <sup>a</sup>	nein <sup>g</sup>	hoch
a: Studienprotokoll fehlt b: Relevante Unterschiede zwischen den Gruppen in den Ausgangscharakteristika: in der Therapiegruppe deutlich schwerere Endometriose Symptomatik (Anteil von Frauen mit VAS>5 Dyspareunie, Dyschezie und Tagesschmerzen) c: Studienprotokoll nachträglich registriert d: Sehr viel verschiedene Tests angewendet („Multiplizität“) e: Trotz Verblindung konnten Frauen vermutlich die Simulation von Therapie unterscheiden f: Relevante Unterschiede zwischen den Gruppen in den Ausgangscharakteristika: in der Therapiegruppe deutlich besserer Bildungsgrad und Sozialstatus g: Keine Angaben für Ausgangscharakteristika							



### **A3.3 Patientenrelevante Endpunkte**

#### **A3.3.1 Übersicht patientenrelevanter Endpunkte**

Die Darstellung der Endpunkte, des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials und der Ergebnisse erfolgt nach vergleichenden Interventionen innerhalb der Gruppen.

Die in den Studien untersuchten patientenrelevanten Endpunkte sind in der Tabelle 16 (alle, Schmerzen nur insgesamt) und der Tabelle 17 (Schmerzen detailliert) zusammengefasst.

Tabelle 16: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Parameter und Instrumente (zu Schmerzen nur insgesamt)

Studie	Endpunkte					
	Mortalität		Morbidität			LQ
	Gesamt mortalität / Gesamtüberleben	Schmerzen <sup>a</sup>	Weitere Morbiditätspunkte	Einfluss auf Fertilität	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
<b>Phytotherapie</b>						
Flower 2011	-	● 5 P	-	-	● UE(=0)	● EHP-30: Domäne
Zhu 2014	-	● 1 P	-	● 5 P <sup>b</sup>	● SUE(=0), 4 P	-
Mendes da Silva 2017	-	● 1 P	-	-	● SUE(=0), 9 P	-
<b>Nahrungsergänzungsmittel</b>						
Itoh 2011	-	● 4 P	-	-	● UE(=0)	-
Almassinokiani 2016	-	● 2 P	-	-	-	-
Khodaverdi 2019	-	● 4 P (2FU)	-	-	● UE(=0) <sup>c</sup>	-
Abokhrais 2020	-	● 4 P	- <sup>d</sup>	-	● UE(=0)	● SF-12: 2 P
<b>Physikalisch basierte und psychologische Methoden</b>						
Meissner 2016	-	● 5 P (2FU)	- <sup>c</sup>	-	-	● SF-12: 2 P (2FU)
De Sousa 2016	-	● 2 P (2FU)	-	-	-	● EHP-30: Gesamt
Goncalves 2017	-	● 2 P	-	-	-	● EHP-30: Domäne
Thabet 2018	-	● 2 P	-	-	-	● EHP-5: Gesamt
<p>a: Einzelne Parameter zu diesem Endpunkt sind in separater Tabelle aufgeführt</p> <p>b: Schwangerschaft, Lebendgeburt, Fehlgeburt, Totgeburt, extrauterine Schwangerschaft</p> <p>c: „no remarkable side effects“ (genannt in der Diskussion)</p> <p>d: Verschiedene Fragebögen eingesetzt, keiner wird im Bericht als Messung der Morbidität betrachtet</p> <p><u>Abkürzungen:</u> EHP-30: Endometriosis Health Profile (5 Domäne); FU: Follow-up; Mort.: Mortalität; P: Parameter; SF-12: 12-Item Short-Form Health Survey (2 Komponenten); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>						

Tabelle 17: Übersicht über die in den eingeschlossenen Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung von Schmerzparametern

Studie	Instrumente zur Erfassung von Schmerzen							
	VAS (0-10)	BPI (0-10)	NRS (0-10)	PPI (0-4)	VRS (0-6)	Pain DETECT™ (PDQ, 0-35)	PR Scale (0-4)	Domäne in EHP-30
<b>Phytotherapie</b>								
Flower 2011								● 1P
Zhu 2014								● 1P (berücksichtigt: Dysmenorrhoe, nicht-zyklische, Dyspareunie) <sup>a</sup>
Mendes da Silva 2017								● 1P (Gesamtschätzung)
<b>Nahrungsergänzungsmittel</b>								
Itoh 2011								● 2P (Dysmenorrhoe, nicht-zyklische) ● 2P (wie für VAS)
Almassinokiani 2016								● 2P (Dysmenorrhoe, Beckenschmerzen)
Khodaverdi 2019								● 4P (Dysmenorrhoe, Beckenschmerzen, Dyspareunie, Gesamt <sup>b</sup> ) 2FU
Abokhrais 2020								● 2P (Intensität, Beeinträchtigung) ● 1P (insgesamt)
<b>Physikalisch basierte und psychologische Methoden</b>								
Meissner 2016								● 5P (Beckenschmerzen, Dyspareunie, Dyschezie, insgesamt Maximal, insgesamt Durchschnitt) 2FU
De Sousa 2016								● 2P (Beckenschmerzen, Dyspareunie) 2FU
Goncalves 2017								● 1P (tägliche; als Tagebuch und nach Yoga Sessions) ● 1P
Thabet 2018								● 1P (Intensität) ● 1P (Linderung)
a: Berechnung unklar, da bei 10-Skala Werte bis 58 gemessen wurden								
b: Summe anderer Scores (Dysmenorrhoe, Dyspareunie und Dyschezie; Umgang mit 0-Werten unklar)								
<b>Abkürzungen:</b> BPI: Brief Pain Inventory; EHP: Endometriosis Health Profile; FU: Follow-up; NRS: Numeric Rating Scale; P: Parameter; PCQ: Pain Catastrophizing Questionnaire; PDQ: Pain DETECTION™ (Questionnaire); PPI: present pain intensity (Scale); PR: pain relief (Scale); VAS: visual analog scale; VRS: verbal rating scale.								

### A3.3.2 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Die Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials ist in der Tabelle 18 für Schmerzen und in der Tabelle 19 für gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt.

Tabelle 18: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Schmerzen

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
	hoch / niedrig	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein	hoch / niedrig
<b>Phytotherapie</b>						
Flower 2011	hoch	ja	nein <sup>a</sup>	ja	nein <sup>b</sup>	hoch
Zhu 2014	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Mendes da Silva 2017	niedrig	ja	ja	Ja	ja	niedrig
<b>Nahrungsergänzungsmittel</b>						
Itoh 2011	hoch	ja	ja	unklar <sup>c</sup>	ja	hoch
Almassinokiani 2016	hoch	ja	nein <sup>d</sup>	Ja	ja	hoch
Khodaverdi 2019	niedrig	ja	unklar <sup>e</sup>	ja	nein <sup>f</sup>	hoch
Abokhrais 2020	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
<b>Physikalisch basierte und psychologische Methoden</b>						
Meissner 2016	hoch	nein	nein <sup>g</sup>	ja	ja	hoch
De Sousa 2016	hoch	unklar <sup>h</sup>	unklar <sup>e</sup>	ja	ja	hoch
Goncalves 2017	hoch	nein	nein <sup>i</sup>	unklar <sup>c</sup>	ja	hoch
Thabet 2018	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch
<p>Abkürzung: ITT: Intention to treat</p> <p>a: FU-Daten für alle Schmerzen-Parameter für maximal 13 von 33 randomisierten Frauen (39%)</p> <p>b: Adjustierungsmethode fraglich (nicht genau beschrieben)</p> <p>c: Für einige Parameter keine Werte angegeben (nur Abbildungen)</p> <p>d: FU-Daten für Beckenschmerzen maximal für 19 von 39 randomisierten Frauen (49%)</p> <p>e: Angaben für Frauenanzahl mit Daten im FU fehlen</p> <p>f: Relevante Unstimmigkeiten beim Zahlencheck mehrerer Parameter, zum Teil erheblich unterschiedliche Baseline-Werte von Schmerz-Parametern zwischen den Gruppen.</p> <p>g: Alle Ergebnisse im FU 6 Monate für maximal 40 von 67 randomisierten Frauen (60 %); Alle Ergebnisse für Dyspareunie und Dyschezie für maximal 26 bzw. 34 von 67 randomisierten Frauen (39% bzw. 51%)</p> <p>h: Frauen konnten trotz Verblindung die Simulation von Therapie unterscheiden.</p> <p>i: FU Daten für 25 von 40 randomisierten Frauen (63%), Angaben für Frauenanzahl mit Daten in FU nur gesamt, nicht in jeweiligen Gruppen</p>						

Tabelle 19: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
	hoch / niedrig	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein	hoch / niedrig
<b>Phytotherapie</b>						
Flower 2011	hoch	ja	nein <sup>a</sup>	unklar <sup>b,c</sup>	nein <sup>d</sup>	hoch
Zhu 2014	hoch					<b>NG</b>
Mendes da Silva 2017	niedrig					<b>NG</b>
<b>Nahrungsergänzungsmittel</b>						
Itoh 2011	hoch					<b>NG</b>
Almassinokiani 2016	hoch					<b>NG</b>
Khodaverdi 2019	niedrig					<b>NG</b>
Abokhrais 2020	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
<b>Physikalisch basierte und psychologische Methoden</b>						
Meissner 2016	hoch	nein	nein <sup>e</sup>	ja	ja	hoch
De Sousa 2016	hoch	unklar <sup>f</sup>	unklar <sup>g</sup>	ja	ja	hoch
Goncalves 2017	hoch	nein	nein <sup>h</sup>	unklar <sup>b</sup>	ja	hoch
Thabet 2018	hoch	ja	ja	unklar <sup>c</sup>	ja	hoch
<p><b>Abkürzungen:</b> NG: Endpunkt nicht gemessen; ITT: Intention to treat.</p> <p>a: FU-Daten für 18 von 33 randomisierten Frauen, 55%)</p> <p>b: Nur Ergebnisse für einzelne Domäne des EHP-30 werden präsentiert</p> <p>c: Ausgangswerte nicht angegeben</p> <p>d: Adjustierungsmethode fraglich (nicht genau beschrieben)</p> <p>e: FU Daten für 41 von 67 randomisierten Frauen; 61%)</p> <p>f: Frauen konnten trotz Verblindung die Simulation von Therapie unterscheiden</p> <p>g: Angaben für alle Frauenanzahl mit Daten im FU fehlen</p> <p>h: FU Daten für 25 von 40 randomisierten Frauen (63%); Angaben für Frauenanzahl mit Daten nur gesamt, nicht in jeweiligen Gruppen</p>						

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Einfluss auf Fertilität (Ergebnisse nur in Zhu 2014) entspricht dem endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial und ist hoch.

Das Verzerrungspotenzial für Endpunkt unerwünschte Ereignisse entspricht ebenfalls dem endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial der Studie (Angaben für 6 RCT: es gab keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse). Nicht schwerwiegende Ereignisse wurden nur

in 2 Studien präsentiert: das Verzerrungspotenzial dieser Ergebnisse in einem RCT niedrig (Mendes da Silva 2017), in anderem (Zhu 2014) hoch.

Die Ergebnisse für folgende Endpunkte sind verzerrungsbedingt zur Ableitung des Nutzens nicht verwertbar:

- Flower 2011: Ergebnisse für alle Schmerz-Parameter und für alle Domänen gesundheitsbezogener Lebensqualität (starke Verletzung des ITT-Prinzips). Begründung: für diese Parameter liegen Ergebnisse im FU nur für <70% randomisierten Frauen vor (Angaben für viele Parameter vor Therapiebeginn auch deutlich für <70% Frauen).
- Almassinokiani 2016: Ergebnisse für den Endpunkt Beckenschmerzen (starke Verletzung des ITT-Prinzips). Begründung: Beckenschmerzen vor Therapiebeginn bei <70% randomisierten Frauen, d. h. auch im Follow-up. Es ist nicht nachvollziehbar, ob bei Frauen ohne Beckenschmerzen vor Therapiebeginn 0-Werte eingesetzt wurden.
- Khodaverdi 2019: Ergebnisse für alle Schmerz-Parameter (Daten fehlerhaft bzw. starke Verletzung des ITT-Prinzips). Begründung: die Kombination von relevanten Unstimmigkeiten beim Zahlencheck mehrerer Parameter mit fehlenden Angaben für Frauenanzahl im FU mit jeweiligen Ergebnissen.
- Meissner 2016: Ergebnisse für alle Endpunkte (verzerrungsbedingte fehlende Plausibilität und starke Verletzung des ITT-Prinzips). Begründung: die im Follow-up nach 21 Monaten gleicher Therapie in den beiden Gruppen verbliebene relevante und für einige Schmerzen-Parameter sogar signifikante Unterschiede sind nicht plausibel. Es besteht die starke Vermutung, dass die beobachteten Effekte durch die fehlende Verblindung verursacht sind. Außerdem liegen alle Daten bzw. Ergebnisse für Dyspareunie und Dyschezie sowie Ergebnisse für alle Endpunkte im FU 6 Monate nur für <70% randomisierten Frauen vor.
- De Sousa 2016: Ergebnisse für alle Endpunkte (verzerrungsbedingte fehlende Plausibilität). Begründung: die verbleibenden signifikanten und noch größer gewordenen Unterschiede zwischen den Gruppen für Schmerzen 2 Monate nach Therapieende sind nicht plausibel. Es ist zu vermuten, dass die Verblindung in der Studie fehlgeschlagen ist und viele Frauen konnten trotz Verblindung die Simulation von Therapie unterscheiden. Es fehlen außerdem Angaben zu Frauenanzahl mit jeweiligen Ergebnissen (d. h. starke Verletzung des ITT-Prinzips auch möglich).
- Goncalves 2017: Ergebnisse für alle Endpunkte (keine Daten vorliegen bzw. starke Verletzung des ITT-Prinzips). Begründung: für den Endpunkt „tägliche Schmerzen“ sind keine Werte angegeben, nur Abbildungen. Für weitere Endpunkte Angaben nur für <70% randomisierten Frauen (außerdem Frauenanzahl mit Daten nur gesamt, nicht in den jeweiligen Studiengruppen).

### A3.3.3 Ergebnisse

Ergebnisse für Schmerzen und für gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studien werden in Tabelle 20 und Tabelle 21 präsentiert (außer von Meissner 2016 für Schmerz-Parameter im intermediärem Follow-up nach 6 Monaten); Ergebnisse für Einfluss auf Fertilität und für unerwünschte Ereignisse werden nur in Textform beschrieben.

Ergebnisse für Einfluss auf Fertilität liegen nur für 1 Studie vor (Zhu 2014). Es gab im Follow-up nach 12 Monaten keine signifikanten Unterschiede in der Fertilität zwischen Phytotherapie und keiner Therapie: Schwangerschaftsrate 31% (16/52) vs. 38% (20/52), dabei betrug der Anteil der Lebendgeburten 81% (13/16) vs. 70% (14/20), der Fehlgeburten 19% (3/16) vs. 20% (4/20), der Totgeburten 0% (0/16) vs. 5% (1/20) und von extrauterinen Schwangerschaften 0% (0/16) vs. 5% (1/20); alles  $p > 0,05$ .

Laut Angaben für 6 RCT (Flower 2011, Zhu 2014, Mendes da Silva 2017, Itoh 2011, Khodaverdi 2019, Abokhrais 2020) gab es gar keine schwerwiegenden Ereignisse. Nicht schwerwiegende Ereignisse wurden in 2 RCTs gemeldet (Zhu 2014, Mendes da Silva 2017); ihre Häufigkeit war nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. In Zhu 2014 meldeten innerhalb der Nachbeobachtungszeit 35% (18/52) vs. 27% (14/52) Frauen irreguläre vaginale Blutungen, 19% (10/52) vs. 25% (13/52) Brust-Druckempfindlichkeit, 12% (6/52) vs. 17% (9/52) Gewichtszunahme und 12% (6/52) vs. 8% (4/52) gastrointestinales Unwohlgefühl (jeweils Phytotherapie vs. keine Therapie). In Mendes da Silva 2017 hatten 27% (6/22) vs. 32% (7/22) Frauen Kopfschmerzen, 5% (1/22) vs. 9% (2/22) Übelkeit; weitere 5 nicht schwere unerwünschte Ereignisse traten jeweils nur bei einer Frau auf.

Tabelle 20: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzen

Studie (Vergleich) Parameter (Instrument), FU	Werte Studienbeginn			Werte in FU			Änderung verglichen zum Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	n/N	MW [Mn]	SD [IQR]	n/N	MW [Mn]	SD [IQR]	MW	SD [SE]	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Phytotherapie</b>											
<b>Flower 2011 (Phytotherapie vs. Placebo), adjustiert</b>											
Dysmenorrhoe (VAS), FU 16 Wo (TE)											
Phytotherapie	11/15	6,6	2,4	7/15	4,36	K.A.	-2,36	2,22	-1,22	[-4,37; 1,97]	K.A.
Placebo	12/18	6,8	1,9	5/18	5,59	K.A.	-1,14	2,29			
Tägliche Schmerzen (VAS), FU 16 Wo (TE)											
Phytotherapie	10/15	4,9	2,3	7/15	3,57	K.A.	-0,83	2,32	0,74	[-2,10; 3,57]	K.A.
Placebo	13/18	4,0	2,2	6/18	2,84	K.A.	-1,57	2,35			
Dyspareunie (VAS), FU 16 Wo (TE)											
Phytotherapie	6/15	5,2	2,9	5/15	1,08	K.A.	-2,98	1,56	0,77	[-2,08; 3,62]	K.A.
Placebo	7/18	3,1	2,65	3/18	0,31	K.A.	-3,74	1,62			
Dyschezie (VAS), FU 16 Wo (TE)											
Phytotherapie	9/15	4,9	3,4	7/15	3,02	K.A.	-0,88	2,51	0,08	[-3,45; 3,62]	K.A.
Placebo	12/18	3,2	2,3	5/18	2,94	K.A.	-0,96	2,61			
Schmerzen (Domäne in EHP-30); FU 16 Wo (TE)											
Phytotherapie		K.A.		11/15	16,4	K.A.	-6,42	10,1	-0,32	[-10,3; 9,64]	K.A.
Placebo		K.A.		7/18	16,7	K.A.	-6,11	10,3			
<b>Zhu 2014 (Dan'e Mischung vs. keine Therapie)</b>											
Schmerzen insgesamt (VAS), FU 4 Mo (3 Mo nach TE) <sup>a</sup>											
Dan'e Mischung	52/52	[35]	[0-82]	51/52	[19]	[0-52]	K.A.		K.A.	FU-Werte: p>0,05	



Studie (Vergleich) Parameter (Instrument), FU	Werte Studienbeginn			Werte in FU			Änderung verglichen zum Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	n/N	MW [Mn]	SD [IQR]	n/N	MW [Mn]	SD [IQR]	MW	SD [SE]	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Keine Therapie	52/52	[39]	[0-63]	50/52	[15]	[0-46]	K.A.				
<b>Mendes da Silva 2017 (Resveratrol vs. Placebo)</b>											
Schmerzen (VAS), FU 42 Tage (TE)											
Resveratrol	22/22	5,4	2,6	22/22	[3,2]	K.A.	K.A.		0,75	[-1,6; 2,3]	p=0,7
Placebo	22/22	5,7	2	22/22	[3,9]	K.A.	K.A.				
<b><u>Nahrungsergänzungsmittel</u></b>											
<b>Itoh 2011 (Laktobazillen vs. Placebo)</b>											
Dysmenorrhoe (VAS); FU 12 Wo (TE)											
Laktobazillen	29/32	7,51	0,22	29/32	Abb.		-3,28	[0,36]	Abb.	FU-Werte: p<0,01	Änderung: p<0,01
Placebo	33/34	7,73	0,26	33/34	Abb.		-2,00	[0,29]			
Dysmenorrhoe (VRS); FU 12 Wo (TE)											
Laktobazillen	29/32	3,14	0,17	29/32	Abb.		-1,44	[0,17]	Abb.	FU-Werte: p<0,05	Änderung: p=0,06
Placebo	33/34	3,45	0,20	33/34	Abb.		-1,03	[0,16]			
Nicht-zyklische Schmerzen (VAS); FU 12 Wo (TE)											
Laktobazillen	29/32	1,93	0,29	29/32	Abb.		Abb.		Abb.	FU-Werte: p>0,05	
Placebo	33/34	2,18	0,29	33/34	Abb.		Abb.				
Nicht-zyklische Schmerzen (VRS); FU 12 Wo (TE)											
Laktobazillen	29/32	1,17	0,12	29/32	Abb.		Abb.		Abb.	FU-Werte: p>0,05	
Placebo	33/34	1,27	0,16	33/34	Abb.		Abb.				

Studie (Vergleich) Parameter (Instrument), FU	Werte Studienbeginn			Werte in FU			Änderung verglichen zum Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	n/N	MW [Mn]	SD [IQR]	n/N	MW [Mn]	SD [IQR]	MW	SD [SE]	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Almassinokiani 2016 (Vitamin D vs. Placebo)</b>											
Dysmenorrhoe (VAS); FU16 Wo (4 Wo nach TE) <sup>b</sup>											
Vitamin D	14/19	3,84	2	?/19	2,10	2,33	K.A.		K.A.	FU-Werte: p=0,45	
Placebo	14/20	4,42	2,65	?/20	2,73	2,84	K.A.				
Beckenschmerzen (VAS); FU 16 Wo (4 Wo nach TE) <sup>b</sup>											
Vitamin D	9/19	1,53	1,54	?/19	0,84	1,74	K.A.		K.A.	FU-Werte: p=0,24	
Placebo	10/20	1,89	2,40	?/20	0,68	1,70	K.A.				
<b>Khodaverdi 2019 (LactoFem vs. Placebo)</b>											
Dysmenorrhoe (VAS); FU 8 Wo (TE)											
LactoFem	?/19	6,53	2,88	?/19	3,07	2,49	-3,46	2,97	K.A.	FU-Werte: p=0,11	
Placebo	?/18	5,60	2,06	?/18	4,47	2,13	-2,18	1,06		Änderung: p=0,02	
Chronische Beckenschmerzen (VAS); FU 8 Wo (TE)											
LactoFem	?/19	4,19	3,53	?/19	2,00	1,93	-3,35	2,18	K.A.	FU-Werte: p=0,52	
Placebo	?/18	2,88	2,80	?/18	2,50	2,34	-3,03	0,37		Änderung: p=0,12	
Dyspareunie (VAS); FU 8 Wo (TE)											
LactoFem	?/19	4,87	3,76	?/19	2,55	2,77	-3,55	2,27	K.A.	FU-Werte: p=0,51	
Placebo	?/18	3,67	2,64	?/18	3,25	2,30	-2,02	0,38		Änderung: p=0,12	
Schmerzen insgesamt (Summe, VAS); FU 8 Wo (TE)											
LactoFem	16/19	K.A.		?/19	K.A.		-7,33	7,00	K.A.	Änderung: p=0,02	
Placebo	16/18	K.A.		?/18	K.A.		-4,11	1,68			

Studie (Vergleich) Parameter (Instrument), FU	Werte Studienbeginn			Werte in FU			Änderung verglichen zum Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	n/N	MW [Mn]	SD [IQR]	n/N	MW [Mn]	SD [IQR]	MW	SD [SE]	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Dysmenorrhoe (VAS); FU 12 Wo</b>											
LactoFem	?/19	6,53	2,88	?/19	3,80	2,54	-2,73	2,68	K.A.	FU-Werte: p=0,34	
Placebo	?/18	5,60	2,06	?/18	4,60	1,92	-1,66	1,06		Änderung: p=0,05	
<b>Chronische Beckenschmerzen (VAS); FU 12 Wo</b>											
LactoFem	?/19	4,19	3,53	?/19	3,00	2,39	-3,22	1,18	K.A.	FU-Werte: p=0,49	
Placebo	?/18	2,88	2,80	?/18	2,44	2,13	-2,33	0,43		Änderung: p=0,46	
<b>Dyspareunie (VAS); FU 12 Wo</b>											
LactoFem	?/19	4,87	3,76	?/19	3,09	2,59	-2,86	1,72	K.A.	FU-Werte: p=0,94	
Placebo	?/18	3,67	2,64	?/18	3,17	2,08	-2,96	0,46		Änderung: p=0,30	
<b>Schmerzen insgesamt (Summe, VAS); FU 12 Wo</b>											
LactoFem	16/19	K.A.		?/19	K.A.		-6,86	4,93	K.A.	Änderung: p=0,13	
Placebo	16/18	K.A.		?/18	K.A.		-4,05	1,81			
<b>Abokhrais 2020 (O-PUFA vs. Olivenöl)</b>											
<b>Schmerzen: Schweregrad (BPI-S); FU 8 Wo (TE)</b>											
O-PUFA	14/17	4,92	2	14/17	4,96	1,73	0,04	1,78	0,71	[-0,93; 2,35]	p=0,38
Olivenöl	13/16	5,21	2,5	13/16	4,54	2,44	-0,67	2,35			
<b>Schmerzen: Beeinträchtigung (BPI-I); FU 8 Wo (TE)</b>											
O-PUFA	14/17	4,57	2,33	14/17	4,54	2,41	-0,03	1,95	1,20	[-0,52; 2,92]	p=0,16
Olivenöl	13/16	5,83	2,55	13/16	4,60	3,36	-1,23	2,39			
<b>Schmerzen (Pain DETECT™); FU 8 Wo (TE)</b>											
O-PUFA	14/17	1,58	0,63	14/17	1,34	0,64	-0,24	0,47	-0,13	[-0,51; 0,25]	p=0,50

Studie (Vergleich) Parameter (Instrument), FU	Werte Studienbeginn			Werte in FU			Änderung verglichen zum Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	n/N	MW [Mn]	SD [IQR]	n/N	MW [Mn]	SD [IQR]	MW	SD [SE]	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Olivenöl	12/16	1,87	0,72	12/16	1,76	0,86	-0,11	0,48			
<b><u>Physikalisch basierte und psychologische Methoden</u></b>											
<b>Meissner 2016 (P+S Therapie vs. Warteliste)</b>											
Schmerzen insgesamt, Maximum (NRS); FU 3 Mo (TE) <sup>c</sup>											
P+S Therapie	35/35	7,3	KI	32/35	K.A.		-3,0	KI	-2,1	[-3,4; -0,8]	p<0,01
Warteliste	32/32	7,7	KI	28/32	K.A.		-0,9	KI			
Schmerzen insgesamt, Durchschnitt (NRS); FU 3 Mo (TE) <sup>c</sup>											
P+S Therapie	34/35	4,7	KI	31/35	K.A.		-2,5	KI	-2,5	[-3,5; -1,4]	p<0,01
Warteliste	32/32	4,2	KI	28/32	K.A.		-0,0	KI			
Beckenschmerzen, Maximum (NRS); FU 3 Mo (TE) <sup>c</sup>											
P+S Therapie	34/35	6,9	KI	27/35	K.A.		-2,4	KI	-1,4	[-2,7; -0,1]	p=0,04
Warteliste	32/32	7,4	KI	26/32	K.A.		-1,0	KI			
Dyspareunie, Maximum (NRS); FU 3 Mo (TE) <sup>c</sup>											
P+S Therapie	12/35	4,9	KI	9/35	K.A.		-2,9	KI	-1,8	[-4,4; 0,7]	p=0,15
Warteliste	19/32	5,2	KI	17/32	K.A.		-1,1	KI			
Dyschezie, Maximum (NRS); FU 3 Mo (TE) <sup>c</sup>											
P+S Therapie	14/35	4,9	KI	13/35	K.A.		-3,1	KI	-3,5	[-5,8; -1,3]	p<0,01
Warteliste	25/32	4,3	KI	21/32	K.A.		0,4	KI			
Schmerzen insgesamt, Maximum (NRS); FU 24 Mo											
P+S Therapie	35/35	7,3	KI	30/35	K.A.		-4,1	KI	-1,1	[-2,8; 0,7]	p=0,23
Warteliste <sup>c</sup>	32/32	7,7	KI	26/32	K.A.		-3,0	KI			

Studie (Vergleich) Parameter (Instrument), FU	Werte Studienbeginn			Werte in FU			Änderung verglichen zum Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	n/N	MW [Mn]	SD [IQR]	n/N	MW [Mn]	SD [IQR]	MW	SD [SE]	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Schmerzen insgesamt, Durchschnitt (NRS); FU 24 Mo											
P+S Therapie	34/35	4,7	KI	28/35	K.A.		-3,3	KI	-1,9	[-3,6; -0,3]	p=0,02
Warteliste <sup>c</sup>	32/32	4,2	KI	26/32	K.A.		-1,3	KI			
Beckenschmerzen, Maximum (NRS); FU 24 Mo											
P+S Therapie	34/35	6,9	KI	29/35	K.A.		-3,8	KI	-1,1	[-2,9; 0,7]	p=0,23
Warteliste <sup>c</sup>	32/32	7,4	KI	26/32	K.A.		-2,7	KI			
Dyspareunie, Maximum (NRS); FU 24 Mo											
P+S Therapie	12/35	4,9	KI	10/35	K.A.		-4,8	KI	-2,2	[-5,5; 1,1]	p=0,18
Warteliste <sup>c</sup>	19/32	5,2	KI	15/32	K.A.		-2,6	KI			
Dyschezie, Maximum (NRS); FU 24 Mo											
P+S Therapie	14/35	4,9	KI	12/35	K.A.		-4,0	KI	-2,6	[-4,8; -0,4]	p=0,02
Warteliste <sup>c</sup>	25/32	4,3	KI	20/32	K.A.		-1,3	KI			
<b>De Sousa 2016 (Akupunktur vs. Simulation)</b>											
Chronische Beckenschmerzen (VAS); FU 5 Wo (TE)											
Akupunktur	20/23	6.35	1.69	?/23	2.85	1.39	K.A.		K.A.	ANOVA: p<0,01	
Simulation	22/23	6.59	1.44	?/23	5.50	1.06	K.A.				
Dyspareunie (VAS); FU 5 Wo (TE)											
Akupunktur	20/23	5.90	1.71	?/23	2.35	1.31	K.A.		K.A.	ANOVA: p<0,01	
Simulation	22/23	6.00	2.00	?/23	5.23	1.82	K.A.				
Chronische Beckenschmerzen (VAS); FU 2 Mo nach TE											
Akupunktur	20/23	6.35	1.69	?/23	2.65	1.57	K.A.		K.A.	ANOVA: p<0,01	
Simulation	22/23	6.59	1.44	?/23	6.18	1.26	K.A.				

Studie (Vergleich) Parameter (Instrument), FU	Werte Studienbeginn			Werte in FU			Änderung verglichen zum Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	n/N	MW [Mn]	SD [IQR]	n/N	MW [Mn]	SD [IQR]	MW	SD [SE]	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Dyspareunie (VAS); FU 2 Mo nach TE											
Akupunktur	20/23	5.90	1.71	?/23	2.05	1.10	K.A.		K.A.	ANOVA:	p<0,01
Simulation	22/23	6.00	2.00	?/23	5.91	1.85	K.A.				
<b>Goncalves 2017 (Hatha Yoga vs. kein Yoga)</b>											
Tägliche Schmerzen (VAS); FU 2 Mo (TE)											
Hatha Yoga	28/28	4,8	0,6	? <sup>d</sup> /28	Abb.		Abb.		Abb.	FU-Werte:	p<0,05
kein Yoga	12/12	6,2	0,8	? <sup>d</sup> /12	Abb.		Abb.				
Schmerzen (Domäne in EHP-30); FU 2 Mo (TE)											
Hatha Yoga	28/28	60,8	15,6	? <sup>d</sup> /28	32,4	22,0	K.A.		K.A.	FU-Werte:	p<0,01
kein Yoga	12/12	58,7	15,4	? <sup>d</sup> /12	55,1	21,5	K.A.				
<b>Thabet 2018 (Lasertherapie vs. Simulation)</b>											
Schmerzen: Intensität (PPi Score); FU 8 Wo (TE)											
PH Lasertherapie	20/20	3,30	0,66	20/20	0,75	0,72	2,55	K.A.	K.A.	FU-Werte:	p<0,01
Simulation	20/20	3,35	0,67	20/20	2,10	1,02	1,25	K.A.			
Schmerzen: Linderung (PR Scale); bis FU 8 Wo (TE)											
PH Lasertherapie		nR		20/20	nR		3,25	0,72	1,45 <sup>e</sup>	FU-Werte:	p<0,01
Simulation		nR		20/20	nR		1,80	1,01			
?: unklar; Abb.: Daten nur in der Abbildung; K.A.: Keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; Mn: Medianwert; MW: Mittelwert; n/N: Anzahl ausgewerteter /randomisierter Frauen; nR: nicht relevant (Endpunkt als Änderung definiert); PH: pulsierende hochintensive; P+S Therapie: Psychotherapie mit somatosensorischer Stimulation; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TE: Therapieende.											
a: Therapiedauer 30 Tage (Therapiebeginn ab 34. Tag nach Operation); b: Therapiedauer 12 Wochen (Therapiebeginn 8 Wochen nach Operation); c: nach 3 Monaten P+S Therapie in den beiden Gruppen; d: insgesamt für beide Gruppen Angaben für 25 Frauen; e: korrigiert (Fehler in der Publikation: 2,24).											

Tabelle 21: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie (Vergleich) Parameter (Instrument); FU	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich			
	n/N	MW	SD	n/N	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert	
<b>Phytotherapie</b>												
<b>Flower 2011 (Phytotherapie vs. Placebo), adjustiert</b>												
EHP-30; Domäne: Schmerzen; FU 16 Wo (TE)												
Phytotherapie		K.A.	11/15	16,4	K.A.	11/15	16,4	-6,43	10,1	-0,32	[-10,3; 9,64]	K.A.
Placebo		K.A.	7/18	16,7	K.A.	7/18	16,7	-6,11	10,3			
EHP-30; Domäne: Kontrolle und Ohnmacht; FU 16 Wo (TE)												
Phytotherapie		K.A.	11/15	10,5	K.A.	11/15	10,5	-7,49	5,83	-1,73	[-8,36; 4,67]	K.A.
Placebo		K.A.	7/18	12,1	K.A.	7/18	12,1	-5,76	5,99			
EHP-30; Domäne: Emotionales Wohlbefinden; FU 16 Wo (TE)												
Phytotherapie		K.A.	11/15	10,2	K.A.	11/15	10,2	-4,49	4,16	-0,37	[-5,15; 4,10]	K.A.
Placebo		K.A.	7/18	10,6	K.A.	7/18	10,6	-4,12	4,28			
EHP-30; Domäne: Soziale Unterstützung; FU 16 Wo (TE)												
Phytotherapie		K.A.	11/15	6,53	K.A.	11/15	6,53	-4,19	4,52	-2,71	[-7,67; 2,25]	K.A.
Placebo		K.A.	7/18	9,84	K.A.	7/18	9,84	-1,48	4,69			
EHP-30; Domäne: Selbstverständnis; FU 16 Wo (TE)												
Phytotherapie		K.A.	11/15	5,14	K.A.	11/15	5,14	-2,57	2,79	0,45	[-2,30; 3,21]	K.A.
Placebo		K.A.	7/18	4,95	K.A.	7/18	4,95	-3,03	2,86			
EHP-30; Gesamtscore; FU 16 Wo (TE)												
<b>Nicht berechnet</b>												

Studie (Vergleich) Parameter (Instrument); FU	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich			
	n/N	MW	SD	n/N	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert	
<b>Zhu 2014 (Dan'e Mischung vs. keine Therapie)</b> Nicht gemessen												
<b>Mendes da Silva 2017 (Resveratrol vs. Placebo)</b> Nicht gemessen												
<b><u>Nahrungsergänzungsmittel</u></b>												
<b>Itoh 2011 (Laktobazillen vs. Placebo)</b> Nicht gemessen												
<b>Almassinokiani 2016 (Vitamin D vs. Placebo)</b> Nicht gemessen												
<b>Khodaverdi 2019 (LactoFem vs. Placebo)</b> Nicht gemessen												
<b>Abokhrais 2020 (O-PUFA vs. Olivenöl)</b> SF-12: Physische Komponente; FU 8 Wo (TE)												
O-PUFA	14/17	2,58	0,59	14/17	2,62	0,43	0,04	0,52	0,09	[-0,33; 0,50]	p=0,67	
Olivenöl	13/16	2,65	0,76	13/16	2,6	0,76	-0,05	0,53				
SF-12: Psychologische Komponente; FU 8 Wo (TE)												
O-PUFA	14/17	2,94	0,63	14/17	2,89	0,76	-0,05	0,54	-0,21	[-0,66; 0,25]	p=0,36	
Olivenöl	13/16	2,79	0,67	13/16	2,94	0,81	0,15	0,60				



Studie (Vergleich) Parameter (Instrument); FU	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	n/N	MW	SD	n/N	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
<b>Physikalisch basierte und psychologische Methoden</b>											
<b>Meissner 2016 (P+S Therapie vs. Warteliste)</b>											
SF-12: Physische Komponente; FU 3 Mo (TE) <sup>a</sup>											
P+S Therapie	34/35	46,5	KI	32/35	K.A.		5,5	KI	3,8	[0,5; 7,1]	p=0,03
Warteliste	32/32	42,2	KI	28/32	K.A.		1,7	KI			
SF-12: Psychologische Komponente; FU 3 Mo (TE) <sup>a</sup>											
P+S Therapie	35/35	40,6	KI	32/35	K.A.		5,1	KI	5,9	[0,6; 11,3]	p=0,03
Warteliste	32/32	40,9	KI	28/32	K.A.		-0,8	KI			
SF-12: Physische Komponente; FU 6 Mo											
P+S Therapie	34/35	46,5	KI	21/35	K.A.		5,9	KI	-1,5	[-5,6; -0,1]	p=0,45
Warteliste <sup>a</sup>	32/32	42,2	KI	20/32	K.A.		7,4	KI			
SF-12: Psychologische Komponente; FU 6 Mo											
P+S Therapie	35/35	40,6	KI	21/35	K.A.		6,4	KI	3,5	[-3,6; 10,4]	p=0,33
Warteliste <sup>a</sup>	32/32	40,9	KI	20/32	K.A.		2,9	KI			
<b>De Sousa 2016 (Akupunktur vs. Simulation)</b>											
EHP-30, Gesamtwert; FU 5 Wo (TE)											
Akupunktur	20/23	71,5	16,3	?/23	31,0	10,2	K.A.		K.A.	ANOVA: p<0,01	
Simulation	22/23	66,4	14,7	?/23	56,6	11,9	K.A.				
<b>Goncalves 2017 (Hatha Yoga vs. kein Yoga)</b>											
EHP-30, Domäne: Schmerzen; FU 8 Wo (TE)											
Hatha Yoga	? <sup>b</sup> /28	60,8	15,6	? <sup>b</sup> /28	32,4	22,0	K.A.		K.A.	ANOVA: p<0,01	

Studie (Vergleich) Parameter (Instrument); FU	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
	n/N	MW	SD	n/N	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
kein Yoga EHP-30; Domäne: Kontrolle und Ohnmacht; FU 8 Wo (TE)	? <sup>b</sup> /12	58,7	15,4	? <sup>b</sup> /12	55,1	21,5	K.A.				
Hatha Yoga	? <sup>b</sup> /28	68,9	18,1	? <sup>b</sup> /28	34,4	15,7	K.A.		K.A.	ANOVA: p<0,01	
kein Yoga	? <sup>b</sup> /12	66,7	20,4	? <sup>b</sup> /12	54,2	16,7	K.A.				
EHP-30; Domäne: Emotionales Wohlbefinden; FU 8 Wo (TE)											
Hatha Yoga	? <sup>b</sup> /28	65,0	21,4	? <sup>b</sup> /28	41,7	15,7	K.A.		K.A.	ANOVA: p<0,01	
kein Yoga	? <sup>b</sup> /12	69,4	24,5	? <sup>b</sup> /12	48,2	29,5	K.A.				
EHP-30; Domäne: Soziale Unterstützung; FU 8 Wo (TE)											
Hatha Yoga	? <sup>b</sup> /28	66,1	24,6	? <sup>b</sup> /28	45,4	23,3	K.A.		K.A.	ANOVA: p=0,12	
kein Yoga	? <sup>b</sup> /12	59,4	23,2	? <sup>b</sup> /12	56,9	26,8	K.A.				
EHP-30; Domäne: Selbstverständnis; FU 8 Wo (TE)											
Hatha Yoga	? <sup>b</sup> /28	66,4	26,4	? <sup>b</sup> /28	41,1	25,7	K.A.		K.A.	ANOVA: p<0,01	
kein Yoga	? <sup>b</sup> /12	52,1	32,6	? <sup>b</sup> /12	43,5	33,3	K.A.				
EHP-30; Gesamtscore; FU 8 Wo (TE)											
<b>Nicht berechnet</b>											
<b>Thabet 2018 (Lasertherapie vs. Simulation)</b>											
EHP-5, Gesamt; FU 8 Wo (TE)											
PH Lasertherapie	K.A.	K.A.		20/20	15,8	3,73	K.A.		0,50	FU-Werte: p<0,01	
Simulation	K.A.	K.A.		20/20	16,3	3,60	K.A.				
?: unklar; ANOVA: Analysis of variance; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Frauen; N: Anzahl randomisierter Frauen; PH: pulsierende hochintensive; P+S Therapie: Psychotherapie mit somatosensorischer Stimulation; SD: Standardabweichung; TE: Therapieende.											
a: nach 3 Monaten P+S Therapie in den beiden Gruppen; b: insgesamt für beide Gruppen Angaben für 24 Frauen (für Schmerzen 25).											

## A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

### A4.1 Bestimmung der Interventionskosten

Angesichts der Vielfalt der möglichen NMNO-Verfahren bei der Behandlung der Endometriose werden bei der Bewertung der Interventionskosten primär Verfahren betrachtet, für die zumindest ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei der Nutzenbewertung abgeleitet wurde.

In Tabelle 22 werden die Kosten der Prüfintervention pro Anwendung dargestellt (Interventionen mit Anhaltspunkt für Nutzen).

Tabelle 22: Geschätzte Kosten der Interventionen mit Anhaltspunkt für einen Nutzen

Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung im Vergütungskatalog	Kosten pro Anwendung in €	Anzahl der Anwendungen pro Therapie <sup>a</sup>	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungs-fähigkeit
Laktobazillen	keine	0,66-0,90 € pro Tag	12 Wochen (84 Tage; 1-Mal täglich)	<a href="http://www.amazon.de">www.amazon.de</a> Suche: "Lactobacillus gasseri" <sup>b</sup> (10/2020)	Nein
Hochintensive Lasertherapie	Keine	20-50 € pro Sitzung <sup>c</sup>	24 Sitzungen (8 Wochen, 3-Mal/Woche) <sup>c</sup>	<a href="http://physioopteamum.de/doktor-marquardt.de">physioopteamum.de/doktor-marquardt.de</a> (10/2020)	Nein
a: Anzahl Anwendungen entsprechend der Studien (siehe Nutzenbewertung) b: Anhand Angaben zu Kapsel von Apyforme und von SFB (jeweils mit 30 Tagesdosen) c: Schätzungen aus Angaben für andere Indikationen, da keine Angaben für Endometriose vorliegen					

Die einbezogenen Verfahren gehören gemäß Einteilung (s. 1.2) zu den Verfahrensgruppen „Lebensstiländerungen“ bzw. „physikalisch basierte Methoden“. Zu den Verfahrensgruppen „Verwendung von in der Natur vorkommenden Substanzen“ und „psychologische Methoden“ gab es keine Verfahren mit zumindest einem Anhaltspunkt für einen Nutzen. Deswegen wurden nur für jeweils ein Beispiel aus jeder Verfahrensgruppe die Interventionskosten für die Phytotherapie mit Resveratrol sowie für eine kognitive Verhaltenstherapie geschätzt (Tabelle 23).

Tabelle 23: Geschätzte Kosten für Beispiele von Interventionen ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen

Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung im Vergütungskatalog	Kosten pro Anwendung in €	Anzahl der Anwendungen pro Therapie	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit
Resveratrol (40 mg) <sup>a</sup>	keine	0,38-0,49 € pro Tag <sup>b</sup>	42 Tage (1-Mal täglich)	<a href="http://www.amazon.de">www.amazon.de</a> Suche: "Resveratrol" <sup>c</sup> (03/2021)	Nein
Kognitive Verhaltenstherapie	Keine	80–101 € pro Sitzung <sup>d</sup>	10 Sitzungen <sup>e</sup> (1-Mal/Woche)	Gebührenordnung für Psychotherapeuten (7. Auflage 2017) <sup>f</sup>	Nein/Ja <sup>g</sup>

a: Bei chinesischer Phytotherapie sind zusätzlich die Kosten der ärztlichen Beratung mit der Erstellung einer individuellen Rezeptur zu berücksichtigen (z.B. nach: Hufeland-Verzeichnis [95]). Die Kosten der Kräutermischungen können von Kosten für Resveratrol unterscheiden.

b: Preis für eine Dose komplett berücksichtigt (geteilt durch Anwendungsdauer von 42 Tagen).

c: Anhand Angaben zu Kapsel von Haya Labs und von Via Vitamine (jeweils mit 60 Tagesdosen)

d: Unter Berücksichtigung der Angebote für Selbstzahler ( [www.karsten-wittke.de](http://www.karsten-wittke.de) [96])

e: Aus der Studienübersicht zu erwartende Sitzungsanzahl (Evans et al. 2019 [36])

f: Bundespsychotherapeutenkammer ([www.bptk.de](http://www.bptk.de) [97])

g: Krankenkassen können die Behandlungskosten in Einzelfällen direkt oder indirekt über andere Diagnosen (z.B. Depressionen, Angsterkrankungen) übernehmen

Alle Interventionskosten der genannten Verfahren sind im Regelfall in der gesetzlichen Krankenversicherung nicht erstattungsfähig. Einige gesetzliche Krankenkassen ermöglichen anteilige oder vollständige Kostenerstattung ausgewählter Verfahren wie z. B. Phytotherapie und Traditionelle Chinesische Medizin im Rahmen von Satzungsleistungen [98].

Es gibt keine weiteren erstattungsfähigen oder nicht erstattungsfähigen Leistungen bzw. Zuzahlungen, die mit der Erbringung der Interventionen verbunden sind.

In Tabelle 24 und in Tabelle 25 werden die Interventionskosten pro Frau und Therapie jeweils für die beiden Interventionen mit einem Anhaltspunkt für einen Nutzen und für Beispiele von Interventionen ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen dargestellt.

Tabelle 24: Interventionskosten pro Frau und Therapie (Interventionen mit Anhaltspunkt für einen Nutzen)

Bezeichnung der Intervention	Kostenparameter	Kosten pro Frau und Therapie in €
Laktobazillen (Anwendungsdauer 12 Wochen)	<i>Erstattungsfähige Kosten</i>	
	Summe erstattungsfähiger Kosten	0 €
	<i>Nicht erstattungsfähige Kosten</i>	
	Kosten Intervention	55 bis 76 €
	Zusätzliche erforderliche Leistungen und Zuzahlungen	0 €
	Summe nicht erstattungsfähiger Kosten	55 bis 76 €
	Summe gesamt	55 bis 76 €
Hochintensive Lasertherapie 24 Sitzungen (in 8 Wochen)	<i>Erstattungsfähige Kosten</i>	
	Summe erstattungsfähiger Kosten	0 €
	<i>Nicht erstattungsfähige Kosten</i>	
	Kosten Intervention	480 bis 1200 €
	Zusätzliche erforderliche Leistungen und Zuzahlungen	0 €
	Summe nicht erstattungsfähiger Kosten	480 bis 1200 €
	Summe gesamt	480 bis 1200 €

Tabelle 25: Interventionskosten pro Frau und Therapie (Beispiele für Interventionen ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen)

Bezeichnung der Intervention	Kostenparameter	Kosten pro Frau und Therapie in €
Resveratrol (Anwendungsdauer 42 Tage)	<i>Erstattungsfähige Kosten</i>	
	Summe erstattungsfähiger Kosten	0 €
	<i>Nicht erstattungsfähige Kosten</i>	
	Kosten Intervention	16 bis 20 €
	Zusätzliche erforderliche Leistungen und Zuzahlungen	0 €
	Summe nicht erstattungsfähiger Kosten	16 bis 20 €
	Summe gesamt	16 bis 20 €
Kognitive Verhaltens- therapie (10 Sitzungen in 10 Wochen)	<i>Erstattungsfähige Kosten</i>	
	Summe erstattungsfähiger Kosten	0 bis 1010 € <sup>a</sup>
	<i>Nicht erstattungsfähige Kosten</i>	
	Kosten Intervention	800 bis 1010 €
	Zusätzliche erforderliche Leistungen und Zuzahlungen	0 €
	Summe nicht erstattungsfähiger Kosten	0 bis 1010 € <sup>a</sup>
	Summe gesamt	800 bis 1010 €
a: Krankenkassen können die Behandlungskosten in Einzelfällen direkt oder indirekt über andere Diagnosen (z.B. Depressionen, Angsterkrankungen) übernehmen		

## A4.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

### A4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

#### A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der fokussierten Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.2. Die Literatursuche fand am 31.03.2020 statt.

Es wurde nur eine gesundheitsökonomische Evaluation (NICE 2017) identifiziert, diese durch das Screening systematischer Übersichten. Diese wurde von NICE im Rahmen einer Leitlinienerstellung durchgeführt. Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.2.2.

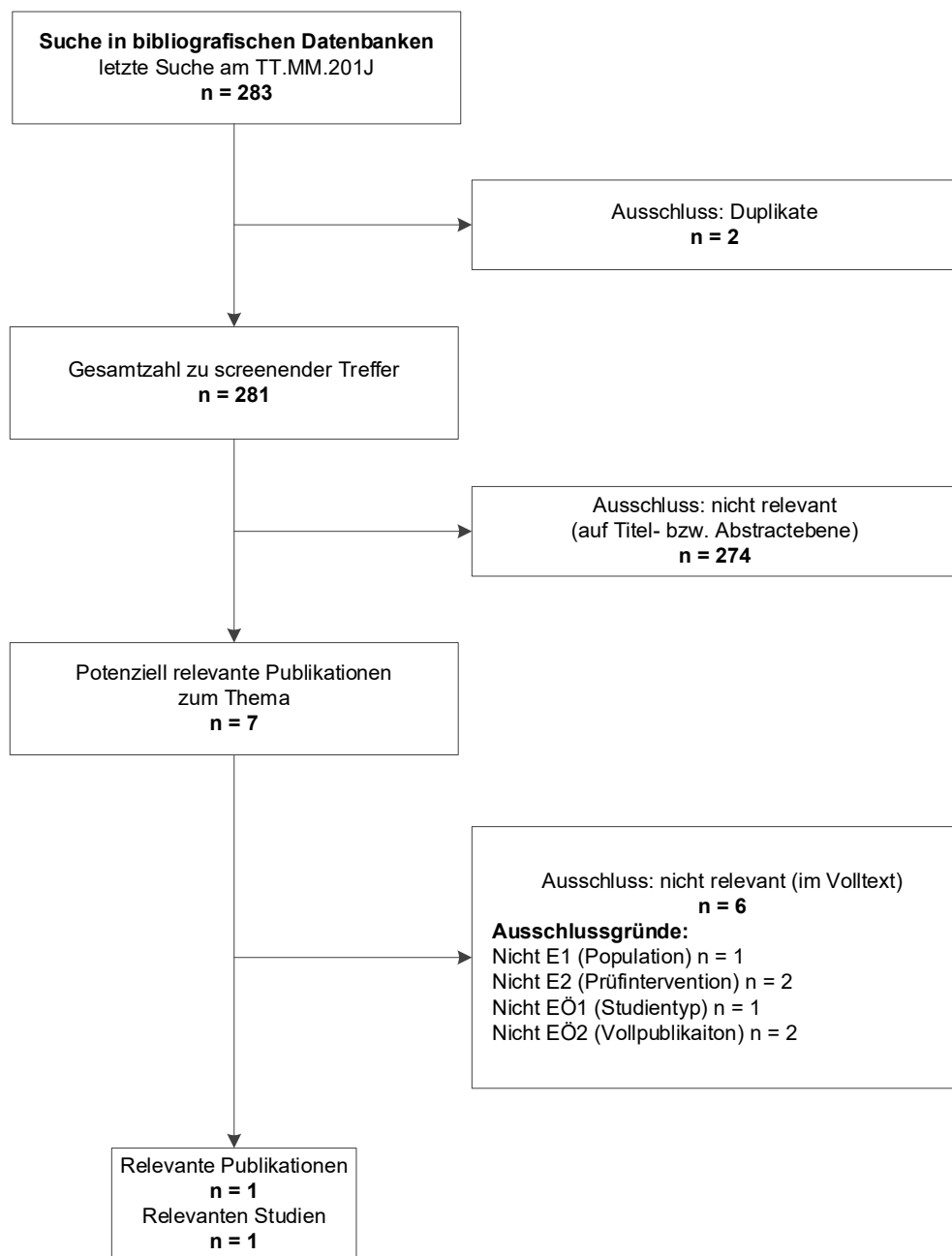


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

#### A4.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

### **Anwendung weiterer Suchtechniken**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung zur Nutzenbewertung wurden insgesamt 8 systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A9.2.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fand sich keine zusätzliche relevante gesundheitsökonomische Evaluation, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnte.

### **Autorinnen- und Autorenanfragen**

Autorinnen- und Autorenanfragen bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien wurden nicht durchgeführt, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

### **Zusätzlich identifizierte relevante Studien**

Es wurden keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten.

#### **A4.2.1.3 Resultierender Studienpool**

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnte insgesamt eine relevante gesundheitsökonomische Evaluation identifiziert werden.

Tabelle 26: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung

<b>Studie</b>	<b>Verfügbare Dokumente [Zitat]</b>
NICE 2017	Guideline des NICE 2017 [25]

#### **A4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Die einzige identifizierte gesundheitsökonomische Evaluation zum Thema des Berichts ist eine entscheidungsanalytische Modellierung (Markov-Modell) von NICE 2017. Diese wurde im Rahmen der Leitlinienerstellung durchgeführt.



**A4.2.2.1 Studiendesign**

In Tabelle 27 werden Studiencharakteristika der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studie dargestellt.

Tabelle 27: Studiencharakteristika

Studie	Studiendesign und Vorgehensweise	Population	Strategien		Land und Versorgungskontext	Endpunkt Kosteneffektivität	Studienfinanzierung
			Prüf-intervention <sup>c</sup>	Vergleichs-intervention			
NICE 2017	Kosten-Nutzwert-Analyse durch Modellierung (Markov Modell) <sup>a</sup>	Frauen mit Schmerzen als Hauptsymptom <sup>b</sup>	-Akupunktur, -Phytotherapie; (in Kombination mit verschiedener Diagnostik) <sup>c</sup>	-Keine Therapie, -Verschiedene Therapien (in Kombination mit verschiedener Diagnostik)	England; NHS	Inkrementelle Kosten-Effektivität-Relation (QALYs zum Teil transformiert aus Änderung in VAS-Score).	Themenauswahl von Department of Health, England; Auftrag von NICE an National Guideline Alliance (NGA)
<p>a: In Leitlinie auch bei Netzwerk-Meta-Analyse, allerdings ohne Berücksichtigung der NMNO-Verfahren (hier nicht extra berücksichtigt)</p> <p>b: In Leitlinie untersucht auch 3 weitere Populationen: Frauen mit Infertilität als Hauptsymptom, Frauen mit asymptomatischer Endometriose sowie Frauen mit Schmerzen und Infertilität als Hauptsymptomen (letztere wird selbst von den Autorinnen und Autoren als sehr künstlich eingestuft und hier nicht präsentiert)</p> <p>c: In Leitlinie betrachtet unter vielen möglichen Strategien (Kombinationen von Diagnostik und Therapien); alle Vergleiche in Modell gegenüber keine Therapie</p>							

In Tabelle 28 werden die Parameter der zugrunde liegenden Modellierung dargestellt.

Tabelle 28: Modell

Studie	Modellierungstechnik	Anzahl und Art der Gesundheitszustände	Zykluslänge / Zeithorizont	Annahmen	Umgang mit Unsicherheit/ Aussagen zur Modellvalidierung
NICE 2017	„Agent level Markov-Chain Modell“; (Laufzeit wird nicht in Jahren sondern in Zyklen betrachtet)	7 Gesundheitszustände: EM diagnostiziert oder nicht sowie therapiert oder nicht (4), Menopause (1), Tod (1) sowie EM-ähnliche Symptome (1).	Zykluslänge 3 Monate (Laufzeit nicht fixiert)/ Lebenslang	Zahlreiche Annahmen in Bezug auf EM-ähnliche Symptome, Progression der EM, Menopause und Fertilität.	Deterministische und probabilistische Sensitivitätsanalysen (1000 Simulationen); Auch Szenarien für weitere Effekte wie z.B. fehlende chirurgische Erfahrung. Keine Aussage zur Modellvalidierung.
EM: Endometriose; QoL: Lebensqualität					

#### A4.2.2.2 Inputparameter

In Tabelle 29 werden die in NICE 2017 eingehenden Daten zu Nutzwerten dargestellt.

Tabelle 29: Daten zum Nutzwerten

Studie	Klinische Endpunkte	Nutzwertparameter im Modell	Quellen
NICE 2017	Diagnostische Güte	Sensitivität, Spezifität	Verschiedene Übersichten (Appendix K, Tab. 11 in NICE 2017)
	Therapiewirksamkeit (NMNO-Verfahren)	Änderung in VAS-Score Änderung in EQ-5D	Eigene Ergebnisse der Leitlinie (NICE 2017) Transformation aus VAS-Score
	Gesundheitszustand <sup>a</sup>	EQ-5D-Wert	Angaben aus Abbott 2004 (Appendix K, Tab. 16 in NICE 2017)
a: Gesund, Menopause, Endometriose mit bzw. ohne festgestellter Diagnose			

In Tabelle 30 werden die NICE 2017 verwendeten Daten zu Kosten dargestellt.

Tabelle 30: Daten zu Kosten

<b>Studie</b>	<b>Währung (Indexjahr)</b>	<b>Diskontrate</b>	<b>Perspektive</b>	<b>Kostenarten</b>	<b>Kostenparameter und Quellen (für Mengen und Preise)</b>
NICE 2017	Britisches Pfund (£) 2016	Diskontierung 3,5% für Kosten und Nutzen	NHS und Personal Social Services (England)	Direkte medizinische	Diagnostik: NHS Reference Costs (2016-17; Appendix K, Tab. 6 in NICE 2017); NMNO- Therapien: Internetquellen (Appendix K, Tab. 7 in NICE 2017) Kosten im Gesundheitszustand: Fuldeore 2014 (Appendix K, Tab. 8 in NICE 2017)

#### **A4.2.3 Ergebnisse gesundheitsökonomischer Evaluationen**

Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen des NICE 2017 sind in Tabelle 31 dargestellt. Die ermittelten Kosten pro Frau und die inkrementellen Kosten-Effektivität-Relationen werden entsprechend der in NICE 2017 dargestellten Währung und dem entsprechenden Indexjahr angegeben. Eine Konvertierung der Kostenangaben in € sowie die Inflationierung mittels des aktuellen Harmonisierten Verbraucherpreisindex (HVPI) des Statistischen Bundesamts war nicht notwendig.

Die klinische Evidenz zur Anwendung der NMNO-Verfahren wird von NICE 2017 im Allgemeinen als „zweifelhaft“ und „von eingeschränktem Nutzen“ bezeichnet (Abschnitt 11.2.7.2, p.259). Laut Abbildungen (Fig.19 in „Full guideline“, p.256, bzw. Fig.2 und Fig. 3 in „Appendix K“, p.29-30 in NICE 2017) sind die verschiedenen Strategien mit Einsatz von NMNO-Verfahren grundsätzlich mit nur kleineren Verbesserungen oder sogar Verschlechterungen in QALYs gegenüber keiner Therapie im Vergleich zu fast allen anderen Strategien verbunden.

Die gesundheitsökonomischen Ergebnisse sind in NICE 2017 nur zur Anwendung der chinesischen Phytotherapie in Kombination mit klinischer Diagnose oder mit MRT des Beckens präsentiert (Tabelle 21 in „Appendix K“, p.32 in NICE 2017).

Für die Akupunktur werden in den Tabellen von NICE 2017 keine separaten Parameter für die für den vorliegenden HTA-Bericht relevante Patientenpopulation (Frauen mit Schmerzen als Hauptsymptom) präsentiert, da die Akkupunktur als „unterlegene“ Strategie eingeschätzt wird.

Die NICE-Autorinnen und -Autoren sprechen grundsätzlich von der Hormontherapie als kosteneffektiverer Alternative gegenüber den anderen Interventionen, darunter auch NMNO-Verfahren. Bei Intoleranz der Hormontherapien wäre laut NICE 2017 die laparoskopische Operation aus gesundheitsökonomischer Sicht zu präferieren.

Tabelle 31: Ergebnisse Kosten- und / oder Kosteneffektivität

Parameter:	Kosten pro Frau <sup>a</sup>	QALY pro Frau	ICER pro Frau	Sensitivitätsanalyse (1000 Simulationen): Wahrscheinlichkeit für ICER<20.000 €/QALY	Sensitivitätsanalyse (1000 Simulationen): Wahrscheinlichkeit für ICER<30.000 €/QALY	Schlussfolgerungen der NICE-Autorinnen und Autoren
Klinische Diagnose und keine Therapie	£ 22.753 (2016) 26.760 € (2019)	18.120	Basisfall	100%	100%	
Klinische Diagnose und Phytotherapie	£ 18.926 (2016) 22.259 € (2019)	18.038	K.A. <sup>b</sup>	29,7%	36,3%	Kosten-Effektivität gegenüber keine Therapie insgesamt und für die einzelne Frau unwahrscheinlich
Verschiedene Diagnostik jeweils mit und ohne Akupunktur	K.A.	K.A.	K.A. <sup>c</sup>	K.A.	K.A.	Kosten-Effektivität gegenüber keiner Therapie insgesamt wahrscheinlich, aber mäßig wahrscheinlich für die einzelne Frau

ICER: inkrementelle Kosten-Effektivität-Relation (Verhältnis), MRT: Magnetresonanztomographie, QALY: qualitätsbereinigtes Lebensjahr.  
a: Die ermittelten Kosten werden entsprechend der in der Studie dargestellten Währung und dem entsprechenden Indexjahr angegeben. Diese Angaben wurden zusätzlich in € konvertiert und mittels des aktuellen Harmonisierten Verbraucherpreisindex (HVPI) des Statistischen Bundesamts inflationiert.  
b: In der Tabelle Angaben zu CER statt ICER (bei eigener Berechnung: Kostenersparnis pro verlorene QALY gegenüber Placebo)  
c: Angaben in Tabellen von NICE 2017 nur zu nicht unterlegenen Strategien.

## A4.2.4 Bewertung der Berichtsqualität und Übertragbarkeit

### A4.2.4.1 Bewertung der Berichtsqualität

In Tabelle 32 werden die Ergebnisse der Bewertung der Berichtsqualität der NICE 2017 dargestellt.

Tabelle 32: Bewertung der Berichtsqualität

Kriterium		Berichtet	Begründet <sup>a</sup>
<b>Hintergrund</b>			
1	Hintergrund der Studie und Präzisierung der Studienfrage	Ja	Ja
<b>Methoden</b>			
2	Charakterisierung der Studienpopulation und der Subgruppen	Ja	Ja
3	Interventionsalternativen	Ja	Ja
4	Entscheidungs-/ Versorgungskontext	Ja	Ja
5	Wahl der Perspektive	Ja	Ja
6	Zeithorizont	Ja	Ja
7	Schwellenwert	Ja	Ja
<b>8</b>	<b>Nutzenparameter / klinische Parameter</b>		
8a	Auswahl der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	Ja	Ja
8b	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	Ja	Ja
8c	Qualität der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	Ja	nicht zutreffend
<b>9</b>	<b>Nutzwerte</b>		
9a	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzwerte	nicht zutreffend	nicht zutreffend
9b	Erhebungsmethode und Referenzkollektiv der Nutzwerte	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<b>10</b>	<b>Ressourcenverbrauch und Kosten</b>		
10a	Eingehende Ressourcen und Kostenparameter	Ja	Ja
10b	Quellen der in die Analyse eingehenden Ressourcenverbrauch und Preise	Ja	Ja
10c	Erhebungsmethode der Ressourcen und Kostenparameter	Ja	Ja
10d	Währung (inkl. Umrechnung) und Indexjahr (inkl. Inflation)	Ja	Ja
<b>11</b>	<b>Modelle (sofern zutreffend)</b>		
11a	Wahl der Modellierungstechnik	Ja	Ja
11b	Darstellung der Modellstruktur	Ja	Ja
11c	Zykluslänge	Ja	Ja
11d	In das Modell einfließende Daten (z.B. Übergangswahrscheinlichkeiten, Verteilungen)	Ja	Ja
11e	Annahmen	Ja	Ja
11f	Modellvalidierung	Nein	nicht zutreffend

12	Diskontierung Kosten und Nutzen	Ja	Ja
<b>13</b>	<b>Statistische Verfahren</b>		
13a	Methoden zur Analyse der Unsicherheit (z.B. Sensitivitätsanalysen)	Ja	Ja
13b	Weitere analytische Methoden (z.B. Datensynthese, Umgang mit unterschiedlichen Datenverteilungen, fehlenden/zensierten Daten, Extrapolationen)	nicht zutreffend	nicht zutreffend
<b>14</b>	<b>Ergebnisse</b>		
14a	Ergebnisse der Analyse/ Modellierung für jede Intervention absolut und inkrementell	Nein	nicht zutreffend
14b	Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen (uni-/ multivariat, probabilistisch)	Nein	nicht zutreffend
14c	Heterogenität/ Subgruppen mit unterschiedlichen Ergebnissen bzgl. Kosten, Nutzenparameter oder Kosteneffektivität	Nein	nicht zutreffend
<b>15</b>	<b>Diskussion</b>		
15a	Diskussion der Ergebnisse und Limitationen	Ja	Ja
15b	Diskussion der Übertragbarkeit	Ja	Ja
15c	Schlussfolgerungen	Ja	Ja
<b>16</b>	<b>Weiteres</b>		
16a	Interessenkonflikte und Studienfinanzierung	Ja	Ja
a: Die Studie enthält zum jeweiligen Kriterium eine kurze Erläuterung oder eine Quellenangabe.			

#### A4.2.4.2 Übertragbarkeit

In Tabelle 33 werden die Ergebnisse der Bewertung der Übertragbarkeit der NICE 2017 dargestellt.

Tabelle 33: Bewertung der Übertragbarkeit

<b>Übertragbarkeit auf die zu untersuchende Fragestellung und den Kontext</b>	<b>Ja Nein Teilweise Unklar</b>	<b>Kommentare</b>
Bildet die Fragestellung der Studie exakt die Fragestellung des HTA-Berichts ab?	Nein	Untersuchung aller Therapien (mit Diagnostik) von Endometriose
Entspricht die Studienpopulation in der Publikation der Population der Fragestellung des HTA-Berichts? (Bezugspunkte: Patientenselektion, Baselinecharakteristika)	Ja	-
Werden die für die Fragestellung des HTA-Berichts relevanten Endpunkte in der Studienpublikation berichtet?	Teilweise	Nicht alle Daten präsentiert
Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Daten für die Effekte übertragbar auf die Fragestellung des HTA-Berichts?	Nein	Unterschied in Effekten
Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Kosten übertragbar auf das deutsche Gesundheitssystem (Perspektive, Versorgungskontext, Empfehlungen in Leitlinien, zusätzlich erforderliche Leistungen etc.)?	Teilweise	Angaben in £ 2016
Sind epidemiologische, demographische und sozioökonomische Parameter (Prävalenz und Inzidenz, genetische Varianten, Lebenserwartung, Patientenpräferenzen) übertragbar auf die Studienpopulation im HTA-Bericht?	Ja	-
Ist die Modellstruktur übertragbar auf die zu untersuchende Fragestellung des HTA-Berichts?	Teilweise	Diagnostik - nicht Bestandteil der HTA-Fragestellung
Gibt es weitere relevante Aspekte, die einen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Fragestellung des HTA-Berichts haben?	Nein	-



## **A5 Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

### **A5.1 Ethische Aspekte**

#### **A5.1.1 Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie**

Als Informationsquellen dienten: 1) eine orientierende Recherche der Fachliteratur (Suche mit einschlägigen Suchbegriffen in den Datenbanken PubMed, PhilPapers und Google Scholar); 2) eine orientierende Recherche von Informationsmaterial von nationalen Selbsthilfegruppen (primäre Suche bei der Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V.); 3) theoriebasierte Reflexion durch die Autoren. Eingeschlossen wurden ethische Aspekte, die sich entweder auf ethische Aspekte bei Schmerzbehandlungen (allgemein oder spezifisch bei Endometriose bezogen) oder auf ethische Aspekte bei Endometriose insgesamt bezogen waren. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.1.

#### **A5.1.2 Identifizierte ethische Aspekte**

Es wurden 33 ethische Aspekte identifiziert, die in der Tabelle 32 wiedergegeben werden. Die Rubrik „Zutreffend für ...“ bezieht sich auf die vier Typen von Schmerzbehandlungen: (1) Lebensstiländerung, (2) Psychologische Methoden, (3) Physikalisch basierte Methoden, (4) Verwendung von in der Natur vorkommenden Substanzen. Bei „Belegstelle“ werden beispielhafte Zitate genannt; die primäre Quelle, aus der der ethische Aspekt abgeleitet wurde, wird unter „Quellen“ vermerkt. In Tabelle 34 sind die identifizierten ethischen Aspekte dargestellt.

Tabelle 34: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten.

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat [Referenzen]	Zutreffend für ...	Quellen
<b>Nutzenpotentiale (Symptomatische Therapie)</b>			
<b>1. Nutzenverluste bzw. „Schaden“ bei ausbleibender (wirksamer) Therapie (Nutzenverluste aufgrund der Erkrankung)</b>			
1.1. Risiko, psychische Nebenerkrankungen zu entwickeln	“Two mental health conditions were also among the top 10, including major depressive disorder and anxiety; this is important in the context of pain because it is known that depression and anxiety are important comorbidities with chronic pain.” ([99], S. 19); “Individuals who live with persistent pain are four times more likely than those without pain to suffer from depression or anxiety, and more than twice as likely to have difficulty working.” ([100], S. 38); “Chronic pain is often associated with a number of psychological consequences, such as depression, anxiety, and sexual dysfunction. From a psychological view, the pain, aside from the components of biological agents, involves various cognitive, affective, and behavioral factors causing unpleasant emotional as well as sensory experiences.” ([101], S. 410)	Alle vier Interventions-typen	Orientierende Recherche
1.2. Risiko, vermehrte Arbeitsunfähigkeit zu erleiden	“Furthermore, the socioeconomic impact of acute and chronic pain is severe. Pain is one of the leading reasons for absence from work in the USA, where lost productive time from common pain conditions among active workers translates into major costs” ([99], S. 19)	Alle vier Interventions-typen	Orientierende Recherche
1.3. Risiko, aufgrund chronischer Schmerzen individuell und gesellschaftlich hohe Kosten tragen zu müssen (hohe Therapiekosten, Ausfall der Arbeitskraft)	“The costs associated with pain are extremely high, both to the healthcare system and to society at large. Not only do individuals with pain have a greater rate of utilization of the healthcare system, but their productivity is substantially diminished.” ([100], S. 39)	Alle vier Interventions-typen	Orientierende Recherche
1.4. Risiko, aufgrund von Schmerz erheblichen Einbußen an Lebensqualität ausgesetzt zu sein	“Pain is consistently reported as a central and destructive feature of life with endometriosis and several studies report a negative correlation between pain and QoL.” ([102], S. 632)	Alle vier Interventions-typen	Orientierende Recherche
<b>2. Nutzensgewinn durch (wirksame) Therapie</b>			
2.1. Chance, Schmerzen abzubauen	„Durch körperliches Training werden Schmerzen weniger intensiv empfunden und können besser verarbeitet werden.“ ([103], S. 8).	Alle vier Interventions-typen	Selbsthilfe-Material

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat [Referenzen]	Zutreffend für ...	Quellen
2.2. Chance, durch Therapie Linderung von Nebenwirkungen (durch klassische Verfahren) zu erfahren	„Wenn mich die Endo schon zu 50 % im Alltag einschränkt, dann schränken mich die Nebenwirkung der Hormonspirale um weitere 30 % ein, so dass ich mich nur noch zu 20 % gesund oder heil oder normal fühlte.“ ([103], S. 23) Zum Beispiel durch: „Zu weiteren Maßnahmen zählen u.a. medizinische Teil- und Vollbäder. Mit ihren unterschiedlichen Badezusätzen wirken sie krampflösend und können so auch Narbenbeschwerden abbauen. Unterschiedliche Massageformen, wie Bindegewebs- und Fußreflexzonenmassage, aber auch Wärme, Ultraschall und Elektrotherapie tragen dazu bei, Verwachsungsbeschwerden, Verstopfung und Schmerzzustände abzubauen.“ ([103], S. 8f)	Alle vier Interventions-typen	Selbsthilfe-Material
2.3. Chance, Lebensqualität zu steigern, auch über den Aspekt der Schmerzfreiheit hinaus	„Dadurch wird es ermöglicht, die Lebensqualität zu steigern. Gemeinsam mit anderen Maßnahmen, wie Kunst- und Gestaltungstherapie sowie Tanztherapie, soll ihnen geholfen werden, wieder Freude am Leben zu gewinnen.“ ([103], S. 9)	Alle vier Interventions-typen	Selbsthilfe-Material
<b>3. Weitere positive Merkmale der Gesundheitstechnologie</b>			
3.1. Chance, die Erfahrung von Selbstwirksamkeit zu machen und das Gefühl der Kontrolle über eigenen Körper/Therapie/Leben zurück zu bekommen	“Complementary/alternative therapies were a mechanism for regaining control.” ([104], S. 2)	Alle	Orientierende Recherche
3.2. Chance, dass das Solidarsystem weniger belastet wird, da Leistungen i.d.R. privat gezahlt werden	–	Alle	Theoretische Reflexion
3.3. Chance, Therapien dezentral/ortsflexibel durchzuführen	„Sie werden lernen, wie auch zu Hause sportliche Aktivitäten eigenständig in den Alltag eingebaut werden können und erfahren, dass angepasstes körperliches Training wieder Spaß macht.“ ([103], S. 8)	z.T. physikalisch basierte Methoden (z.B. Yoga, nicht aber Lasertherapie), Phytotherapie; Nahrungsergänzungsmittel	Selbsthilfe-Material

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat [Referenzen]	Zutreffend für ...	Quellen
<b>Schadenspotentiale (Symptomatische Therapie)</b>			
<b>4. Unerwünschte medizinische Nebenwirkungen</b>			
4.1. Risiko, unter Langzeit-Nebenwirkungen bei medizinischen Maßnahmen gegen Schmerzen zu leiden	“The long-term effects of medical treatment also concern many women” ([102], S. 635)	Alle vier Interventions-typen	Orientierende Recherche
<b>5. Unerwünschte nicht-medizinische Nebenwirkungen</b>			
5.1. Risiko, dass sich Betroffene durch die Verwendung der Gesundheitstechnologie selbst überfordern	“Becoming an ‘expert patient’ by developing knowledge and engaging in self-management is demanding and has been found to both reduce and compound the stress of living with endometriosis.” ([102], S. 635)	Alle vier Interventions-typen	Orientierende Recherche
5.2. Risiko, Schaden durch finanzielle Belastungen bei der Selbstbehandlung zu erfahren	“[...] these strategies can also be problematic since they may involve financial [...] difficulties and may themselves pose risks to wellbeing.” ([102], S. 635)	Alle vier Interventions-typen	Orientierende Recherche
5.3. Risiko, Schaden durch praktische Herausforderungen bei der Selbstbehandlung zu erfahren	“[...] these strategies can also be problematic since they may involve [...] practical difficulties and may themselves pose risks to wellbeing.” ([102], S. 635)	Psychologische Methoden, Physikalische Methoden	Orientierende Recherche
5.4. Risiko, dass Patient*innen als „kompliziert“ oder „schwierig“ wahrgenommen werden (privates oder professionelles Umfeld), da die Suche nach Alternativen zu der Standardtherapie Unzufriedenheit implizieren könnte	–	Alle vier Interventions-typen	Theoretische Reflexion
<b>6. Strukturelle Änderungen mit negativen Effekten aufgrund der Gesundheitstechnologie</b>			
6.1. Risiko, dass der vermehrte Gebrauch von nicht-verschreibungspflichtigen Therapien dazu führen kann, dass	–	Alle vier Interventions-typen	Theoretische Reflexion

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat [Referenzen]	Zutreffend für ...	Quellen
Betroffene weniger zur Ärztin/zum Arzt gehen und deswegen vom System nicht (mehr) erfasst werden			
<b>7. Weitere negative Merkmale der Gesundheitstechnologie</b>			
7.1. Risiko, dass die Therapieformen teilw. die enge Kooperation des engen Umfeldes der*m Partner*in voraussetzen (z.B. bei Psychosexualtherapie)	–	Psychologische Methoden, teilweise physikalische Methoden	Theoretische Reflexion
7.2. Risiko, dass die Technologie zeitlich deutlich aufwändiger sein kann als bspw. eine Tabletteneinnahme, und dies im hektischen Alltag daher evtl. eher unterlassen wird	–	Psychologische Methoden, Physikalische Methoden	Theoretische Reflexion
7.3. Risiko, dass zu viel Hoffnung in die neue Therapie gesetzt wird und es zu großen Enttäuschungen kommt	–	Alle vier Interventionstypen	Theoretische Reflexion
<b>Selbstbestimmung</b>			
<b>8. Soziale/kulturelle/religiöse Besonderheiten der Zielpopulation</b>			
8.1. Risiko, dass von Ärzt*innen nicht ausreichend bedacht wird, dass die ethnische Zugehörigkeit das Berichten der Symptome beeinflussen kann	„[...] woman of various ethnicities may have different presenting symptoms of endometriosis [...]“ ([105], S. 37)	Alle vier Interventionstypen	Orientierende Recherche
8.2. Risiko, dass es zu wenig individuelle Beratung durch Ärzt*innen gibt, in Hinblick auf die Präferenz der	“[...] woman of various ethnicities may have different presenting symptoms of endometriosis and express different treatment preferences.” ([105], S. 37)	Alle vier Interventionstypen	Orientierende Recherche

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat [Referenzen]	Zutreffend für ...	Quellen
Behandlungsmethoden durch ethnische Zugehörigkeit			
<b>9. Einfluss der Gesundheitstechnologie auf das Rollenverständnis von Patient*innen bzw. ihre Sicht auf das Gesundheitssystem</b>			
9.1. Risiko, dass Patient*innen mit ihrer Symptomatik von Ärzt*innen nicht ausreichend ernst genommen werden, deswegen keine (zutreffende) Diagnose gestellt wird und keinen Therapiepräferenzen nachgegangen werden kann	“Studies demonstrate medical level delays, between helpseeking and diagnosis, of between 3.7 [...] and 5.7 years [...]. Delays were found to be common at the primary care level and reflect resistance to referral [...]. Several papers suggest that prior to diagnosis, women commonly experience repeated visits to doctors where symptoms are normalized, dismissed and/or trivialized, resulting in women feeling ignored and disbelieved [...].” ([102], S. 632)	Alle vier Interventions-typen	Orientierende Recherche
9.2. Risiko, dass Ärzt*innen unzureichend Informationen über NMNO-Therapien geben	“[...] healthcare practitioners’ information and advicegiving regarding non-medical and self-management strategies has been described as lacking.” ([102], S. 635)	Alle vier Interventions-typen	Orientierende Recherche
<b>Gerechtigkeit</b>			
<b>10. Soziale/kulturelle/religiöse Besonderheiten der Zielpopulation</b>			
10.1. Risiko, dass aufgrund verzerrter/rassistischer Dokumentation in der Vergangenheit auch heute noch davon ausgegangen wird, dass v.a. weiße Frauen an Endometriose leiden und nicht-weiße Frauen dadurch benachteiligt werden	“Early etiological theories posited that the incidence of endometriosis was highest among white women, an assumption that was bolstered by stereotypes about race and class. Even though this literature has been shown to be methodologically flawed, the biases already created are problematic because they are difficult to resolve and may hinder the quality of care that women receive. In working to find a solution to resolve such biases, we need to recognize the following: (1) endometriosis can occur in women of any race [...]” ([105], S. 37)	Alle vier Interventions-typen	Orientierende Recherche
<b>11. Realisierungsaufwand der Intervention (organisatorisch, finanziell; Compliance)</b>			
11.1. Risiko, dass aufgrund ungleich verteilter Mittel bestimmte Bevölkerungsgruppen schlechteren Zugang zu Schmerztherapien haben	“While chronic or persistent pain issues can afflict everyone across all socio-economic groups, ages, races, and localities, it is not the case that individuals within these groups can access treatment for their pain equally. Stakeholders commented frequently about this. The burdens associated with seeking pain treatment disproportionately affect those who are poorer, younger or older, have other comorbidities, or are disenfranchised in other ways in society. The	Alle vier Interventions-typen	Orientierende Recherche

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat [Referenzen]	Zutreffend für ...	Quellen
	reality of inadequate access to pain care among vulnerable groups discussed at the PAINS Regional Meetings is reflected in recent literature, including the significant disparities to accessing pain care based on socioeconomic status and race or ethnicity, geographical location, age, and the direct and indirect effects of the insurance and health care industries." ([106], S. 1381)		
11.2. Risiko, die großen Unterschiede in Bezug auf die sozioökonomischen Möglichkeiten nicht auszugleichen und damit eine bestehende Chancenungleichheit auf Grund von z.B. fehlenden wohnortnahen Bewegungsmöglichkeiten, zeitlichen Ressourcen oder einem wohnortnahen Angebot mit spezieller Psychotherapie bestehen zu lassen.	–	Alle vier Interventions-typen	Theoretische Reflexion
11.3. Risiko, dass einige Therapieformen sehr speziell sind und nicht breitflächig angeboten werden könnten (dies kann lange Fahrtzeiten verursachen oder Schwierigkeiten bereiten, eine*n Expert*in/Anbieter*in zu finden)	–	Alle vier Interventions-typen	Theoretische Reflexion
11.4. Risiko, dass schlechter gebildete Frauen weniger über die Existenz von Alternativen erfahren (und sie deswegen nicht in Anspruch nehmen können, da auch das professionelle Umfeld nicht ausreichend darüber informiert), da u.U. ein gewisses	–	Alle vier Interventions-typen	Theoretische Reflexion

Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat [Referenzen]	Zutreffend für ...	Quellen
Bildungsniveau oder Gesundheitskompetenz für eigenständige Recherche nötig ist			
<b>Menschenwürde</b>			
<b>12. Instrumentalisierungsgefahr</b>			
12.1. Risiko, dass Alternativen gegen Standardtherapien ins Spiel gebracht werden und eine Abkehr vom „herkömmlichen“ System droht	–	Alle vier Interventions-typen	Theoretische Reflexion
<b>13. Verletzung von Grundrechten</b>			
13.1. Risiko, dass Schmerztherapie als Menschenrecht unzureichend beachtet wird	“It has been postulated that pain management is a fundamental human right, and that health care systems are obliged to ensure universal access to pain management services.” ([99], S. 18f)	Alle vier Interventions-typen	Orientierende Recherche
<b>Effizienz</b>			
--	--	--	--
<b>Legitimität</b>			
<b>14. Interessenkonflikte bei der Gesundheitstechnologie, die die professionellen Urteilsfähigkeiten beeinflussen</b>			
14.1. Risiko, dass Vertreter*innen von NMNO-Schmerztherapien von dem Angebot dieser Therapien selber (sehr) profitieren	–	Phytotherapie, Nahrungsergänzungsmittel; psychologische Methoden, teilweise physikalische Methoden, z.B. durch besondere Geräte, etc.	Theoretische Reflexion
<b>15. Beteiligung Betroffener (z.B. über Selbsthilfegruppen)</b>			
15.1. Chance, dass anerkannte Organisationen Betroffener bei der Zertifizierung von Endometriose-	„Wir sind an der Zertifizierung von Endometriose-Zentren und in gesundheitspolitischen Gremien tätig.“ ([107], S. 2)	Alle	Selbsthilfe-Material



Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat [Referenzen]	Zutreffend für ...	Quellen
Zentren beteiligt werden und dadurch die Legitimität gesteigert wird			
15.2. Risiko, dass Betroffene nicht in die Erstellung von Leitlinien eingebunden werden	"To enhance the acceptance of the key recommendations in clinical practice, the expert panel consisted of a representative diversity of international patients and professionals." ([108], S. 1209)	Alle	Orientierende Recherche

### A5.1.3 Ethische Bewertung von NMNO-Verfahren zur Schmerzbehandlung

65 Betroffene schätzten die Bedeutung von 8 Kriterien als überwiegend ( $\geq 50\%$ ) „sehr wichtig“ ein und eines als „weniger wichtig“ ( $> 40\%$ ). Weitere Ergebnisse sind in Tabelle 33 aufgeführt.

Tabelle 35: Bewertung der Wichtigkeit von Kriterien zur ethischen Bewertung von NMNO-Verfahren zur Behandlung von Schmerzen bei Endometriose durch Betroffene (n=65)

	„Sehr wichtig“	„Wichtig“	„weniger wichtig“	„Unklar“	„Nicht anwendbar“
F1 Bildung und Informationsmöglichkeit	50%	34%	13%	1%	1%
F2 Erwartungsmanagement	69%	27%	0%	3%	1%
F3 Überforderungspotential	67%	25%	5%	1%	1%
F4 Einbezug Betroffener, z.B. Leitlinien	56%	30%	8%	3%	3%
F5 Wahrnehmung durch Gesundheitssystem	63%	17%	11%	6%	3%
F6 Einfluss auf Einstellung gegenüber NMNO-Methoden	25%	31%	41%	3%	0%
F7 Versorgungslage	48%	33%	13%	3%	3%
F8 Evidenz Nutzen und Schaden	55%	30%	9%	6%	0%
F9 Lebensqualität neben Schmerzfreiheit	75%	17%	8%	0%	0%
F10 Schaden durch (falsche) Anwendung	42%	33%	22%	3%	0%
F11 Gesellschaftsprofit	40%	38%	20%	0%	1%
F12 Einfluss auf Selbstwahrnehmung	64%	28%	8%	0%	0%
F13 Interessenskonflikt der Anbietenden	48%	33%	17%	1%	0%

Vor dem Hintergrund der in den jeweiligen Domänen recherchierten Informationen, wurden die Verfahren anhand der 13 Kriterien ethisch bewertet. Eine Bewertung (kritisch, teilweise kritisch, unkritisch) soll den Schweregrad (gravierende oder leichte Effekte) und die Eintrittswahrscheinlichkeit (seltenes oder häufiges Ereignis) reflektieren. Für alle Kriterien wurde eine Bewertung abgegeben. Von der Möglichkeit eine abweichende Bewertung für eine bestimmte Gruppe (Lebensstiländerungen, Psychologische, Physikalisch basierte Methoden oder Verwendung von in der Natur vorkommenden Substanzen) oder eine spezifische Intervention zu vergeben, wurde kein Gebrauch gemacht.

Tabelle 36: Ethische Bewertung von NMNO-Verfahren zur Schmerzbehandlung bei Endometriose

Bewertungskriterium	Bewertung
Die Prüffragen basieren auf ethischen und sozialen Aspekten (Tabelle 32 und 35).	!!! = kritisch ! = teilw. krit. ∅ = unkritisch
<b>Prüffragen 1. Ordnung:</b> (von >50% der Betroffenen als „sehr wichtig“ eingeschätzt)	
F9 Gibt es bei der Anwendung der NMNO-Methode einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität über den Aspekt der Schmerzfreiheit hinaus?	!
F2 Wird sichergestellt, dass Betroffene keine überzogenen Hoffnungen und Erwartungen an die NMNO-Methode haben?	!!!
F3 Können Betroffene oder deren Umfeld kognitiv (in Bezug auf erforderliches Wissen, Krankheits- und Therapieverständnis, Gesundheitskompetenz), volitiv (in Bezug auf Selbstmanagement, Selbstmotivation), organisatorisch (in Bezug auf lange Anfahrtswege, zeitaufwändige Methoden) oder auch finanziell überfordert oder zumindest erheblich belastet werden?	!!!
F5 Hat der Gebrauch von NMNO-Methoden Einfluss darauf, wie und ob die Betroffenen vom Gesundheitssystem bzw. den Versorgenden wahrgenommen werden?	!
F12 Hat die NMNO-Methode einen positiven Einfluss auf die Sicht oder Einstellung der Betroffenen zu sich selbst, der Erkrankung oder ihrer Situation?	∅
F4 Wurden Betroffene bei der Erstellung oder Prüfung von Leitlinien oder Behandlungsempfehlungen, Zertifizierung von Endometriose-Zentren u.Ä. ausreichend berücksichtigt bzw. eingebunden?	!
F8 Gibt es aussagekräftige und belastbare Erkenntnisse zu den positiven Effekten der NMNO-Methode in Bezug auf Schmerzen und/oder in Bezug auf Minderung von Nebenwirkungen einer medikamentösen oder operativen Therapie? Wenn ja, wie groß sind diese Potenziale?	!!!
F1 Haben auch Betroffene mit geringerem Bildungsgrad die Chance, sich über NMNO-Methoden ausreichend zu <i>informieren</i> oder (v.a. durch das professionelle Umfeld) informiert zu werden?	!!!
<b>Prüffragen 2. Ordnung:</b> (Wichtigkeit durch Betroffene nicht eindeutig bewertet)	
F7 Werden bestehende Benachteiligungen, insbesondere aufgrund eines allgemein schlechteren Zugangs zu Schmerzmedikamenten, in Bezug auf den Zugang zu NMNO-Methoden ausgeglichen, stabilisiert oder verstärkt?	!
F10 Besteht die Gefahr, dass Betroffene die NMNO-Methode falsch anwenden und es dadurch zu unerwünschten negativen Effekten kommen kann?	!
F11 Profitiert die Gesellschaft (Solidargemeinschaft) von der Anwendung der NMNO-Methode und wird dies ausreichend bei der Verteilung der (finanziellen) Belastung zwischen Betroffenen und der Solidargemeinschaft berücksichtigt?	∅
F13 Bestehen bei den Anbieter*innen von NMNO-Methoden Interessenkonflikte, wodurch Informationen unausgewogen werden oder Beratung nicht mehr neutral erfolgen können?	!!!
<b>Prüffrage 3. Ordnung:</b> (von > 40% als „weniger wichtig“ eingeschätzt)	
F6 Hat der Gebrauch von NMNO-Methoden Einfluss auf die Einstellung von Betroffenen hinsichtlich medikamentöser und operativer Therapien?	!

## A5.2 Soziale Aspekte

### A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Als Informationsquellen dienen: 1) eine orientierende Recherche der Fachliteratur (Suche mit einschlägigen Suchbegriffen in den Datenbanken PhilPapers, PubMed, Google Scholar); 2)

eine orientierende Recherche von Informationsmaterial von nationalen Selbsthilfegruppen (EndoHilfe.de, Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V.) 3) theoriebasierte Reflexion durch die Autoren. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.2.

### A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte

Es wurden 20 soziale Aspekte identifiziert, die in der Tabelle 35 wiedergegeben werden. Bei „Belegstelle“ werden beispielhafte Zitate genannt, zudem finden sich hier alle weiteren Referenzen. Die entsprechende Literaturliste befindet sich in Abschnitt A9.3.2.

Tabelle 37: Soziale Aspekte der Schmerzbehandlung bei Endometriose

Konkreter sozialer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle
<b>1. Soziodemographische Charakteristika</b>		
1.1. Von der Erkrankung betroffen sind Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter	“Women aged 18–45, currently living in Australia, who had either a confirmed diagnosis of endometriosis via laparoscopy or chronic pelvic pain without a diagnosis of endometriosis were included.” ([109], S. 1); „Endometriose ist eine gutartige, chronische Erkrankung und betrifft ca. 8 bis 15 % aller Frauen, die sich im gebärfähigen Alter befinden.“ ([103], S. 5)	Orientierende Recherche / Selbsthilfe-Material
1.2. Der Großteil der Betroffenen ist im erwerbstätigen Alter	“Endometriosis is a chronic disease that targets the young, working-age population.” ([110], S. 1568)	Orientierende Recherche
1.3. Es gibt Anzeichen, dass Betroffene v.a. dann NMNO-Methoden ausprobieren, wenn der Schmerz die Erwerbstätigkeit einschränkt	“Tariq et al. found that CAM use was more likely if symptoms resulted in prolonged time off work (38) and greater symptom frequency in Cheng and Lin’s sample increased CAM use.” ([111], S. 866)	Orientierende Recherche
1.4. Es gibt Anzeichen, dass auch Schüler*innen betroffen sind, was sich auf Noten, Abschlüsse, Karrieremöglichkeiten und Einkommen auswirken kann	„There are also indications that endometriosis is more common in teenagers than was previously thought. If this is the case, there are obvious implications for the future educational and work opportunities for these young women [...]“ ([112], S. 444); “Compounding the lifelong cost of uncompleted qualifications, barriers to full-time employment were also encountered as a consequent of limited sick leave provisions.”([112], S. 445)	Orientierende Recherche
<b>2. Auswirkungen der Erkrankung</b>		
2.1 Betroffene berichten von sozialer Vereinsamung und Unverständnis, die auch zu (Kommunikations-)Problemen im privaten und professionellen Umfeld führen kann	“A deleterious cycle involving several miscommunication issues between women and healthcare providers, as well as a lack of understanding about the disease and the subsequent frustration, led to various degrees of social isolation. Social isolation, in turn, further decreases interaction between women and their partners, family, and friends, as well as with health Professionals.” ([113], S. 200)	Orientierende Recherche
2.2. Betroffene berichten, dass sich die Erkrankung auf das gesamte	“Endometriosis has a significant impact on the lives of women, and while research suggests that couple	Orientierende Recherche

Konkreter sozialer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle
Umfeld und Partnerschaften auswirken kann	relationships are affected [...], few studies have included this as a specific focus or have included women's partners [...].“ ([114], S. 81)	
<b>3. Zugang zu NMNO-Methoden</b>		
3.1. Betroffene berichten, dass der Zugang zu NMNO-Methoden teilweise dadurch erschwert wird, dass sie häufig selbst finanziert werden müssen	“However, authors have also reported on the problematic aspects of non-medical- and selfmanagement, including the financial constraints in access to some treatments.” ([102], S. 635); “A drawback that some mentioned was the cost of natural therapies; Chinese medicines, for example, could become prohibitively expensive.” ([104], S. 12); ebenso [109]	Orientierende Recherche
3.2. Betroffene berichten, dass sie Informationen über NMNO-Methoden vor allem durch Selbsthilfegruppen oder das Internet erlangt haben (was bedeutet, dass oft eine aktive Suche nach den Informationen betrieben werden muss)	„Endometriosis support groups and information provided by the other women and guest speakers were key resources along with books, Internet health information and chat rooms.”([112], S. 446); “Support/information groups are of value and help women to interpret their experiences, feelings and emotions. Information and confidence gained from such groups allows women to evaluate medical information and negotiate with healthcare practitioners, insurers and employers [115]. Such groups also offer a route into wider patient communities, which are an important source of support. Indeed, women have deemed other women with endometriosis to be the most useful and valued source of information [116]. The rise in online communication has also provided women with new and different ways to share information and provide and receive support ([117]). Support groups also provide researchers with links to patients for research studies and are an invaluable mechanism to achieve patient and public engagement in research and service improvement activities.”([102], S. 636); ebenso [104]	Orientierende Recherche
3.3. Betroffene berichten, dass sie medizinisches Personal oft als uninformatiert erleben oder dass diese Informationen nicht an Patient*innen weiterleiten, was den Zugang zu NMNO-Methoden erschweren kann	“Yet many women stated that information from doctors was problematic in many instances because of information gaps and not having the time to work through the strengths and weaknesses of various alternatives.” ([112], S. 446); ebenso [104]	Orientierende Recherche
3.4. Es kann vermutet werden, dass die Hemmschwelle NMNO-Methoden zu nutzen gering ist, da bei Betroffenen die Annahme, dass diese Methoden keine (akuten) Nebenwirkungen haben, vorgefunden werden kann	-	Theoretische Reflexion
3.5. Es ist anzunehmen, dass es neben den kostenintensiven	-	Theoretische Reflexion

Konkreter sozialer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle
NMNO-Methoden viele niedrigschwellige Methoden gibt, die leicht selbständig durchgeführt/getestet werden können (YouTube Yoga-Videos, Joggen, Ernährungsumstellung), daher wenig Zugangsprobleme bestehen werden		
<b>4. Einfluss der NMNO-Methoden auf das Sozialleben</b>		
4.1. Betroffene berichten, dass NMNO-Methoden als eine Möglichkeit wahrgenommen werden, mit Schmerzen umzugehen, ohne drastische Eingriffe in den Körper vornehmen zu müssen (Medikamente, OPs etc.)	“A number of women indicated that part of taking control was setting particular goals for themselves. For most of the women their main goal was to be drug free, but at the same time to get good pain management. [...] At the time of the focus groups, they were seeing no doctors at all, and using a combination of alternative therapies, diet, exercise and positive thinking to manage their lives.” ([104], S. 12)	Orientierende Recherche
4.2. Betroffene berichten, dass durch NMNO-Methoden ein Gefühl der Selbstbestimmung, des Empowerments und der Kontrolle über das eigene Leben zurück gewonnen werden kann	“Many women said that they had reached a point where they decided enough was enough: the medical merry-go-round had to finish. They had to become assertive, take control and decide for themselves how they were going to manage their disease and their quality of life. [...] Complementary/alternative therapies were a mechanism for regaining control.” ([104], S. 2); “This use of alternatives to biomedicine is largely described as an ‘empowering’ experience that has allowed women to ‘take control’ of their management.” ([102], S. 635), ebenso [112]	Orientierende Recherche
4.3. Es gibt Anzeichen, dass das Shared-Decision-Making bzw. die Möglichkeit, die eigene Therapie mitzubestimmen, sich positiv auf den Gesundheitszustand und die ökonomische Belastung auswirken kann	“Furthermore, engagement of patients’ perspective in healthcare not only leads to an higher patient-satisfaction, but is also proven to be effective clinically and economically. Several studies on shared-decision making show correlations with improved health outcomes, better communication, and reductions in costs and unwarranted variations in care.” ([108], S. 1213)	Orientierende Recherche
4.4. Es gibt Anzeichen, dass die zusätzliche Selbstverantwortung das gegebene Stresslevel erhöhen und Hilflosigkeit generieren kann	“Becoming an ‘expert patient’ by developing knowledge and engaging in self-management is demanding and has been found to both reduce and compound the stress of living with endometriosis.” ([102], S. 635)	Orientierende Recherche
4.5. Für Betroffene können NMNO-Methoden einen Ausgleich darstellen, wenn die sogenannte Schulmedizin in ihrer Wahrnehmung wirkungslos bleibt oder ausschließlich Frustration erzeugt	“Most women made major lifestyle changes after experiencing the limitations of conventional surgical and medical treatments in controlling pain.” ([118], S. 1129); “Their dissatisfaction with orthodox medicine was so strong that it resulted in total rejection. There are a variety of reasons for this rejection, ranging from the women having grown tired of the constant need to convince doctors of the legitimacy of their disease and symptoms to wariness of the dangers of repeated invasive	Orientierende Recherche

Konkreter sozialer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle
	treatments, and recognition of the inability of medicine to remove the disease and alleviate its symptoms. This explains the turning away from scientific medicine [...].“ ([104], S. 17)	
4.6. Es ist anzunehmen, dass Selbsthilfegruppen als Intervention gegen soziale Vereinsamung gesehen werden können (das im professionellen und familiären Umfeld potentiell anzutreffende Unverständnis, welches zu Kommunikationsschwierigkeiten und Frustration führt, wird bei anderen Betroffenen nicht/weniger auftreten)	-	Theoretische Reflexion
<b>5. Präferenzen und Meinungen der Nutzer*innen</b>		
5.1. Betroffene berichten, dass sie Lifestyle-Veränderungen nutzen (wie Sport, Umstellung der Ernährung oder des Konsums, z.B. Zigaretten- oder Alkoholverzicht)	“Increased level of exercise was found to be very helpful in relieving pain and improving mood. [...] Nutritional changes were almost universally adopted with emphasis on a healthy caffeine free diet with a high vegetable and fruit content and removing high oestrogen foods such as dairy products.“ ([118], S. 1130); ebenso [104]	Orientierende Recherche
5.2. Betroffene haben als wichtigstes Ziel die Schmerzfreiheit sowie die Vermeidung von Medikamentenabhängigkeit genannt	“For most of the women their main goal was to be drug free, but at the same time to get good pain management.“ ([104], S. 12)	Orientierende Recherche
5.3. Betroffene berichten, dass sie aus folgenden Gründen NMNO-Methoden vorgezogen haben: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sie seien dabei selbstbestimmt</li> <li>• Die Methoden hätten keinen negativen Einfluss auf mögliche Schwangerschaften</li> <li>• Die Methoden hätten weniger Nebenwirkungen</li> <li>• Sie könnten dadurch erneute traumatische Erfahrungen mit der sogenannten Schulmedizin vermeiden</li> <li>• Bei ihnen hätte die sogenannte Schulmedizin keine Wirkung gezeigt</li> </ul>	“They had to become assertive, take control and decide for themselves how they were going to manage their disease and their quality of life.“ (Cox et al. 2003, S. 2); “For example, on average, respondents preferred treatments that reduce severe pain to mild pain more than treatments that reduce severe pain to moderate pain and preferred treatments with lower risks of pregnancy related problems and moderate to severe hot flashes.“ ([119], S. 735); “However, the reported number of side effects experienced or symptom-worsening that women associated with CAM use was considerably less than for conventional medicine.“ ([111], S. 866); “Three other women in the group had had such traumatic experiences with medicine that they too had resolved to get off the medical roundabout completely.“ ([104], S. 12); “It appeared that the decision to move to alternative therapies was about giving up on medicine, rather than about embracing a new philosophy of health.“ ([104], S. 14); ebenso [120]	Orientierende Recherche
Abkürzungen: CAM: complementary and alternative medicine		

### **A5.3 Rechtliche Aspekte**

#### **A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie**

Bei der Analyse der rechtlichen Fragestellungen wurden die bestehenden rechtlichen Regelungen herangezogen und auf den Einzelfall angewendet. Dies betrifft – unter anderem mit Blick auf die in dem von Brönneke 2016 entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten dargestellten Punkte – hier zum einen die Regulierungen mit Blick auf die Methode, zum anderen die Bestimmungen bezüglich der konkreten Verhaltensweisen Forschung, Implementation und Nutzung. Dazu wurden die einschlägigen Gesetze und Normen (BGB [26], AMG [4], MPG [27], MDR [28], StGB [29], SGB V [30]) untersucht, anschließend die entsprechenden Kommentierungen analysiert. Dort finden sich relevante Urteile und weiterführende Literatur. Zudem wurden einschlägige Fachzeitschriften nach den relevanten Stichworten wie z. B. „Behandlungsvertrag“, „Aufklärungspflicht“, „Abweichung vom Fachstandard“, „Behandlungsfehler“, „Überbehandlung“, „Schmerzensgeld“, „Haftung“, „alternative Behandlungsmethoden“ durchsucht. Überdies wurden auch medizinische Publikationen wie etwa das Bundesärzteblatt auf aktuelle juristische Hinweise hin analysiert. Die Literatur wurde daraufhin bewertet, ob sie von anerkannten Autorinnen und Autoren, d. h. Expertinnen und Experten mit entsprechendem Fachwissen, verfasst wurde oder die Publikation für die Fragestellung inhaltlich zielführend ist.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.3.

#### **A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte**

Die rechtliche Betrachtung beschäftigt sich mit der Einordnung der Verfahren, die mit Blick auf Endometriose eine Schmerzmedikation bzw. Operation ergänzen können. Das grundlegende Problem ist, dass hormonelle Therapie oftmals abgelehnt wird und die häufig zu wiederholenden Operationen keine umfassende Wirksamkeit zeigen [121]. Deshalb werden NMNO-Verfahren wie Lebensstilländerung (Ernährungsveränderung, Bewegungstherapie), psychologische Methoden (z. B. kognitive Verhaltenstherapie), physikalisch basierte Methoden (z. B. Akupunktur) oder Verabreichung von in der Natur vorkommenden Substanzen (Phytotherapie) verwendet. Diese Verfahren sind bei dieser Erkrankung in erster Linie auf die Linderung der Beschwerden gerichtet; sie sollen Chirurgie und Medikamenten grundsätzlich ergänzen. Aus rechtlicher Sicht ist von Bedeutung, wie diese Verfahren in den Behandlungsvertrag einzubinden sind. Weiterhin werden wir betrachten, wie diese Verfahren mit Blick auf Kategorien wie z. B. Heilkunde, Arzneimittel, Medizinprodukt etc. einzuordnen sind. Schließlich sind Überlegungen zur möglichen Kostenübernahme durch Krankenkassen anzustellen.



Die identifizierten rechtlichen Aspekte sind in Tabelle 38 zusammengefasst.

Tabelle 38: Rechtliche Aspekte der Schmerzbehandlung bei Endometriose

Bereich	Aspekte
<b>Behandlungsvertrag</b>	<p>Der Behandlungsvertrag zwischen Patient und Arzt ist in § 630a BGB geregelt [122]. In diesem Vertrag werden individuell die Behandlungsmethode und der Behandlungsverlauf, je nach Bedürfnissen des Patienten, vereinbart. Das Therapieziel bei Endometriose können Schmerzlinderung oder Erfüllung des Kindeswunsches sein. Aus dem Vertrag ergeben sich gesetzlich geregelte Pflichten der Parteien wie Aufklärungspflicht, Dokumentationspflicht etc. (§§ 630a ff. BGB).</p> <p>Behandlungen im Sinne dieser Normen sind im Gesetz nicht definiert; Voraussetzung ist jedenfalls die Erbringung eines Dienstes für die Gesundheit eines Menschen. Eine Heilbehandlung erfordert ärztliche oder heilkundliche Fachkenntnis und kann gesundheitliche Schäden verursachen. Umfasst sind neben der Diagnose alle Eingriffe und therapeutische Maßnahmen, um Krankheit, körperliche Beschwerden oder seelische Störungen zu verhüten, zu erkennen, zu heilen oder zu lindern.</p> <p>Eine Behandlung muss drei rechtliche Voraussetzungen erfüllen: Sie muss</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ medizinisch indiziert sein,</li> <li>▪ sie muss lege artis durchgeführt werden und</li> <li>▪ der Patient muss eingewilligt haben.</li> </ul> <p>„Lege artis“ bedeutet, dass die Behandlung dem Fachstandard entsprechen muss, also nach § 630a II BGB den jeweiligen Stand naturwissenschaftlicher Erkenntnisse und medizinischer Erfahrungen, der zur Erreichung des ärztlichen Behandlungsziels erforderlich ist und sich in der Praxis bewährt hat.</p> <p>Der aktuelle Fachstandard für die Behandlung von Endometriose beinhaltet die operative Entfernung mittels Laparoskopie sowie die medikamentöse Schmerzbehandlung. NMNO-Verfahren werden zusätzlich angewendet. Eine derartige ergänzende Anwendung ist vertraglich grundsätzlich zulässig.</p> <p>Zu diskutieren ist, wie ein Verzicht auf die operative sowie medikamentöse Behandlung zugunsten der in diesem HTA-Bericht untersuchten Verfahren mit Blick auf diesen Fachstandard zu beurteilen wäre – würde man dies als ungenügend ansehen und der Patient hierdurch geschädigt werden, könnte er von der behandelnden Person Schadenersatz und ggf. sogar Schmerzensgeld nach §§ 280 ff. sowie §§ 823 ff. BGB in Betracht fordern. Zu beachten ist, dass eine Abweichung von dem Fachstandard einer Behandlung bzw. die Durchführung einer bestimmten Behandlung gem. § 630a II BGB grundsätzlich vertraglich vereinbart werden kann. Es ist jedoch unzulässig, als Arzt den Haftungsmaßstab darüber hinaus abzusenken oder sich gar von einer Haftung freizuzeichnen. Das heißt, es muss jedenfalls weiterhin der allgemeine Sorgfaltsmaßstab für medizinisches Handeln eingehalten werden. Gewährleistet wird dies durch § 276 BGB, der einen objektiven Maßstab an die Sorgfalt des Arztes bei der Behandlung festlegt.</p> <p>Damit kann mit Blick auf die Endometriose – je nach vereinbartem Therapieziel (etwa Beschwerdefreiheit, vgl. [121]) – grundsätzlich auch über ein NMNO-Verfahren erfolgen. Dies stellt zwar eine Abweichung des Fachstandards für die Erkrankung da. Gerade wenn eine hormonelle Behandlung von der Patientin abgelehnt wird und Sorge besteht, durch die Laparoskopie bestehendes Gewebe zu</p>

Bereich	Aspekte	
	<p>beschädigen und dadurch eine Unfruchtbarkeit zu verursachen, ist eine solche Abweichung des Fachstandards jedoch denkbar und rechtlich vertretbar, solange der allgemeine medizinische Standard beachtet wird.</p> <p>Diese Abweichung hat Auswirkung auf die erforderliche Aufklärung. Grundsätzlich ist immer über sämtliche für die Einwilligung wesentliche Umstände aufzuklären. Dazu gehört Risiken, Folgen, Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung, Erfolgsaussicht im Hinblick auf Diagnose und / oder Therapie. Das Ziel muss sein, dass der Patient grobe Kenntnisse vom Eingriff, dessen Schwere und den spezifischen Risiken hat. Sind mehrere Methoden gleichermaßen indiziert und bestehen zwischen ihnen keine wesentlichen Unterschiede im Hinblick auf Risiken etc., ist auf alternative Maßnahmen hinzuweisen.</p> <p>Für die Endometriose gilt insofern, dass jedenfalls bei alleiniger Anwendung von NMNO-Verfahren in der Aufklärung darauf hingewiesen werden muss, dass dies lediglich zur Schmerztherapie und Ermöglichung einer Schwangerschaft dienen kann, die dauerhafte Entfernung des Schmerzherdes jedoch nicht zwangsläufig erwartet werden kann.</p>	
<b>Haftung für potentiell fehlerhafte Behandlungen</b>	Die Behandlungsverträge und der grundsätzliche Sorgfaltsmaßstab für Ärzte sind die Basis für mögliche Haftung, wenn die behandelnden Personen hiergegen verstoßen.	
	<b>Zivilrechtliche Haftung - Überblick</b>	<p>Eine zivilrechtliche Haftung kommt bei Verletzung einer vertraglichen Verpflichtung in Betracht, vgl. §§ 280 ff. BGB in Verbindung mit dem Behandlungsvertrag [123]. Dabei ist zu unterscheiden, ob eine Hauptpflicht - oder Nebenpflicht verletzt wurde. Wenn eine Hauptpflicht verletzt wurde, kann der Patient neben finanziellem Ausgleich auch die Nacherfüllung der Pflicht verlangen. Bei einer Nebenpflichtverletzung ist nur eine Entschädigung in Geld möglich.</p> <p>Ein Behandlungsfehler ist typischerweise eine Hauptpflichtverletzung, da der Arzt damit die Pflicht verletzt hat, die Behandlung des Patienten sorgfältig und fehlerfrei vorzunehmen. Aber auch eine unzureichende Aufklärung verletzt Hauptpflichten, da daraus die Unwirksamkeit der Einwilligung folgt und damit die Behandlung letztlich das Selbstbestimmungsrecht des Patienten verletzt. Nebenpflichten des Behandlungsvertrags sind etwa Dokumentationspflichten [124].</p> <p>Neben dem vertraglichen Anspruch kommt ein Anspruch aus Deliktsrechts gemäß §§ 823 ff. BGB in Betracht, wenn der Arzt die allgemeine Rechtspflicht verletzt, seinen Patienten nicht körperlich oder gesundheitlich zu schädigen. Die Verletzung muss vorsätzlich oder fahrlässig und rechtswidrig begangen worden sein [125].</p> <p>Eine Voraussetzung für diese Ansprüche ist das Verschulden der Pflichtverletzung durch den Arzt (§ 287 BGB). Bei einer vertraglichen Pflichtverletzung wird das Verschulden des Arztes zunächst vermutet. Er kann jedoch den Beweis erbringen, er habe mit der im Verkehr gebotenen Sorgfalt gehandelt. Diese Vermutung betrifft nur das Verschulden: Bei einem einfachen Behandlungsfehler trägt der Patient die Beweislast für den Behandlungsfehler und die Kausalität des Fehlers zur Gesundheitsschädigung. Bei einem groben Behandlungsfehler greift aber auch insofern eine weitergehende Beweislastumkehr zugunsten des Patienten. Das heißt auch ein Ursachenzusammenhang des Fehlers und der primären Gesundheitsschädigung des</p>

Bereich	Aspekte	
		<p>Patienten wird vermutet. Der Arzt müsste den Gegenbeweis erbringen (§ 630h V S. 1 BGB). Bei Ansprüchen aus Deliktsrecht ist der Geschädigte für alle entsprechenden Voraussetzungen beweispflichtig. Konsequenz einer Pflichtverletzung sind Ersatzansprüche, insbesondere auf Schadensersatz und Schmerzensgeld. (§§ 249 ff. BGB). Darunter fallen beispielsweise Heilbehandlungskosten und Haushaltsführungsschaden. Außerdem hat der Patient einen Anspruch auf Schmerzensgeld nach § 253 II BGB, wenn er eine Verletzung der körperlichen Unversehrtheit erlitten hat. Der Schmerzensgeldanspruch kann auch nach §§ 823 ff. BGB geltend gemacht werden.</p>
	<p><b>Strafrechtliche Haftung - Überblick</b></p>	<p>Je nach gewählter Behandlungsmethode kann sich die behandelnde Person auch wegen einer vorsätzlichen Körperverletzung gemäß § 223 StGB oder wegen einer fahrlässigen Körperverletzung gemäß § 229 StGB strafbar machen. Die Strafbarkeit wegen vorsätzlicher Körperverletzung ist ausgeschlossen, wenn in den Eingriff wirksam eingewilligt wurde. Für diese Einwilligung bedarf es ebenfalls einer Aufklärung des Patienten, um dessen Selbstbestimmungsrecht ausreichend zu gewährleisten. Eine unzureichende Aufklärung kann also neben den zivilrechtlichen Folgen auch eine Strafbarkeit nach sich ziehen. Eine fahrlässige Körperverletzung erfordert, wie auch die zivilrechtliche Haftung, einen Verstoß gegen die ärztlichen Sorgfaltspflichten. Dem Handelnden müssen im Strafrecht alle Voraussetzungen dieses Verstoßes positiv nachgewiesen werden [126].</p>
	<p><b>NMNO-Verfahren und Fachstandard bei Endometriose</b></p>	<p>Die verschiedenen NMNO-Verfahren bergen jeweils unterschiedliche Haftungsgefahren. Sowohl die Akupunktur als auch der Einsatz von Phytotherapeutika können Nebenwirkungen zeigen (z.B. allergische Reaktionen, ungewollte pharmakologische Effekte, Interaktion mit Medikamenten). Das heißt, derartige Behandlungen können dann als Behandlungsfehler zu werten sein, wenn die Behandlung nicht indiziert ist, etwa weil die Erkrankung tatsächlich gar nicht vorliegt oder weil die Behandlung im konkreten Fall als nicht effektiv anzusehen ist, wenn sie fehlerhaft durchgeführt wird, ihre Durchführung nicht dem Fachstandard entspricht oder wenn unzureichend aufgeklärt wird. Dasselbe gilt für die somatosensorische Stimulation – auch insofern können ggf. Nebenwirkungen auftreten, d.h. die Behandlung muss sich an den Fachstandards orientieren. Die Veränderung des Lebensstils oder ähnliches Vorgehen weisen grundsätzlich keine derartigen Nebenwirkungen auf. An dieser Stelle kommen primär Behandlungsfehler in Betracht, wenn andere Behandlungen aufgrund der NMNO-Verfahren unterlassen werden, obwohl sie indiziert wären – insofern ist aber die Selbstbestimmung der Patientin zu beachten, d.h. nach entsprechender Aufklärung kann eine Nicht-Behandlung vertraglich vereinbart werden. Denkbar als Behandlungsformen sind weiterhin achtsamkeitsbasierte Psychotherapie, Hypnotherapie, Problemlösungstherapie, kognitive Verhaltenstherapie. Insofern gelten zunächst wiederum die allgemeinen Überlegungen, wobei zu berücksichtigen ist, dass mit diesen Therapien kein Eingriff in die körperliche Unversehrtheit verbunden ist. Auch besteht kein Anspruch auf eine Verbesserung der Symptome oder gar Genesung; nicht zuletzt da jeder Patient unterschiedlich auf derartige Therapien reagiert. Der Arzt ist</p>

Bereich	Aspekte	
		<p>verpflichtet, die Behandlung dem Fachstandard entsprechend durchzuführen. Vom G-BA gibt es eine verbindliche Richtlinie zur Durchführung einer Psychotherapie aus 2020. Dort werden konkrete Voraussetzungen und Anforderungen aufgelistet [32]). So bedarf es des persönlichen Kontakts zwischen Patient und Therapeut und der fachlichen Befähigung des Therapeuten. Angedacht ist auch, hochintensive Laser einzusetzen. Insofern greifen die oben benannten Regelungen zu Behandlungsvertrag, Fachstandards (bzw. Abweichung), Haftung für Schädigungen oder unzureichenden Aufklärung. Spezifische Richtlinien für den Einsatz von Lasern als Behandlung von Endometriose finden sich nicht [127].</p> <p>Mit Blick auf die strafrechtliche Haftung ist zu berücksichtigen, dass jede operative Behandlung als Körperverletzung anzusehen ist, die nur durch wirksame Einwilligung auf Basis entsprechender Aufklärung gerechtfertigt werden kann. Das muss auch für NMNO-Verfahren wie die Akkupunktur gelten, da hier kleine Stiche in den Körper gesetzt werden und – zumindest kurzzeitig – ein pathologischer Zustand hervorgerufen wird. Auch die Einnahme von Phytotherapeutika kann als Gesundheitsschädigung angesehen werden, soweit sie körperliche Auswirkungen zeigen. Auch insofern sind also umfassende Aufklärung und darauf basierende Einwilligung erforderlich. Gegebenenfalls könnten Nebenwirkungen auftreten; hier kommt eine fahrlässige Körperverletzung in Betracht, wenn diese auf einer Abweichung vom Sorgfaltsmaßstab beruht. Ein entsprechender Fachstandard kann sich erst im Laufe der Zeit heraus bilden; hierzu tragen gerade auch Gutachten wie das hier vorliegende bei.</p>
<b>Rechtliche Kategorisierung der NMNO-Verfahren und spezielle Regelungen</b>	<p>Die NMNO-Verfahren müssen überdies an Sicherheitsgesetzen gemessen werden. Insofern ist zu untersuchen, ob sie jeweils als Arzneimittel oder als Medizinprodukt einzustufen sind. Auch dies ist wieder für jede Behandlung spezifisch zu beurteilen. Jedenfalls nicht erfasst von den entsprechenden Gesetzen (AMG/MPG) sind Ratschläge zur Veränderung des Lebensstils wie Bewegungstherapie, Ernährungsumstellung oder Stressreduktion. Hierfür gibt es keine gesetzlichen Vorschriften, die ihre Sicherheit beurteilen.</p>	
	<b>Behandlung mit Phytotherapeutika</b>	<p>Die eingesetzten Phytotherapeutika könnten Arzneimittel im Sinne des AMG sein. Das AMG dient der Sicherung im Verkehr und Qualitäts-, Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitskontrolle von Arzneimitteln; in dem Gesetz sind Zulassungserfordernisse, Informationspflichten und Pflichten zur Überwachung der Arzneimittel nach dem In-Verkehr-Bringen geregelt. Phytotherapeutika sollen eine Alternative zur medikamentösen Behandlungen darstellen. Auch im AMG werden sie als „besondere Therapieeinrichtung“ anerkannt, auf die das Gesetz aber ebenfalls grundsätzlich anzuwenden ist. Das heißt, dass auch ihre Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen ist; dann sind sie als Konkurrenzprodukt zu synthetischen Arzneimittel einsetzbar.</p> <p>Phytotherapeutika unterliegen der Registrierungspflicht (§ 39a AMG; [128]) wenn es sich um Fertigarzneimittel handelt, die zum einen Arzneimittel iSd. § 2 I AMG und zum anderen pflanzliche Arzneimittel (§ 4 XXIX AMG) sind. Ob ein Arzneimittel iSd. § 2 I AMG vorliegt, hängt von der Zweckbestimmung ab: Arzneimittel sind Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die zur Anwendung im oder am menschlichen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder Verhütung menschlicher [oder tierischer] Körper angewendet oder einem Menschen [oder einem Tier] verabreicht werden können, um entweder die</p>

Bereich	Aspekte	
		<p>physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder eine medizinische Diagnose zu erstellen. Ein pflanzliches Arzneimittel liegt vor, wenn es als Wirkstoff ausschließlich einen oder mehrere pflanzliche Stoffe oder eine oder mehrere pflanzliche Zubereitungen oder eine oder mehrere solcher pflanzlichen Stoffe in Kombination mit einer oder mehreren solcher pflanzlichen Zubereitung enthält. Das pflanzliche Arzneimittel kann durch Vitamine und Mineralien ergänzt werden, wenn sie nicht die Wirkung bestimmen [128]. Ob das pflanzliche Fertigarzneimittel den Anforderungen des AMG entspricht, wird im Registrierungsverfahren geprüft [129]. Für das Registrierungsverfahren gelten vereinfachte Voraussetzungen (§§ 39a – d AMG). Dieses vereinfachte Verfahren wurde mit Blick auf die Tradition solcher Arzneimittel geschaffen, um Präparate zu erfassen, die sonst wegen unzureichender wissenschaftlicher Literatur zum Nachweis der allgemeinen medizinischen Verwendung, einer anerkannten Wirksamkeit und eines annehmbaren Sicherheitsgrades keine Zulassung erhalten könnten [128].</p> <p>Traditionelle pflanzliche Arzneimittel müssen folgende Kriterien erfüllen (§ 39c II AMG):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Indikationen, die keiner ärztlichen Aufsicht (Diagnose, Verschreibung, Überwachung) bedürfen</li> <li>▪ unbedenkliche Stärken und Dosierungen</li> <li>▪ ausschließlich orale, äußerliche oder inhalative Anwendung</li> </ul> <p>Der Antrag auf Registrierung muss gem. § 39b I S. 1 NR. 4 AMG bibliographische Angaben über die traditionelle Anwendung oder Berichte von Sachverständigen enthalten, aus denen hervorgeht, dass das betreffende oder ein entsprechendes Arzneimittel zum Zeitpunkt der Antragsstellung seit mindestens 30 Jahren (davon 15 Jahre in der EU) medizinisch (oder tiermedizinisch) verwendet wird (Traditionsnachweis), das Arzneimittel unter den angegebenen Anwendungsbedingungen unschädlich ist und dass die pharmakologische Wirkung oder die Wirksamkeit des Arzneimittels auf Grund langjähriger Anwendung und Erfahrung plausibel sind.</p> <p>Das Registrierungsverfahren bezieht sich nur auf Fertigarzneimittel iSd § 4 I AMG [128]. Unter pflanzliche Arzneimittel gem. § 4 XXIX AMG fallen auch pflanzliche Stoffe, die durch eine Zubereitung hergestellt werden, wie Tinkturen, ätherische Öle, Presssäfte und ähnliches [130]. Diese bedürfen keiner Registrierung gem. § 39a AMG, da sie keine Fertigarzneimittel sind. Darunter fallen die in diesem Bericht angesetzten Studie verwendeten Phytotherapeutika wie die chinesische Phytotherapie, die sich aus einer Zusammensetzung verschiedener Kräuter auszeichnet, sowie die Dan'e Mischung [128].</p>
	<b>Somatosensorische Stimulation</b>	<p>Akupunkturnadeln und die Saugglocke für das Schröpfen sind grundsätzlich als Medizinprodukte i.S.v. (§ 3 Nr. 1 MPG) einzustufen, das heißt ihre Zulassung und Anwendung ist nach dem MPG zu beurteilen, da sie Instrumente sind, die vor allem zur Linderung von Krankheiten bestimmt sind.</p> <p>An dieser Stelle ist zu beachten: Seit dem 26.5.2020 sollte eigentlich die europäische Richtlinie umgesetzt sein, sodass der Umgang mit Medizinprodukten durch die MDR geregelt wird. Aufgrund der Corona-Pandemie wurde</p>

Bereich	Aspekte	
		<p>dies auf den 26.05.2021 verschoben. Aber auch nach der neuen Regelung wären Akupunkturnadeln als Medizinprodukt zu qualifizieren (Art. 2 Nr. 1 MDR).</p> <p>Sobald ein Produkt als Medizinprodukt einzustufen ist, ist ein Zulassungsverfahren einzuhalten. Um ein Medizinprodukt auf den Markt bringen zu können, bedarf es einer CE-Kennzeichnung (§§ 6, 9 MPG/Art. 5, 20 MDR). Dafür ist eine Konformitätsprüfung erforderlich (§ 37 MPG/ Art. 52 MDR). Die Voraussetzungen hängt davon ab, in welche Risikoklasse das Medizinprodukt einzustufen ist. Je höher die Risikoklasse, desto höher sind die Anforderungen (die allgemeine Klassifizierung richtet sich nach § 13 MPG/Art. 51 MDR). Ab Risikoklasse II ist die Konformität durch eine sogenannte benannte Stelle, also einer unabhängigen dritten Stelle, einzuholen, die ebenfalls einer Benennung und somit einer Prüfung bedürfen. Während der Konformitätsprüfung wird festgestellt, ob das Produkt den Anforderungen der Verordnung entspricht, das heißt, das es sicher ist und die technischen und medizinischen Leistungen so erfüllt wie beschrieben. Darüber hinaus unterliegt das Produkt einer Kosten-Nutzen Risikoanalyse – die von dem Produkt ausgehende Gefahr muss in einem angemessenen Verhältnis zu dem erwartenden Nutzen stehen. Wenn die Konformitätsprüfung positiv ausfällt, erhält das Medizinprodukt eine CE-Kennzeichnung, mit der es auf den Markt gebracht werden kann. Sobald sich das Produkt auf dem Markt befindet, ist der Hersteller oder sein europäischer Vertreter dazu verpflichtet, alle Informationen über auftretende Risiken zu sammeln und auszuwerten.</p> <p>Mit der Neuregelung sind ab 2021 Änderungen zu beachten: Ab dann ist bei der Risikoklasse IIb ein zusätzliches Expertengremium hinzuzuziehen. Fällt dessen Bewertung positiv aus, ist die Konformität des Medizinproduktes gegeben. Weiterhin treffen die Hersteller bei Medizinprodukten gesteigerte Pflichten wie Beobachtungs- und Meldepflichten (§ 29 MPG). Medizinprodukte müssen während ihrer gesamten Lebensdauer mit Blick auf ihre Qualität beurteilt werden. Es besteht eine dauerhafte Pflicht zur Überwachung. Sobald das MDR in Kraft tritt, sind die Vigilanz- und Beobachtungspflichten nach Markteinführung in Art. 87 – 91 MDR geregelt. Nach dem MPG wird der Hersteller, der ein Medizinprodukt ohne erforderliche CE-Kennzeichnung auf dem Markt bringt, bei Fahrlässigkeit wegen einer Ordnungswidrigkeit und bei Vorsatz wegen einer Straftat sanktioniert, vgl. §§ 41 Nr. 2, 42 I MPG. Nach der MDR sind die Sanktionen bei Verstößen gegen die Vorgaben von den Mitgliedstaaten selbst zu regeln. In dem ergänzenden Gesetz zum MDR (MDG) sind die Sanktionen in Abschnitt 8 (§§ 59 ff.) geregelt.</p>
	<p><b>Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln</b></p>	<p>Für Nahrungsergänzungsmittel gelten die Vorschriften des Lebensmittelrechts: Lebens- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) und Nahrungsergänzungsmittelverordnung (NemV). Sie müssen beim BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) angezeigt werden.</p> <p>Die Abgrenzung ist wie folgt zu treffen: Um ein Lebensmittel handelt es sich dann, wenn es dazu bestimmt ist, die normale Ernährung zu ergänzen. Üblicherweise werden Nahrungsergänzungsmittel in lebensmitteluntypischen Formen angeboten werden (z. B. in Kapseln, Tabletten, Granulat, Pulver, Tropfen) und erscheinen daher häufig nach dem äußeren Erscheinungsbild als Arzneimittel. Durch Nährstoffe in</p>

Bereich	Aspekte	
		hochkonzentrierter Form dienen sie dazu, die normale Ernährung zu ergänzen, sie dienen aber keinem therapeutischen oder diätischen Zweck. Inwiefern das Produkt als Lebensmittel oder als Arzneimittel einzuordnen ist, ist nach seiner Zweckbestimmung und im Einzelfall nach der Verkehrsanschauung zu bestimmen. In Zweifelsfall greift § 2 Abs. 3a AMG [131], [128].
	<b>Potentielle Haftung von Hersteller und Arzt mit Blick auf die Produkte</b>	<b>Haftung des Herstellers</b> Der Hersteller haftet nach dem § 1 des Produkthaftungsgesetzes (ProdHaftG) für Schäden, die durch den Fehler eines Produkts an Leben, Körper, Gesundheit oder Eigentum eines anderen entstehen. Er haftet, weil er durch das Inverkehrbringen des Produkts eine Gefahrenlage für die Verbraucher schafft. Diese Haftung ist verschuldensunabhängig, d.h. der Hersteller muss nicht vorsätzlich oder fahrlässig gehandelt haben. Weiterhin besteht die Möglichkeit einer Haftung nach § 823 I BGB in Verbindung mit den Grundsätzen der Produzentenhaftung: Den Hersteller treffen Konstruktion-, Fabrikations- und Instruktionspflichten. Wenn das Produkt fehlerhaft ist, haftet er für den Schaden, dem der Patient daraus entsteht. Der Hersteller trägt die Beweislast dafür, dass er die ihm auferlegten Pflichten beim Inverkehrbringen des Produkts beachtet hat. Lediglich bei der Verletzung einer Produktbeobachtungspflicht bleibt die Beweislast beim Geschädigten. Insbesondere bei als Arzneimitteln geführten Phytotherapeutika ist der Fehler wegen einer fehlerhaften oder unvollständigen Gebrauchsanweisung (Instruktionsfehler) von besonderer Bedeutung. Weiterhin haftet der Hersteller für das Entwicklungsrisiko, d.h. wenn die Wirkung nicht ausreichend geprüft oder eine Kontraindikation übersehen wurde. Dem Patienten steht in den Fällen unvertretbarer schädlichen Wirkung oder eines fehlerhaften Beipackzettels ein Schadensersatz und Schmerzensgeld zu, § 84 AMG.
		<b>Haftung des Arztes</b> Ein Arzt haftet nicht für eine vertretbare schädliche Wirkung der Phytotherapeutika, wenn dieses nach dem bestimmungsgemäß Gebrauch eingenommen wurde. Wenn die Schädigung dadurch eintritt, dass der Hinweis auf eine schädliche Nebenwirkung durch den Hersteller fehlt, hat der Arzt dafür nicht einzustehen. Wird die Schädigung jedoch durch fehlerhafte Verschreibung hervorgerufen, haftet der Arzt. Ähnliches gilt auch für das Medizinprodukt. Wenn der Arzt das Medizinprodukt bestimmungsgemäß gebraucht und die gebotene Sorgfalt berücksichtigt, haftet er nicht. Für einen Materialfehler haftet nach dem Produkthaftungsgesetz der Hersteller, der das Medizinprodukt in den Verkehr gebracht hat. Wendet er das Medizinprodukt fehlerhaft an, haftet er jedoch für die dadurch hervorgerufene Schädigung.
<b>Sozialrechtliche Aspekte / Kostenübernahme</b>	Häufig werden die Kosten von NMNO-Verfahren von den Krankenkassen nicht übernommen. Letztlich lässt sich hier aber keine pauschale Aussage treffen; vielmehr ist nach Methode und nach Art der Krankenkasse zu differenzieren.	
	<b>Gesetzliche Krankenkassen</b>	Grundsätzlich übernehmen gesetzliche Krankenkasse die Kosten von NMNO-Verfahren nur ausnahmsweise: § 11 SGB V enthält eine Übersicht der Leistungsarten, die von der gesetzlichen Krankenkasse erstattet werden. Grundsätzlich ist der Leistungskatalog der GKV als Rahmenrecht im SGB V geregelt. Das heißt, aus dem Gesetz

Bereich	Aspekte
	<p>ergibt sich, dass der Versicherte einen Anspruch auf eine ausreichende, bedarfsgerechte, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechende medizinische Krankenbehandlung hat. Der Anspruch auf Sach- und Dienstleistungen ergibt sich aus § 2 I SGB V: Die Krankenkasse stellt den Versicherten die Leistungen, die im Dritten Kapitel des SGB V genannt werden, zur Verfügung. Der genauere Leistungskatalog bzw. auf welche Leistung der Versicherte Anspruch hat, wird im Rahmen des Selbstverwaltungsprinzips vom G-BA in verbindlichen Richtlinien für Behandlungen bzw. Krankheiten konkretisiert, §§ 91 -92 SGB V.</p> <p>Ob und inwieweit die Behandlung mit Akupunktur oder sogar der Einsatz von Phytotherapeutika im Leistungsumfang enthalten ist, ist zunächst von der jeweiligen Kasse abhängig. Den gesetzlichen Krankenkassen ist es freigestellt, inwiefern sie alternative Behandlungen mit in ihre Satzungsleistung aufnehmen. Für die Phytotherapeutika ist auf das sogenannte „Grüne Rezept“ zu verweisen. Der Patient muss sich diese von einem Arzt verschreiben lassen, das Rezept in der Apotheke einlösen und kann es dann bei Krankenkasse einreichen. Anschließend kann er das Geld in Einzelfällen je nach Krankenkasse zurückerstattet bekommen. Aus § 34 SGB V ergibt sich der Ausschluss von Arzneimitteln aus der pflichtmäßigen Erstattung der Krankenkassen [132]. Welche Arzneimittel ausgeschlossen werden, wird von einer Richtlinie des G-BA gem. § 92 I S. 2 Nr. 6 SGB V beschlossen. Dass die Krankenkasse die Phytotherapeutika als Satzungsleistung anbieten können, ergibt sich aus § 11 VI SGB V [132]. Die Voraussetzung dafür ist lediglich, dass es sich um ein apothekenpflichtiges Medikament handelt [133].</p> <p>Akupunktur ist typischerweise eine Individuelle Gesundheitsleistung (IGeL). Das sind ärztliche Leistungen, die auf Wunsch oder ärztliche Empfehlung beim gesetzlich versicherten Patienten durchgeführt werden. Sie sind keine Pflichtleistungen der gesetzlichen Krankenkasse. Der Patient muss die Kosten der Behandlungen in der Regel selbstständig tragen. (Die Kosten richten sich nach der Gebührenordnung für Ärzte für privatärztliche Leistungen). Nur in wenigen Ausnahmefällen handelt es sich nicht um eine IGeL, etwa bei chronischen Schmerzen der Lendenwirbelsäule [31]. Mit Bezug zur Endometriose gilt Akupunktur grundsätzlich als IGeL – das heißt, inwieweit sie von der Krankenkasse übernommen wird, ist wie erläutert individuell nach Krankenkasse zu beurteilen. Viele Krankenkassen haben Akupunktur in ihren Leistungskatalog aufgenommen. Die Möglichkeit der Erweiterung des Leistungskatalogs, auch auf die Akupunkturbehandlung, ergibt sich aus § 11 VI SGB V. Erfasst sind hiervon ausschließlich Leistungen, die eine Kasse zusätzlich und im unmittelbaren Zusammenhang zum allgemeinen Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung allen ihren Versicherten gewähren kann (Bundesratsdrucksache 17/6906). Entscheidend ist ebenfalls, dass die Leistung vom G-BA nicht ausgeschlossen wurde.</p> <p>Bei Bewegungstherapie ist zu unterscheiden: Erfolgt diese im Rahmen einer Rehabilitation, wird sie von der Krankenkasse erstattet. Bei Bewegungstherapie zu präventiven Zwecken – hierum geht es mit Blick auf</p>



Bereich	Aspekte	
		<p>Endometriose – muss erneut jeweils geklärt werden, ob diese als Satzungsleistung von der spezifischen gesetzlichen Krankenkasse erfasst ist.</p> <p>Die Übernahme einer Psychotherapie bestimmt sich nach der Richtlinie des G-BA aus 2020.</p>
	<b>Private Krankenkassen</b>	<p>Die Kosten einiger der in diesem HTA-Bericht untersuchten Heilmethoden können unter Umständen von der privaten Krankenkasse erstattet werden. Der Bundesgerichtshof (BGH) setzt als Grenze der Erstattungsfähigkeit die medizinische Notwendigkeit des Einsatzes der entsprechenden Behandlungsmethode. Das heißt die Methode muss auf wissenschaftlichen Erkenntnissen nachvollziehbaren Ansatz beruhen, der die prognostizierte Wirkweise der Behandlung auf das angestrebte Behandlungsziel zu erreichen vermag [134]. Zur Einschätzung beurteilt ein externer Sachverständiger die medizinische Notwendigkeit unter Berücksichtigung aller Umstände und der spezifischen Diagnose. Aus einer Vielzahl von Urteilen lässt sich eine Tendenz für einige Verfahren herleiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ eine positive Tendenz bzgl. der Akupunktur als Schmerzlinderungstherapie</li> <li>▪ eine negative Tendenz bzgl. des Einsatzes von Phytotherapeutika</li> <li>▪ eine negative Tendenz bzgl. der Bewegungstherapie [135], [136].</li> </ul>
<p>Abkürzungen: AMG: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln; BGB: Bürgerliches Gesetzbuch; BGH: Bundesgerichtshof; BVL: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; CE-Kennzeichnung: Europäische Konformität Kennzeichnung; EG: Europäischen Gemeinschaft; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IGeL: Individuelle Gesundheitsleistung; LFGB: Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch; MDR: Medical Device Regulation; MPG: Medizinproduktegesetz; ProdHaftG: Produkthaftungsgesetz; SGB V: Fünftes Buch Sozialgesetzbuch; StGB: Strafgesetzbuch.</p>		

## A5.4 Organisatorische Aspekte

### A5.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Aufarbeitung organisatorischer Aspekte wurde eine orientierende Recherche durchgeführt. Bei dieser wurden die in der Nutzenbewertung, gesundheitsökonomischen sowie ethisch/sozialen Bewertung identifizierten Quellen sowie die Betroffeneninterviews nach Aussagen organisatorischen Argumenten und Aspekten primär zu den Interventionen mit einem Anhaltspunkt für einen Nutzen (Schmerzbehandlung durch Einnahme von oralen Laktobazillen [17], [19] und Anwendung der pulsierenden hochintensiven Lasertherapie [24]) gesichtet, durch eine Internetrecherche sowie Diskussionen unter den Sachverständigen ergänzt. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.4.

### A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte

In Tabelle 39 und in Tabelle 40 sind die identifizierten möglichen organisatorischen Implikationen einer Therapie mit den Interventionen mit einem Anhaltspunkt für einen Nutzen (Laktobazillen bzw. pulsierender hochintensiver Laser) entsprechend der Strukturierung nach Perleth 2014 [13] dargestellt.

Tabelle 39: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten einer Therapie mit Laktobazillen (Intervention ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen)

	Leitfrage	Erläuterungen mit Quellenangabe
Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung	Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung	Möglicherweise: Es ist eine Versorgung durch Apotheken und ggf. anderen Vertreibern von Laktobazillen zu koordinieren (Internetrecherche / Sachverständigenangaben)
	Änderungen bei den Qualifikationsanforderungen für die Leistungserbringer / zusätzliches oder reduziertes Personal	Es sind keine nennenswerten Änderungen zu erwarten. (Internetrecherche /Sachverständigenangaben)
	Änderungen bei den Anforderungen an Personal, Material und Organisation der Leistungserbringung (Strukturqualität)	Es sind keine nennenswerten Änderungen zu erwarten. (Internetrecherche / Sachverständigenangaben)
Einfluss auf Prozesse	Alternative Technologien für dieselbe Fragestellung	Keine. (Internetrecherche / Sachverständigenangaben)
	Nutzung von Gesundheitsleistungen / Ressourcen	Es sind keine nennenswerten Änderungen zu erwarten. (Sachverständigenangaben)
	Kommunikations- und Kooperationsformen	Ja: Es müsste eine Aufklärung der Patienten hinsichtlich der möglichen Einnahme von Laktobazillen erfolgen. (Betroffenenbefragungen / Sachverständigenangaben)

Weitere Aspekte	Interessengruppen	Ja: Leistungserbringer, Vertreter von Laktobazillen (Sachverständigenangaben / Internetrecherche)
	Akzeptanz	Ja: zusätzlicher organisatorischer und finanzieller Aufwand für anwendende Frauen (Betroffenenangaben / Sachverständigenangaben)
	Planung von Kapazitäten, Investitionen	Es sind keine nennenswerten Änderungen zu erwarten. (Sachverständigenangaben)

Tabelle 40: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten der pulsierenden hochintensiven Lasertherapie (Intervention mit Anhaltspunkt für einen Nutzen)

	Leitfrage	Erläuterungen mit Quellenangabe
Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung	Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung	Möglicherweise: Die in Deutschland nicht etablierte Behandlung mit einem pulsierenden hochintensiven (PH) Laser könnte eine Verlagerung der Behandlung auf Leistungserbringer bewirken, die mit solchen Geräten ausgestattet sind. (Internetrecherche / Sachverständigenangaben)
	Änderungen bei den Qualifikationsanforderungen für die Leistungserbringer / zusätzliches oder reduziertes Personal	Ja: Zur Schmerzbehandlung von Endometriosepatientinnen mit einem PH-Laser müssten die Leistungserbringer zusätzlich in dieser Therapieform geschult werden. Entsprechend qualifiziertes Personal würde zusätzlich benötigt. (Internetrecherche / Sachverständigenangaben)
	Änderungen bei den Anforderungen an Personal, Material und Organisation der Leistungserbringung (Strukturqualität)	Ja: Die PH-Lasertherapie würde zusätzlich zu den bestehenden Maßnahmen erfolgen. Zusätzliche Leistungen müssten erbracht werden (Geräte, Personal) und in den Behandlungsablauf integriert werden (Kurs mit ca. 24 Terminen, 8 Wochen, 3-Mal/Woche). Die Dauer einer möglichen PH-Therapie mit dem PH-Laser ist nicht eindeutig geklärt. (Domäne Nutzenbewertung / Internetrecherche / Sachverständigenangaben)
Einfluss auf Prozesse	Alternative Technologien für dieselbe Fragestellung	Keine: Insbesondere die in verschiedenen Leistungsbereichen wie Dermatologie verbreitete niedrigintensive Lasertherapie ist nicht als gleichwertige Technologie zur Schmerzbehandlung bei Endometriose anzusehen und wird durch die Nutzenbewertung nicht abgedeckt. (Internetrecherche / Sachverständigenangaben)
	Nutzung von Gesundheitsleistungen / Ressourcen	Ja: Ressourcen im Bereich der Therapieerbringung sowie der Gerätenutzung würden anfallen. (Sachverständigenangaben)
	Kommunikations- und Kooperationsformen	Ja: die zusätzlichen Termine zur Anwendung der PH-Lasertherapie müssten mit den verschiedenen Leistungserbringern als auch den Patientinnen koordiniert werden. (Betroffenenbefragungen / Sachverständigenangaben)
Weitere Aspekte	Interessengruppen	Ja: Leistungserbringer, Gerätehersteller (Sachverständigenangaben)
	Akzeptanz	Ja: zusätzlicher Aufwand für betroffene Frauen sowie Behandelnde (Betroffenenangaben / Sachverständigenangaben)
	Planung von Kapazitäten, Investitionen	Ja: Ausweitung der Versorgung mit PH-Lasern (Sachverständigenangaben)

In Tabelle 41 und in Tabelle 42 werden ergänzend mögliche organisatorische Implikationen für Beispiele von Interventionen ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen dargestellt. Zu den Verfahrensgruppen „Verwendung von in der Natur vorkommenden Substanzen“ und „psychologische Methoden“ gab es keine Verfahren mit zumindest einem Anhaltspunkt für einen Nutzen. Deswegen wurden nur ein Beispiel aus jeder Verfahrensgruppe gewählt und die möglichen organisatorischen Implikationen für die Phytotherapie mit Resveratrol sowie für eine kognitive Verhaltenstherapie angegeben.

Tabelle 41: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten einer Therapie mit Resveratrol (Intervention ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen)

	<b>Leitfrage</b>	<b>Erläuterungen mit Quellenangabe</b>
Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung	Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung	Möglicherweise: Die Versorgung erfolgt durch Apotheken und ggf. andere Vertreiber von Resveratrol. (Internetrecherche / Sachverständigenangaben)
	Änderungen bei den Qualifikationsanforderungen für die Leistungserbringer / zusätzliches oder reduziertes Personal	Es sind keine nennenswerten Änderungen zu erwarten. (Internetrecherche / Sachverständigenangaben)
	Änderungen bei den Anforderungen an Personal, Material und Organisation der Leistungserbringung (Strukturqualität)	Es sind keine nennenswerten Änderungen zu erwarten. (Internetrecherche / Sachverständigenangaben)
Einfluss auf Prozesse	Alternative Technologien für dieselbe Fragestellung	Keine. (Internetrecherche / Sachverständigenangaben)
	Nutzung von Gesundheitsleistungen / Ressourcen	Es sind keine nennenswerten Änderungen zu erwarten. (Sachverständigenangaben)
	Kommunikations- und Kooperationsformen	Ja: Es müsste eine Aufklärung der Patienten hinsichtlich der möglichen Einnahme von Resveratrol erfolgen. (Betroffenenbefragungen / Sachverständigenangaben)
Weitere Aspekte	Interessengruppen	Ja: Leistungserbringer, Vertreiber von Resveratrol (Sachverständigenangaben / Internetrecherche)
	Akzeptanz	Ja: zusätzlicher organisatorischer und finanzieller Aufwand für anwendende Frauen (Betroffenenangaben / Sachverständigenangaben)
	Planung von Kapazitäten, Investitionen	Es sind keine nennenswerten Änderungen zu erwarten. (Sachverständigenangaben)

Tabelle 42: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten einer kognitiven Verhaltenstherapie (Intervention ohne Anhaltspunkt für einen Nutzen)

	<b>Leitfrage</b>	<b>Erläuterungen mit Quellenangabe</b>
Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung	Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung	Möglicherweise: Eine teilweise Verlagerung der Therapie von gynäkologischen Praxen hin zu psychotherapeutischen Praxen denkbar (Internetrecherche / Sachverständigenangaben)
	Änderungen bei den Qualifikationsanforderungen für die Leistungserbringer / zusätzliches oder reduziertes Personal	Ja: zusätzliche psychotherapeutische Expertise erforderlich (Internetrecherche / Sachverständigenangaben)
	Änderungen bei den Anforderungen an Personal, Material und Organisation der Leistungserbringung (Strukturqualität)	Ja: Durchführung einer kognitiven Verhaltenstherapie hat bestimmte Anforderungen an Personal und Organisation (Internetrecherche / Sachverständigenangaben)
Einfluss auf Prozesse	Alternative Technologien für dieselbe Fragestellung	Keine: (Internetrecherche / Sachverständigenangaben)
	Nutzung von Gesundheitsleistungen / Ressourcen	Ja: Ressourcen im Bereich der Psychotherapie würden anfallen. (Sachverständigenangaben / Betroffenenbefragung)
	Kommunikations- und Kooperationsformen	Ja: bei einer kognitiven Verhaltenstherapie müsste entsprechend aufgeklärt werden. (Betroffenenbefragungen / Sachverständigenangaben)
Weitere Aspekte	Interessengruppen	Ja: Leistungserbringer (Sachverständigenangaben)
	Akzeptanz	Ja: zusätzlicher zeitlicher und finanzieller Aufwand für betroffene Frauen (Betroffenenangaben / Sachverständigenangaben)
	Planung von Kapazitäten, Investitionen	Ja: Ausweitung der psychotherapeutischen Versorgung (Sachverständigenangaben)

## **A6 Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht**

Insgesamt wurden 6 Stellungnahmen zum vorläufigen HTA-Bericht frist- und formgerecht eingereicht. Davon waren 5 Stellungnahmen von Privatpersonen (meist mit explizitem Bezug zu ihrer individuellen Krankheitsgeschichte) und eine im Namen der Endometriose-Vereinigung Deutschland e.V.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des vorläufigen HTA-Berichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das IQWiG, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Die Stellungnahmen werden in den nachfolgenden Abschnitten A6.1 bis A6.9 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des HTA-Berichts gegenüber dem vorläufigen HTA Bericht, die sich durch die Stellungnahmen zum vorläufigen HTA-Bericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

### **A6.1 Persönliche Erfahrungen mit bestimmten Verfahren**

In mehreren Stellungnahmen wurde zum Teil ausführlich über meist positive Erfahrungen mit unterschiedlichen NMNO-Verfahren (in den Stellungnahmen auch als komplementäre oder alternative Verfahren bezeichnet) berichtet. Es wird angemerkt, dass jede Patientin einen individuellen Behandlungs- und Heilungsweg hat. Dabei wurde Enttäuschung darüber geäußert, dass bestimmte Behandlungsmöglichkeiten im Bericht nicht aufgeführt oder nicht als wirksam bewertet wurden (z. B. Akupunktur, bestimmte Nahrungsergänzungsmittel, Osteopathie).

Einordnung durch die Autorinnen und Autoren: Wir bedauern, dass die Ergebnisse des HTA-Berichts einige Patientinnen mit Endometriose nicht zufrieden stellen. Der Bericht ist in Bezug auf mögliche NMNO-Verfahren sehr breit angelegt, kann aber im Rahmen eines HTA-Berichts nur Maßnahmen bewerten, zu denen Informationen aus entsprechenden Studien vorliegen.

Es wurden in keiner Stellungnahme zusätzliche Studien genannt, die den Einschlusskriterien entsprechen. Auch aus den Literaturverweisen bzw. -zitaten konnte keine einbeziehbare Studie identifiziert werden.

*Es erfolgte keine Änderung im HTA-Bericht.*

## **A6.2 Recherche (Suchbegriffe/Studienselektion)**

In einer Stellungnahme wurde gefordert Studien zu Patientinnen mit z. B. „normalen“ Regelschmerzen (z. B. Suchbegriff „dysmenorrhoe“) oder Studien mit Patientinnen, die eine multimodalen Schmerzbehandlung erhalten, einzubeziehen, auch wenn die Diagnose nicht Endometriose ist.

Einordnung durch die Autorinnen und Autoren: Die Recherche wurde mit einem textbasierten Literatursuchverfahren unter Abdeckung vieler Suchbegriffe durchgeführt. Es wurde diejenigen Studien einbezogen, bei denen man davon ausgehen konnte, dass bei einem Großteil der Patientinnen eine Endometriose diagnostiziert wurde. Die Recherche schränkte nicht ein, dass diese Diagnose durch eine Laparoskopie gesichert sein musste, d. h. auch eine klinische Diagnosestellung war möglich. Indirekte Vergleiche mit anderen Krankheitsbildern (z. B. Dysmenorrhoe) mindern die Aussagesicherheit der Ergebnisse für Betroffene mit Endometriose sehr und wurden im HTA-Bericht daher nicht berücksichtigt. Wir gehen davon aus, dass alle relevanten Studien gefunden wurden; von keiner der Stellungnehmenden wurden relevante Studien benannt, die im HTA-Bericht nicht berücksichtigt wurden.

*Es erfolgte keine Änderung im HTA-Bericht.*

## **A6.3 Einbeziehung von anderen Publikationssprachen, vor allem Chinesisch (Recherche/Studienselektion)**

Eine Stellungnahme fordert Publikationen auch in anderen Sprachen als Englisch und Deutsch einzubeziehen. Hier wird vor allem Chinesisch aufgeführt, da im chinesischen Sprachraum besondere Erfahrungen mit komplementären Verfahren vorhanden seien.

Einordnung durch die Autorinnen und Autoren: Eine Festlegung der Publikationssprachen, in diesem HTA-Bericht Englisch und Deutsch (siehe A2.1.1.6), ist bei HTA-Berichten üblich. Lag zu einer nicht deutsch- oder englischsprachigen Publikation ein englischer Abstract vor, wurde dieser auf mögliche Relevanz geprüft. In China und anderen Ländern durchgeführte RCT von guter Qualität werden in der Regel auch auf Englisch publiziert. So wurden beispielsweise die chinesischen Studien Itoh 2011 und Zhu 2014 in den HTA-Bericht eingeschlossen. Es liegen keine Hinweise vor, dass wesentliche nur auf Chinesisch publizierte Studien übersehen wurden.

*Es erfolgte keine Änderung im HTA-Bericht.*

## **A6.4 Stärkere Einbeziehung von Endometriosespezialist\*innen und deren Erfahrungswissen in die Erstellung des HTA-Berichts**

Eine Stellungnahme übt Kritik an der Zusammensetzung des Projektteams und fordert eine breitere Einbeziehung von Endometriosespezialist\*innen und deren Erfahrungswissen.

Einordnung durch die Autorinnen und Autoren: Der vorliegende HTA-Bericht wurde durch ein Projektteam mit umfassenden methodischen und fachlichen Kenntnissen erstellt. Das Projektteam bestand aus folgenden Mitgliedern: eine Methodikerin und ein Methodiker (beide auch Medizinerin bzw. Mediziner), eine Klinikerin (Gynäkologin mit Schwerpunkt Endometriose), zwei Experten für ethische bzw. soziale Aspekte sowie ein Experte für gesundheitsökonomische Aspekte sowie eine Rechtsexpertin.

Darüber hinaus wurden während der Berichterstellung 2 betroffene Frauen zu patientenrelevanten Endpunkten, zu relevanten Subgruppen sowie zu relevanten ethischen, rechtlichen, sozialen und organisatorischen Aspekten befragt. Ebenso wurden zur Bedeutung der einzelnen Kriterien der ethischen Bewertung eine Online-Umfrage durchgeführt, an der sich 65 betroffene Frauen beteiligt haben.

Es handelt sich bei einem HTA-Bericht zudem nicht um eine Expertenkonsensfindung, sondern um eine methodengeleitete Analyse der vorhandenen Evidenz.

*Es erfolgte keine Änderung im HTA-Bericht.*

#### **A6.5 Kritik daran, dass der Bericht die Frage der Themenstellenden nur unzureichend beantwortete**

Eine Stellungnahme merkt an, dass sich der Bericht aufgrund der umfangreichen Darstellung ethischer und sozialer Aspekte zu weit von der eigentlichen Fragestellung der Themeneinreichenden entfernt habe.

Einordnung durch die Autorinnen und Autoren: Die Nutzenbewertung, die gesundheitsökonomische Bewertung sowie die Bewertung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte ist ein regelhafter Bestandteil vollständiger HTA-Berichte. Die Betrachtung all dieser Aspekte ist eine Voraussetzung für die umfassende Beantwortung der Frage der Themenvorschlagenden.

Um die ursprüngliche Frage der Themeneinreichenden im HTA-Bericht einfacher auffindbar zu machen, wurde der neue Abschnitt 1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden eingefügt.

*Es wurde ein neuer Abschnitt 1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden eingefügt.*

#### **A6.6 Zu geringe Studienanzahl für eine Nutzenbewertung (Methodik)**

In mehreren Stellungnahmen wurde angemerkt, dass eine Nutzenbewertung nicht zulässig sei, da zu wenige Studien vorhanden seien und deshalb der Nutzen der komplementären Verfahren nicht belegt werden konnte. Alternativ meint eine Stellungnahme, dass man die Methodik hätte ändern müssen, um andere Studientypen als RCT einzubeziehen.



Einordnung durch die Autorinnen und Autoren: Eine Nutzenbewertung ist nicht von einer bestimmten Anzahl von Studien abhängig. Es wurden 11 RCTs einbezogen und dabei ein Anhaltspunkt für einen Nutzen bei zwei Verfahren ermittelt. Sicherlich wären mehr gut durchgeführte Studien wünschenswert, dies spricht aber nicht gegen die Nutzenbewertung. Es wurde im HTA-Bericht ebenfalls erwähnt, dass es eine Reihe von laufenden Studien gibt, nach deren Veröffentlichung ein Update des HTA-Berichts sinnvoll erscheint.

*Es erfolgte keine Änderung im HTA-Bericht.*

#### **A6.7 Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen (gesundheitsökonomische Aspekte)**

Es wurde in fast allen Stellungnahmen dringend eine Kostenübernahme für komplementäre Verfahren durch die Krankenkassen gefordert, da die Patientinnen unter erheblichen finanziellen Belastungen leiden, wenn sie diese selbst übernehmen müssen. Dabei wurde in den Stellungnahmen nicht zwischen verschiedenen Behandlungsmethoden unterschieden.

In einer Stellungnahme wurde zusätzlich die Beschreibung der Ergebnisse zur Wirksamkeit verschiedener Verfahren bei der Endometriose des NICE 2017 Berichts (NICE 2017) im gesundheitsökonomischen Teil des HTA-Berichts als besonders kritisch bemängelt.

Einordnung durch die Autorinnen und Autoren: Es ist verständlich, dass Patientinnen eine Kostenübernahme einer von ihnen als wirksam wahrgenommenen Behandlung erwirken möchten. Diese ist üblicherweise an den Beleg des Nutzens durch entsprechende Studien geknüpft. Im vorliegenden HTA-Bericht wurden zwei Anhaltspunkte für einen Nutzen gefunden. Es gibt zudem einige laufende Studien, sodass die Autoren ein zeitnahes Update bei Vorliegen neuer Studienergebnisse empfehlen.

In den Abschnitten 5.2.3 und A4.2 werden die Ergebnisse einer gesundheitsökonomischer Evaluationen des britischen National Institute for Health and Care Excellence dargestellt (NICE 2017). Diese enthält eine umfangreiche Analyse der verschiedensten Behandlungsmethoden bei Endometriose. Es handelt sich nicht um eine gesundheitsökonomische Evaluation, die von den Autorinnen und Autoren des HTA-Berichts durchgeführt wurde.

*Es erfolgte keine Änderung im HTA-Bericht.*

#### **A6.8 Forderung nach stärkerer Forschungsförderung im Bereich der Endometriose; besonders zu komplementären Verfahren**

In mehreren Stellungnahmen wurde kritisiert, dass zu wenig Geld für die Endometrioseforschung zur Verfügung gestellt werde.

Einordnung der Autorinnen und Autoren: Im HTA-Bericht wird unter anderem in der Schlussfolgerung (Kapitel 9) darauf hingewiesen, dass aussagekräftige Studien für die Beurteilung von NMNO-Verfahren fehlen. Mit dem Ergebnis des HTA-Berichts dürfte die Beantragung von Fördermitteln für hochwertige Studien zu NMNO-Verfahren erleichtert werden. Forschungsförderungsprogramme sind auch für NMNO-Verfahren offen. Werden entsprechend hochwertige Studien geplant, gibt es die Möglichkeit, dass diese auch gefördert werden, da Endometriose eine hohe Relevanz für die Versorgung hat.

*Es erfolgte keine Änderung im HTA-Bericht.*

### **A6.9 Unklarheit über Erfahrungsberichte und Betroffeneninterviews**

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass die Angaben in den Erfahrungsberichten, auf die im HTA-Bericht verwiesen wird, nicht repräsentativ und die Angabe dazu unzureichend seien.

Einordnung der Autorinnen und Autoren: Im HTA-Bericht wird als ein ergänzendes Informationsangebot im Abschnitt 1.5 auf Erfahrungsberichte von Frauen, die an Endometriose erkrankt sind, hingewiesen. Der dort angegebene Link führt zu 3 Erfahrungsberichten. Diese sind natürlich, wie im HTA-Bericht angegeben, nicht repräsentativ und fließen nicht in die Ergebnisse der Domäne Nutzenbewertung und die Ergebnisse des gesamten HTA-Berichts ein. Sie ermöglichen jedoch interessierten Leserinnen und Lesern, sich ein Bild von den Erfahrungen, Erlebnissen und Herausforderungen zu machen, die Frauen mit der Erkrankung Endometriose haben.

Darüber hinaus wurden während der Berichterstellung 2 betroffene Frauen zu patienten-relevanten Endpunkten, zu relevanten Subgruppen sowie zu relevanten ethischen, rechtlichen, sozialen und organisatorischen Aspekten befragt. Die Anzahl der durchgeführten Gespräche wurde im Abschnitt A1.1 ergänzt.

Zusätzlich wurden im Rahmen der anonymen Online-Umfrage zur Bedeutung der einzelnen Kriterien der ethischen Bewertung 65 Betroffene befragt, wobei die Anzahl der Befragten im Bericht angegeben ist (Abschnitt 6.1).

*Die Anzahl der durchgeführten Gespräche wurde im Abschnitt A1.1 ergänzt.*

## A7 Literatur

1. Arbeitsgruppe „Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose“ der Deutschen Ö, Schweizerischen und Tschechischen Gesellschaften für Gynäkologie und Geburtshilfe unter Mitarbeit der Stiftung Endometrioseforschung und der Europäischen, Liga E. 015/045 - Interdisziplinäre S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose [online]. [Zugriff: 11.11.2019]. URL: [https://www.endometriose-vereinigung.de/files/endometriose/reiter%20endometriose/Leitlinie\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Endometriose.pdf](https://www.endometriose-vereinigung.de/files/endometriose/reiter%20endometriose/Leitlinie_Diagnostik_Therapie_Endometriose.pdf).
2. WHO. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2020 [online]. 20.09.2019 [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/index.htm>.
3. Dettmeyer R. 7. »Alternativ«- bzw. Komplementärmedizin. In: Medizin & Recht: Rechtliche Sicherheit für den Arzt. Springer; 2006.
4. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/).
5. Kempainen LM, Kempainen TT, Reippainen JA, Salmenniemi ST, Vuolanto PH. Use of complementary and alternative medicine in Europe: Health-related and sociodemographic determinants. Scand J Public Health 2018; 46(4): 448-455.
6. Stange R. Beliebtheit und Akzeptanz von Phytopharmaka bei Publikum und Verordnern. Z Phytother 2014; 35(01): 16-20.
7. 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).
8. Beauchamp T, Childress J. Principles of Biomedical Ethics. New York: Oxford University Press; 2009.
9. Kahrass H, Strech D, Mertz M. Ethical issues in obesity prevention for school children: A systematic qualitative review. Int J Public Health 2017; 62(9): 981-988.
10. Strech D, Marckmann G (Ed). Public Health Ethik. Lit-Verlag, Berlin/Münster; 2010.
11. 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.

12. 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).
13. 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.
14. Flower A, Lewith GT, Little P. A feasibility study exploring the role of Chinese herbal medicine in the treatment of endometriosis. *J Altern Complement Med* 2011; 17(8): 691-699.
15. Zhu S, Liu D, Huang W, Wang Q, Wang Q, Zhou L et al. Post-laparoscopic oral contraceptive combined with Chinese herbal mixture in treatment of infertility and pain associated with minimal or mild endometriosis: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14: 222.
16. Mendes da Silva D, Gross LA, Neto EPG, Lessey BA, Savaris RF. The Use of Resveratrol as an Adjuvant Treatment of Pain in Endometriosis: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the Endocrine Society* 2017; 1(4): 359–369.
17. Itoh H, Uchida M, Sashihara T, Ji ZS, Li J, Tang Q et al. *Lactobacillus gasseri* OLL2809 is effective especially on the menstrual pain and dysmenorrhea in endometriosis patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cytotechnology* 2011; 63(2): 153–161.
18. Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-Dodaran M, Akbari P, Pazouki A. Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A Double-Blind Clinical Trial. *Med Sci Monit* 2016; 22: 4960–4966.
19. Khodaverdi S, Mohammadbeigi R, Khaledi M, Mesdaghinia L, Sharifzadeh F, Nasiripour S et al. Beneficial Effects of Oral *Lactobacillus* on Pain Severity in Women Suffering from Endometriosis: A Pilot Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *International Journal of Fertility & Sterility* 2019; 13(3): 178–183.
20. Abokhrais IM, Denison FC, Whitaker LHR, Saunders PTK, Doust A, Williams LJ et al. A two-arm parallel double-blind randomised controlled pilot trial of the efficacy of Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment of women with endometriosis-associated pain (PurFECT1). *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2020; 15(1): e0227695.

21. Meissner K, Schweizer Arau A, Limmer A, Preibisch C, Popovici RM, Lange I et al. Psychotherapy With Somatosensory Stimulation for Endometriosis-Associated Pain: a Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2016; 128(5): 1134–1142.
22. Sousa TRd, Souza BCd, Zomkowsk K, da Rosa PC, Sperandio FF. The effect of acupuncture on pain, dyspareunia, and quality of life in Brazilian women with endometriosis: a randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract* 2016; 25: 114-121.
23. Goncalves AV, Barros NF, Bahamondes L. The Practice of Hatha Yoga for the Treatment of Pain Associated with Endometriosis. *Journal of Alternative & Complementary Medicine* 2017; 23(1): 45–52.
24. Thabet AAE, Alshehri MA. Effect of Pulsed High-Intensity Laser Therapy on Pain, Adhesions, and Quality of Life in Women Having Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. *Photomed Laser Surg* 2018; 36(7): 363–369.
25. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline NG73. Version 1.0. 2017. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73>.
26. Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) [online]. [Zugriff: 17.11.2020]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/>.
27. Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG) [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/mpg/>.
28. Medical Device Regulation (EU) 2017/745 „MDR“ [online]. [Zugriff: 07.09.2020]. URL: <https://www.q-linked.ch/de/medical-device-regulation-eu-2017-745-mdr/>.
29. Strafgesetzbuch (StGB) [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/stgb/>.
30. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/).
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Akupunktur [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-487/2007-09-27-Abschluss-Akupunktur.pdf>.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2029/PT-RL\\_2019-11-22\\_iK-2020-01-24.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2029/PT-RL_2019-11-22_iK-2020-01-24.pdf).
33. Mira TAA, Buen MM, Borges MG, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Systematic review and meta-analysis of complementary treatments for women with symptomatic endometriosis. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2018; 143(1): 2-9.

34. Shan J, Cheng W, Zhai DX, Zhang DY, Yao RP, Bai LL et al. Meta-Analysis of Chinese Traditional Medicine Bushen Huoxue Prescription for Endometriosis Treatment. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; 2017: 5416423.
35. Xu Y, Zhao W, Li T, Zhao Y, Bu H, Song S. Effects of acupuncture for the treatment of endometriosis-related pain: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2017; 12(10): e0186616.
36. Evans S, Fernandez S, Olive L, Payne LA, Mikocka-Walus A. Psychological and mind-body interventions for endometriosis: A systematic review. *J Psychosom Res* 2019; 124: 109756.
37. Meng W, Ta N, Wang F. Add-on effect of Guizhi Fuling formula to mifepristone for endometriosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(33): e16878.
38. O'Hara R, Rowe H, Fisher J. Self-management in condition-specific health: a systematic review of the evidence among women diagnosed with endometriosis. *BMC Womens Health* 2019; 19(1): 80.
39. Van Niekerk L, Weaver-Pirie B, Matthewson M. Psychological interventions for endometriosis-related symptoms: a systematic review with narrative data synthesis. *Arch Womens Ment Health* 2019; 12: 12.
40. 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: 29.10.2019]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
41. 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.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [GA17-01] Steigerung der Effizienz der Studienselektion [online]. [online]. [Zugriff: 12.09.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/institutsleitung/ga17-01-steigerung-der-effizienz-der-studienselektion.7847.html>.
43. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
44. 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.
45. 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.

46. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press; 2015.
47. 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.
48. 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).
49. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brønneke 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).
50. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 10.
51. West China Second University Hospital, Sichuan University. The Therapeutic Effectiveness of Combination of Laparoscopic Surgery and Medications for Infertile Women with early stage of Endometriosis; ChiCTR-TRC-11001820 [online]. 27.07.2015 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <http://www.chictr.org.cn/hvshowproject.aspx?id=1934>.
52. Hospital de Clinicas de Porto Alegre. Resveratrol for pain due to endometriosis (ResvEndo) [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02475564>.
53. Iran University of Medical Sciences. Comparing between prescription and not prescription of vitamin D on recurrence of endometriosis related pains, after laparoscopic surgery; IRCT2013021912151N3 [online]. 23.09.2014 [Zugriff: 22.09.2020]. URL: <https://en.irct.ir/trial/12276>.
54. Iran University of Medical Sciences. Evaluation of the effect of administration of lactobacilli on pain relief in endometriosis [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. 21.05.2018 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <http://en.irct.ir/trial/20198>.
55. Abokhrais IM, Saunders PTK, Denison FC, Doust A, Williams L, Horne AW. A pilot randomised double blind controlled trial of the efficacy of purified fatty acids for the treatment of women with endometriosis-associated pain (PurFECT): study protocol. *Pilot & Feasibility Studies* 2018; 4: 83.

56. University of Edinburgh N. H. S. Lothian. PurFECT: PURified fatty acids for endometriosis clinical trial: A randomised controlled trial [online]. In: ISRCTN registry. 03.02.2020 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN44202346>.
57. University of Jena. Cortical plasticity in a complex intervention for endometriosis [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01321840>.
58. Udesc- Universidade do Estado de Santa Catarina. Acupuncture in clinical manifestations of endometriosis [online]. In: Registro Brasileiro de Ensaos Clinicos. 15.06.2020 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-7cfctd/>.
59. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). Endometriosis : Traditional medicine vs hormone therapy [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00034047>.
60. Boston Children's Hospital. Supplementation in adolescent girls with endometriosis (SAGE) [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387931>.
61. University of Aarhus. Dietary treatment of endometriosis-related irritable bowel syndrome [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924493>.
62. Western Sydney University. Acupuncture for the treatment of endometriosis related chronic pelvic pain: A feasibility study [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. 28.01.2019 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12617000053325.aspx>.
63. Armour M, Smith CA, Schabrun S, Steiner GZ, Zhu X, Lawson K et al. Manual acupuncture plus usual care versus usual care alone in the treatment of endometriosis-related chronic pelvic pain: study protocol for a randomised controlled feasibility study. Pilot & Feasibility Studies 2018; 4: 10.
64. University of Aarhus. Psychological pain treatment in endometriosis [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761382>.
65. Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Impact of mindfulness-based intervention on pain and quality of life in women with deep endometriosis [online]. In: Registro Brasileiro de Ensaos Clinicos. 15 June 2020 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-65b5b3/>.
66. State Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China. Acupuncture for pain of endometriosis [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03125304>.



67. Liang R, Li P, Peng X, Xu L, Fan P, Peng J et al. Efficacy of acupuncture on pelvic pain in patients with endometriosis: study protocol for a randomized, single-blind, multi-center, placebo-controlled trial. *Trials [Electronic Resource]* 2018; 19(1): 314.
68. Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico. Effect of mediterranean diet and physical activity in patients with endometriosis (PHAMEDENDO) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03994432>.
69. Chinese University of Hong Kong. Green tea for endometriosis [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02832271>.
70. Hospital Clinic of Barcelona. Treatment with radiofrequency in patients with chronic pelvic pain and history of endometriosis [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04012034>.
71. Dexa Medica Group. DLBS1442 for the treatment of pain in patients suspected endometriosis [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942122>.
72. University of Illinois at Urbana-Champaign. Iyengar yoga therapy for dysmenorrhea and endometriosis [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03784976>.
73. Pudong New Area T. C. M. Hospital. The clinical efficacy observation of co2-laser-moxibustion in treating endometriosis related chronic pelvic pain [online]. In: *Chinese Clinical Trial Registry*. 01.07.2019 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=40355>.
74. Medical University of Vienna. Flexofytol® for the treatment of endometriosis- associated pain (ENDOFLEX) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150406>.
75. Zhong Wang. Xuefu-Zhuyu Capsule for the Treatment of "Qizhi Xueyu Zheng" (Qi Stagnation and Blood Stasis Syndrome) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04218487>.
76. Ponce Medical School Foundation. Enriched environments in endometriosis [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04179149>.
77. Manipal College of Nursing MUM. Efficacy of yoga in the management of pain and related stress on Endometriosis - RACE [online]. In: *CTRI* 19.05.2020 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21528>.
78. Universidad de Granada. Effect of a rehabilitation program to improve quality of life in women diagnosed with endometriosis (Physio-EndEA Study) (Physio-EndEA) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979183>.

79. Maxima Medical Center. Yoga for endometriosis related pain [online]. In: Netherlands Trial Register. 25.05.2020 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://trialregister.nl/trial/8113>.
80. Metagenics Europe. Evaluation of a nutraceutical for endometriosis pain relief [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04091191>.
81. Royal Brisbane Women's Hospital. Hydrotherapy in the management of persistent pelvic pain: A pilot randomised controlled trial [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. 10.12.2019 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12619001611112.aspx>.
82. Fred Hutchinson Cancer Research Center. An AHEI dietary intervention to reduce pain in women with endometriosis [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04259788>.
83. Hopital Foch. Treatment of chronic pelvic pain due to endometriosis by transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (Stim-Endom) [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177511>.
84. Universidade do Estado de Santa Catarina. The effects of acupuncture in women with endometriosis pain and quality of life in women diagnosed with endometriosis and treated with acupuncture [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. 13.01.2020 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12610000278033.aspx>.
85. East West Neo Medical Center. Efficacy of acupuncture on chronic pelvic pain in women with endometriosis or adenomyosis [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259180>.
86. Beijing Union Medical College Hospital Chinese Academy of Medical Sciences. A Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study to evaluate of Sanjie analgesic capsule in treating endometriosis pain [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 18.04.2017 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=6276>.
87. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Multi-center clinical trials of sanjie analgesic capsule in treating endometriosis [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031523>.
88. Hospital de Clinicas de Porto Alegre. The effect of tdcS in the treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis (tdcs) [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02161302>.
89. Tehran University of Medical Sciences. The effect of garlic tablets on the pain of women with endometriosis [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. 22.02.2018 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <http://en.irct.ir/trial/10020>.

90. Tehran University of Medical Sciences. The effect of garlic tablet on the endometriosis related pain in women [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. 22.02.2018 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <http://en.irct.ir/trial/10021>.
91. Iran University of Medical Sciences- Sarem Hospital. Effects of vitamin E and C supplements on serum levels of biomarkers of oxidative stress and pelvic pain in women with endometriosis symptoms [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. 22.02.2018 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <http://en.irct.ir/trial/7346>.
92. Guangdong Provincial Hospital of T. C. M. Clinical study on meridian flow point therapy for dysmenorrhea of endometriosis [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 31.07.2018 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=28369>.
93. Laboratoires Pronutri. Efficacy of trace elements in the treatment of endometriosis: A pilot study [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437175>.
94. Oberweis D, Madelenat P, Nisolle M, Demanet E. A pilot double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy of trace elements in the treatment of endometriosis-related pain: study design and methodology. *Nutrition and dietary supplements* 2016; 8: 1–8.
95. Hufelandgesellschaft (Hrsg.). *Hufeland-Leistungsverzeichnis: integrative Medizin*. Georg Thieme Verlag KG; 2020. (Band 8. aktualisierte Auflage ).
96. Wittke K. Psychotherapeut: Kosten [online]. [Zugriff: 21.2.2021]. URL: <https://www.karsten-wittke.de/kosten.php>.
97. Bundespsychotherapeutenkammer (BPTK). Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) [online]. [Zugriff: 21.2.21]. URL: [https://www.bptk.de/wp-content/uploads/2020/04/GOP-Infotabelle\\_Stand-2020.pdf](https://www.bptk.de/wp-content/uploads/2020/04/GOP-Infotabelle_Stand-2020.pdf)
98. Krankenkassennetz.de. Weitere alternative Heilverfahren [online]. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: [www.krankenkasseninfo.de/leistungen/satzungsleistungen/weitere-alternative-heilverfahren/](http://www.krankenkasseninfo.de/leistungen/satzungsleistungen/weitere-alternative-heilverfahren/).
99. Jukić M, Puljak L. Legal and Ethical Aspects of Pain Management. *Acta Med Acad* 2018; 47(1): 18-26.
100. Katz N. The impact of pain management on quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24(1 Suppl): S38-47.
101. Bylinka J, Oniszczenko W. Temperament, Beliefs About Pain Control, and Pain Intensity in Endometriosis Patients. *J Clin Psychol Med Settings* 2016; 23(4): 410-419.

102. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update* 2013; 19(6): 625-639.
103. Endometriose-Vereinigung Deutschland e. V. Endometriose - Einflüsse und Handlungsoptionen [online]. Juni 2016 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: [https://www.endometriose-vereinigung.de/files/endometriose/infomaterial/Broschuere\\_Handlungsoptionen\\_EVD2016.pdf](https://www.endometriose-vereinigung.de/files/endometriose/infomaterial/Broschuere_Handlungsoptionen_EVD2016.pdf).
104. Cox H, Henderson L, Wood R, Cagliarini G. Learning to take charge: women's experiences of living with endometriosis. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2003; 9(2): 62-68.
105. Bougie O, Healey J, Singh SS. Behind the times: revisiting endometriosis and race. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221(1): 35.e31-35.e35.
106. McGee SJ, Kaylor BD, Emmott H, Christopher MJ. Defining Chronic Pain Ethics. *Pain Med* 2011; 12(9): 1376-1384.
107. Endometriose-Vereinigung Deutschland e. V. Von Frau zu Frau - Regelschmerzen sind nicht normal. Eine Ursache könnte Endometriose sein [online]. 2012 [Zugriff: 18.12.2020]. URL: [https://www.endometriose-vereinigung.de/files/endometriose/infomaterial/Faltblatt\\_EVD\\_VonFrauZuFrau\\_2012.pdf](https://www.endometriose-vereinigung.de/files/endometriose/infomaterial/Faltblatt_EVD_VonFrauZuFrau_2012.pdf).
108. Schleedoorn MJ, Nelen WL, Dunselman GA, Vermeulen N. Selection of key recommendations for the management of women with endometriosis by an international panel of patients and professionals. *Hum Reprod* 2016; 31(6): 1208-1218.
109. Armour M, Lawson K, Wood A, Smith CA, Abbott J. The cost of illness and economic burden of endometriosis and chronic pelvic pain in Australia: A national online survey. *PLoS One* 2019; 14(10): e0223316.
110. Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86(6): 1561-1572.
111. Fisher C, Sibbritt D, Hickman L, Adams J. A critical review of complementary and alternative medicine use by women with cyclic perimenstrual pain and discomfort: a focus upon prevalence, patterns and applications of use and users' motivations, information seeking and self-perceived efficacy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95(8): 861-871.
112. Gilmour JA, Huntington A, Wilson HV. The impact of endometriosis on work and social participation. *Int J Nurs Pract* 2008; 14(6): 443-448.
113. Mellado BH, Falcone AC, Poli-Neto OB, Rosa e Silva JC, Nogueira AA, Candido-dos-Reis FJ. Social isolation in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2016; 133: 199-201.

114. Hudson N, Law C, Culley L, Mitchell H, Denny E, Raine-Fenning N. Conducting dyadic, relational research about endometriosis: A reflexive account of methods, ethics and data analysis. *Health (London)* 2020; 24(1): 79-93.
115. Whelan E. 'No one agrees except for those of us who have it': endometriosis patients as an epistemological community. *Sociol Health Illn* 2007; 29(7): 957-982.
116. Whitney ML. Importance of lay organizations for coping with endometriosis. *J Reprod Med* 1998; 43(3 Suppl): 331-334.
117. Neal DM, McKenzie PJ. Putting the pieces together: endometriosis blogs, cognitive authority, and collaborative information behavior. *J Med Libr Assoc* 2011; 99(2): 127-134.
118. Huntington A, Gilmour JA. A life shaped by pain: women and endometriosis. *J Clin Nurs* 2005; 14(9): 1124-1132.
119. Poulos C, Soliman AM, Renz CL, Posner J, Agarwal SK. Patient Preferences for Endometriosis Pain Treatments in the United States. *Value Health* 2019; 22(6): 728-738.
120. Mira TAA, Buen MM, Borges MG, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Systematic review and meta-analysis of complementary treatments for women with symptomatic endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 143(1): 2-9.
121. Fischer H. Naturheilkundliche Behandlung der Endometriose. *Erfahrungsmedizinische Therapiewege*. 2002; 3: 9-13.
122. Laufs A, Katzenmeier C, Lipp V. III. Behandlungsvertrag Rn. 26–54, IV. ärztliche Hilfspflicht Rn. 14–25 und Rn. 65–74, X. Arztfehler und Haftpflicht Rn. 3–4 und Rn. 5-20. In: *Arztrecht*. München: C.H. Beck; 2015.
123. Krüger W. § 280 Rn. 10 -20. In: *Münchener Kommentar BGB, Band 2*. München: C.H. Beck; 2019.
124. Henssler M, Krüger W. § 630a Rn. 8–10, 55–67 und 102-181. In: *Münchener Kommentar BGB, Band 5*. München: C.H.Beck; 2020.
125. Habersack M. §§ 823 ff. Rn. 64–105. In: *Münchener Kommentar BGB, Band 7*. München: C.H. Beck; 2020.
126. Schönke A, Schröder H. § 223 Rn. 40 ff. In: *StGB Kommentar*. München: C.H. Beck; 2019.
127. Halis G, Mechsner S, Ebert AD. Diagnose und Therapie der tief-infiltrierenden Endometriose. *Dtsch Arztebl* 2010; 107(25): 44-55.
128. Rehmann WA. § 2 Rn. 2–19, § 4 Rn. 1 und 31; § 39a Rn. 1-4. In: *Arzneimittelgesetz Kommentar*. München: C.H. Beck; 2020.

129. BfArM. Liste der Monographien der Kommission E (Phytotherapie), die im Bundesanzeiger veröffentlicht sind [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/zulassungsarten/besTherap/amPflanz/mono.html>.
130. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=DE>.
131. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Nahrungsergänzungsmittel vs. Arzneimittel [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: [https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01\\_Lebensmittel/03\\_Verbraucher/04\\_NEM/01\\_NEM\\_Arzneimittel/NEM\\_Arzneimittel\\_node.html](https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/03_Verbraucher/04_NEM/01_NEM_Arzneimittel/NEM_Arzneimittel_node.html).
132. Rolfs C, Giesen R, Kreikebohm R, Udsching P. § 11 Rn. 3-6 und 17–18, § 34 Rn. 1–14 SGB V. In: Beck OK Sozialrecht. München: C.H. Beck; 2020.
133. Bundesministerium für Gesundheit. Zahlung und Erstattung von Arzneimitteln [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/zuzahlung-und-erstattung-arzneimittel.html#c1248>
134. BGH. Urteil vom 10.07.1996 – IV ZR 133/95 [ Parallelfundstellen: VersR 1996, 1224 ◇ NJW 1996, 3074 ◇ BGHZ 133, 208 ◇ MDR 1996, 3074 ◇ BeckRS 1996, 5550 [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <https://beckonline.beck.de>.
135. Langheid T, Wandt M. § 192 Rn. 23-25. In: Münchner Kommentar zum VVG. München: C.H. Beck; 2017.
136. Versicherungsvertragsgesetz (VVG). § 192 Vertragstypische Leistungen des Versicherers [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/vvg\\_2008/\\_192.html](https://www.gesetze-im-internet.de/vvg_2008/_192.html).
137. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA Joint Action 2: work package 8; HTA Core Model; version 3.0 [online]. 25.01.2016 [Zugriff: 30.07.2019]. URL: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf>.
138. 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.
139. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, et. a. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions; version 6; technical supplement to chapter 4: searching for and selecting studies [online]. [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

140. Glanville J, Fleetwood K, Yellowlees A, et. a. Development and testing of search filters to identify economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

## A8 Topics des EUnetHTA Core Models

Das European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) ist ein Netzwerk europäischer HTA-Agenturen. EUnetHTA fördert den Austausch von HTA-Informationen zwischen den Mitgliedern und hat zu diesem Zweck das Core-Model [137] entwickelt. Auch das IQWiG ist Mitglied des Netzwerks.

Um den Lesern des vorliegenden HTA-Berichts das Auffinden von Informationen zu den übergeordneten Domänen des EUnetHTA Core Model zu erleichtern, wird in der folgenden Übersicht dargestellt in welchen Abschnitten des vorliegenden HTA-Berichts sich entsprechende Informationen finden (Tabelle 43). Für die Darstellung der Topics werden die Originalbezeichnungen der Domänen des Core Models verwendet.

Tabelle 43: Domänen des EUnetHTA Core Models

<b>EUnetHTA-Domäne</b>	<b>Informationen in den Abschnitten</b>
Health Problem and Current Use of the Technology (CUR)	<b>Hintergrund</b> Kapitel 1
Description and technical characteristics of technology (TEC)	
Safety (SAF)	<b>Nutzenbewertung</b> Abschnitt 3.1; Kapitel 4; Abschnitt A2.1; Abschnitt A3
Clinical Effectiveness (EFF)	
Costs and economic evaluation (ECO)	<b>Gesundheitsökonomische Bewertung</b> Abschnitt 3.2; Kapitel 5; Abschnitt A2.2; Kapitel A4
Ethical analysis (ETH)	<b>Ethische Aspekte</b> Abschnitt 3.3; Abschnitt 6.1; Abschnitt A2.3; Abschnitt A5.1
Patients and Social aspects (SOC)	<b>Soziale Aspekte</b> Abschnitt 3.4.1; Abschnitt 6.2; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.2
Legal aspects (LEG)	<b>Rechtliche Aspekte</b> Abschnitt 3.4.3; Abschnitt 6.3; Abschnitt A2.5; Abschnitt A5.3
Organisational aspects (ORG)	<b>Organisatorische Aspekte</b> Abschnitt 3.4.2; Abschnitt 6.4; Abschnitt A2.5; Abschnitt A5.4



## **A9 Studienlisten**

### **A9.1 Studienlisten Nutzenbewertung**

#### **A9.1.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten (n=8)**

1. Evans S, Fernandez S, Olive L, Payne LA, Mikocka-Walus A. Psychological and mind-body interventions for endometriosis: A systematic review. *J Psychosom Res* 2019; 124: 109756.
2. Meng W, Ta N, Wang F. Add-on effect of Guizhi Fuling formula to mifepristone for endometriosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(33): e16878.
3. Mira TAA, Buen MM, Borges MG, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Systematic review and meta-analysis of complementary treatments for women with symptomatic endometriosis. *International Journal of Gynaecology & Obstetrics* 2018; 143(1): 2-9.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline NG73. Version 1.0. 2017. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73>.
5. O'Hara R, Rowe H, Fisher J. Self-management in condition-specific health: a systematic review of the evidence among women diagnosed with endometriosis. *BMC Womens Health* 2019; 19(1): 80.
6. Shan J, Cheng W, Zhai DX, Zhang DY, Yao RP, Bai LL et al. Meta-Analysis of Chinese Traditional Medicine Bushen Huoxue Prescription for Endometriosis Treatment. *Evid Based Complement Alternat Med* 2017; 2017: 5416423.
7. Van Niekerk L, Weaver-Pirie B, Matthewson M. Psychological interventions for endometriosis-related symptoms: a systematic review with narrative data synthesis. *Arch Womens Ment Health* 2019; 12: 12.
8. Xu Y, Zhao W, Li T, Zhao Y, Bu H, Song S. Effects of acupuncture for the treatment of endometriosis-related pain: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2017; 12(10): e0186616.

#### **A9.1.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zu Studien, die in der systematischen Übersicht NICE 2017 eingeschlossen wurden (n=7)**

##### **Nicht EN3 (n=3)**

1. Chen L, Lin Y, Yuan L, Huang H. Abdominal acupuncture in treating 70 cases of endometriosis dysmenorrhea. *International Journal of Clinical Acupuncture* 2012; 21: 100-102.
2. Xia T. Effect of Acupuncture and Traditional Chinese Herbal Medicine in Treating Endometriosis *International Journal of Clinical Acupuncture* 2006; 15: 145-150.

3. Xiang D, Situ Y, Liang X, Cheng L, Zhang G. Ear acupuncture therapy for 37 cases of dysmenorrhea due to endometriosis. *J Tradit Chin Med* 2002; 22(4): 282-285.

#### **Nicht EN6 (n=1)**

1. Wu S, Chen X, Huang Y. Observation of the effect of combined therapy of Nei Yi pill with Nei Yi enema on endometriosis. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine* 2006;26(6):557-9. In: Flower A LJ, Lewith G, Little P, Li Q. (Ed). *Chinese herbal medicine for endometriosis (Review)*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 5. John Wiley & Sons, Ltd.; 2006.

#### **Nicht EN7 (n=1)**

1. Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, Marziali M, Bollea MR, Piccione E. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 147(1): 72-77.

#### **Nicht EN8 (n=1)**

1. Wayne PM, Kerr CE, Schnyer RN, Legedza AT, Savetsky-German J, Shields MH et al. Japanese-style acupuncture for endometriosis-related pelvic pain in adolescents and young women: results of a randomized sham-controlled trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21(5): 247-257.

#### **Withdrawal (n=1)**

1. Mira TA, Giraldo PC, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Effectiveness of complementary pain treatment for women with deep endometriosis through Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 194: 1-6.

### **A9.1.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen**

#### **Nicht EN1 (n=1)**

1. Lu X, Wu Z, Wang M, Cheng W. Effects of vitamin C on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in endometriosis: A randomized controlled study. *J Int Med Res* 2018; 46(11): 4624–4633.

#### **Nicht EN2 (n=6)**

1. Chung J, Law T, Chung C, Mak J, Sahota DS, Li TC. Impact of haemostatic sealant versus electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy of ovarian endometriomas: a randomised controlled trial. *BJOG* 2019; 126(10): 1267–1275.

2. Lalchandani S, Baxter A, Phillips K. Is helium thermal coagulator therapy for the treatment of women with minimal to moderate endometriosis cost-effective? A prospective randomised controlled trial. *Gynecol Surg* 2005; 2(4): 255–258.
3. Nada AM, El-Noury A, Al-Inany H, Bibars M, Taha T, Salama S et al. Effect of laser-assisted zona thinning, during assisted reproduction, on pregnancy outcome in women with endometriosis: randomized controlled trial. *Archives of Gynecology & Obstetrics* 2018; 297(2): 521–528.
4. Pokrzywinski R, Soliman AM, Chen J, Snabes MC, Taylor HS, Coyne KS. Responsiveness Evaluation and Recommendation for Responder Thresholds for Endometriosis Health Profile-30: Analysis of Two Phase III Clinical Trials. *J Womens Health* 2020; 29(2): 253–261.
5. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Potentized estrogen in homeopathic treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 2017; 211: 48–55.
6. Teixeira MZ, Podgaec S, Baracat EC. Protocol of randomized controlled trial of potentized estrogen in homeopathic treatment of chronic pelvic pain associated with endometriosis. *Homeopathy* 2016; 105(3): 240–249.

#### **Nicht EN4 (n=6)**

1. Ansariniya H, Hadinedoushan H, Javaheri A, Zare F. Vitamin C and E supplementation effects on secretory and molecular aspects of vascular endothelial growth factor derived from peritoneal fluids of patients with endometriosis. *Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2019; 39(8): 1137–1142.
2. Beissner F, Preibisch C, Schweizer-Arau A, Popovici RM, Meissner K. Psychotherapy With Somatosensory Stimulation for Endometriosis-Associated Pain: The Role of the Anterior Hippocampus. *Biol Psychiatry* 2018; 84(10): 734–742.
3. Kodarahmian M, Amidi F, Moini A, Kashani L, Shabani Nashtaei M, Pazhohan A et al. The modulating effects of Resveratrol on the expression of MMP-2 and MMP-9 in endometriosis women: a randomized exploratory trial. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35(8): 719–726.
4. Pazhohan A, Amidi F, Akbari-Asbagh F, Seyedrezazadeh E, Aftabi Y, Abdolalizadeh J et al. Expression and shedding of CD44 in the endometrium of women with endometriosis and modulating effects of vitamin D: A randomized exploratory trial. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2018; 178: 150–158.
5. Zhao RH, Liu Y, Lu D, Wu Y, Wang XY, Li WL et al. Chinese Medicine Sequential Therapy Improves Pregnancy Outcomes after Surgery for Endometriosis-Associated Infertility: A Multicenter Randomized Double-blind Placebo Parallel Controlled Clinical Trial. *Chin J Integr Med* 2020; 26(2): 92–99.

6. Zhong YC, Zhou XF, Hou CM, Li WP. Effect of danefukang on symptoms and biomarkers in women with endometriosis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019; 58(2): 218–222.

#### **Nicht EN5 (n=7)**

1. Corrigendum to “Effectiveness of complementary pain treatment for women with deep endometriosis through Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): randomized controlled trial”. *European journal of obstetrics gynecology and reproductive biology* 2018.

2. Giovane R, Melton C, Konstantinou M, Henderson CE. Psychotherapy with somatosensory stimulation for endometriosis-associated pain: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2017; 129(3): 581.

3. Lewis M, Baker V, Nezhat C. The impact on ovarian reserve after laparoscopic ovarian cystectomy versus three-stage management in patients with endometriomas: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2010; 94(6): e81-e82.

4. Mira TAA, Giraldo PC, Yela DA, Benetti-Pinto CL. WITHDRAWN: corrigendum to "Effectiveness of complementary pain treatment for women with deep endometriosis through Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS): Randomized controlled trial" [Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 194 (2015) 1-6]. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 2018; 16: 16.

5. Witt CM. A pilot study testing the feasibility of Japanese-style acupuncture for endometriosis-related pelvic pain in adolescents and young women. *Focus on alternative and complementary therapies* 2009; 14(1): 36–37.

6. Zhao RH. Strategies for Activating Blood Circulation-Regulating Gan (Liver)-Tonifying Shen (Kidney) Sequential Therapy of Endometriosis-Associated Infertility. *Chin J Integr Med* 2019; 25(4): 243–245.

7. Zhu X, Chen L, Deng X, Xiao S, Ye M, Xue M. A comparison between high-intensity focused ultrasound and surgical treatment for the management of abdominal wall endometriosis. *BJOG* 2017; 124: 53–58.

#### **Nicht EN6 (n=16)**

1. Akhkubekova NK, Kaysinova AS, Fedorov AA, Efimenko NB, Gaidamaka, Chalaja EN et al. The role of the combined balneotherapeutic treatment as the 'add-back therapy' against the background of the anti-hormonal effects of the agonists of gonadotropin-releasing hormone in the women suffering from endometriosis genitalis externa. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury* 2018; 95(5): 31–39.

2. Cao YJ, Xu MY, Zhong YL. Clinical analysis on methods of Suga Huoxue with Huashi in the treatment of endometriosis. *China modern medicine [zhong guo dang dai yi yao]* 2016; 23(15): 94-96, 102.

3. Hong ZJ, Chen LS, Li XP. Observation on the Application of Benefiting Kidney and Strengthening Spleen Therapy in Reducing Side Effect of Mirena. *Guangming traditional chinese medicine [guang ming zhong yi]* 2016; 31(19): 07–09.
4. Liang RJ, Jiang J. Influence on dysmenorrhea of Bushen Tiaojing Huoxue decoction combined with enema in treatment of endometriosis. *Chinese archives of traditional chinese medicine [zhong hua zhong yi yao xue kan]* 2014; 32(1): 220–221.
5. Mei FJ. Analysis on the integrated medicine nursing for the endometriosis dysmenorrhea. *Chinese medicine modern distance education of china [zhong guo zhong yi yao xian dai yuan cheng jiao yu]* 2015; 13(14): 116–118.
6. Qiu ZL, Chen XJ, Han M. Effect of Chinese medicinal application at Yongquan (KI1) on Hot Flush and Sweating due to using GnRH-a in endometriosis patients. *Shanghai journal of acupuncture and moxibustion [shang hai zhen jiu za zhi]* 2015; 34(12): 1157–1158.
7. Tang JX. Promoting blood circulation for removing blood stasis method on inhibiting pelvic endometriosis for 35 cases. *Chinese medicine modern distance education of china [zhong guo zhong yi yao xian dai yuan cheng jiao yu]* 2016; 14(2): 81–82.
8. Xu JH, Qiu LM, Cai PP. The influence of Chinese Medicine for promoting blood circulation by removing blood stasis to eliminate abdominal mass on patients with infertility combined with endometriosis accepting laparoscopic surgery. *Henan traditional chinese medicine [henan zhong yi]* 2015; 35(4): 851–852.
9. Yang DX, Hou L, Zhou ZG, Hu NN, Li HM, Wang XB et al. Therapeutic effect of acupuncture combined with Chinese herbs on endometriosis. *Journal of clinical acupuncture and moxibustion [zhen jiu lin chuang za zhi]* 2015; 31(2): 5–7.
- 10 Yang J. Clinical effect of Danggui Shaoyao Powder in treatment of endometriosis patients with dysmenorrhea. *Clinical medical engineering [lin chuang yi xue gong cheng za zhi]* 2016; 23(6): 759–760.
11. Yarmolinskaya MI, Selkov SA, Manuilova T, Bezhenar VF, Rulev VV, Seljutin AV et al. The efficacy of the proteolytic medication longidaza in combined treatment of adhesions in patients with genital endometriosis. *Immunologiya* 2015; 36(2): 116–121.
12. Yin WQ. Treating 49 cases of endometriosis with laparoscopy in combination with chinese medicine. *Western journal of traditional chinese medicine [xi bu zhong yi yao za zhi]* 2016; 29(8): 115–117.
13. Zhang LM, Weng SY, Wang CX, Zhang Y, Xia M. Clinical study of postoperative intervention from different channels in the treatment of ovarian endometriosis cyst. *Journal of emergency in traditional chinese medicine [zhong guo zhong yi ji zheng za zhi]* 2016; 25(2): 329–331.

14. Zhang YC. Clinical effect observation of Chinese medicine periodic therapeutic in the treatment of endometriosis infertility. Chinese community doctors [zhong guo she qu yi shi] 2016; 32(13): 99£101.
15. Zhao CY, Yu LL, Wang H. Analysis on clinical effect of laparoscopy combined with Dingkundan in treatment of endometriosis-induced infertility. Maternal and child health care of china [zhong guo fu you bao jian] 2016; 31(4): 796–798.
16. Zhou XH, Fu WJ, Wang BD, Fu QX. Effect of Tripterygium wilfordii glycosides combined with gestrinone on endometriosis and serum cytokine expression. Zhongguo Zhong yao za zhi [China journal of Chinese materia medica] 2016; 41(18): 3478–3482.

#### **Nicht EN7 (n=8)**

1. Abokhrais I, Saunders P, Denison F, Doust A, Williams L, Horne A. A pilot randomised double blind controlled trial of the efficacy of purified fatty acids for the treatment of women with endometriosis-associated pain (PurFECT). BJOG 2019; 126(6): e140-e141.
2. Abokhrais IM, Denison FC, Whitaker LHR, Saunders PTK, Doust A, Williams LJ et al. Correction: A two-arm parallel double-blind randomised controlled pilot trial of the efficacy of Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the treatment of women with endometriosis-associated pain (PurFECT1). PLoS ONE [Electronic Resource] 2020; 15(2): e0230055.
3. Armour M, Smith C, Steiner G, Cave A, Schabrun S, Zhu X et al. The effectiveness of acupuncture on endometriosis related pelvic pain: results of a randomised controlled feasibility trial. Advances in integrative medicine 2019; 6: S5.
4. East-Powell M, Reid R. Medical synopsis: Antioxidant supplementation may support reduction in pelvic pain in endometriosis. Advances in integrative medicine 2019; 6(4): 181–182.
5. Giannini A, Palla G, Goglia L, Genazzani AR, Genazzani A, Simoncini T. Effects of preoperative and perioperative administration of Wobenzym Vital on minimal-mild endometriosis. Journal of endometriosis and pelvic pain disorders 2015; 7(2): 71–77.
6. Meissner K, Schweizer-Arau A, Limmer A, Preibisch C, Popovici RM, Lange I et al. Psychotherapy with Somatosensory Stimulation for Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial. Obstet Gynecol Surv 2017; 72(3): 163–165.
7. Rubin R. Botulinum Toxin to Treat Endometriosis Pain. JAMA 2019; 322(8): 716.
8. Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A, Dominguez C, Parthasarathy S. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. Obstet Gynecol Surv 2013; 68(10): 685–686.

### **Nicht EN8 (n=1)**

1. Morales-Prieto DM, Herrmann J, Osterwald H, Kochhar PS, Schleussner E, Markert UR et al. Comparison of dienogest effects upon 3,3'-diindolylmethane supplementation in models of endometriosis and clinical cases. *Reprod Biol* 2018; 18(3): 252–258.

### **Nur Studienprotokoll publiziert (n=3)**

1. Armour M, Smith CA, Schabrun S, Steiner GZ, Zhu X, Lawson K et al. Manual acupuncture plus usual care versus usual care alone in the treatment of endometriosis-related chronic pelvic pain: study protocol for a randomised controlled feasibility study. *Pilot & Feasibility Studies* 2018; 4: 10.

2. Liang R, Li P, Peng X, Xu L, Fan P, Peng J et al. Efficacy of acupuncture on pelvic pain in patients with endometriosis: study protocol for a randomized, single-blind, multi-center, placebo-controlled trial. *Trials [Electronic Resource]* 2018; 19(1): 314.

3. Oberweis D, Madelenat P, Nisolle M, Demanet E. A pilot double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy of trace elements in the treatment of endometriosis-related pain: study design and methodology. *Nutrition and dietary supplements* 2016; 8: 1–8.

### **Studie wurde bereits bei NICE 2017 identifiziert (n=1)**

1. Sousa TRd, Souza BCd, Zomkowsk K, da Rosa PC, Sperandio FF. The effect of acupuncture on pain, dyspareunia, and quality of life in Brazilian women with endometriosis: a randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract* 2016; 25: 114-121.

## **A9.2 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung**

### **A9.2.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

Siehe Liste bei der Nutzenbewertung in Abschnitt A9.1.1.

### **A9.2.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen**

#### **Nicht EÖ1 (n=1)**

1. Sinclair J, Smith CA, Abbott J, Chalmers KJ, Pate DW, Armour M. Cannabis Use, a Self-Management Strategy Among Australian Women With Endometriosis: Results From a National Online Survey. *J Obstet Gynaecol Can* 2020; 42(3): 256-261.

#### **Nicht EÖ2 (n=2)**

1. S. B. U. – Swedish Agency for Health Technology Assessment. [Diagnostics and treatment for endometriosis – a systematic review]. Sweden: Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU); 2016. URL: <http://www.sbu.se/en/ongoing-projects/diagnostics-and-treatment-for-endometriosis--a-systematic-review/>.

2. Tuletova A, Dochshanova A, Skakova R. Cost-Effectiveness Analysis of the Therapy of Endometriosis. Value Health 2014; 17(7): A511.

#### **Nicht EN1 (n=1)**

1. Akiyama S, Tanaka E, Cristeau O, Onishi Y, Osuga Y. Treatment patterns and healthcare resource utilization and costs in heavy menstrual bleeding: a Japanese claims database analysis. J Med Econ 2018; 21(9): 853-860.

#### **Nicht EN2 (n=2)**

1. Arakawa I, Momoeda M, Osuga Y, Ota I, Koga K. Cost-effectiveness of the recommended medical intervention for the treatment of dysmenorrhea and endometriosis in Japan. Cost Effectiveness & Resource Allocation 2018; 16: 12.

2. Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelley C, Winkel C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. Hum Reprod 2016; 31(4): 712-722.

### **A9.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten**

#### **A9.3.1 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten**

Bougie O, Healey J, Singh SS. Behind the times: revisiting endometriosis and race. Am J Obstet Gynecol 2019; 221(1): 35.e31-35.e35.

Bylinka J, Oniszczenko W. Temperament, Beliefs About Pain Control, and Pain Intensity in Endometriosis Patients. J Clin Psychol Med Settings 2016; 23(4): 410-419.

Cox H, Henderson L, Wood R, Cagliarini G. Learning to take charge: women's experiences of living with endometriosis. Complement Ther Nurs Midwifery 2003; 9(2): 62-68.

Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. Hum Reprod Update 2013; 19(6): 625-639.

EndoHilfe.de. Therapie & Schmerzmanagement [online]. [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://www.endohilfe.de/therapie-schmerzmanagement/>.

Endometriose-Vereinigung Deutschland e. V. Endometriose - Einflüsse und Handlungsoptionen [online]. Juni 2016 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: [https://www.endometriose-vereinigung.de/files/endometriose/infomaterial/Broschuere\\_Handlungsoptionen\\_EVD2016.pdf](https://www.endometriose-vereinigung.de/files/endometriose/infomaterial/Broschuere_Handlungsoptionen_EVD2016.pdf).

Endometriose-Vereinigung Deutschland e. V. Von Frau zu Frau - Regelschmerzen sind nicht normal. Eine Ursache könnte Endometriose sein [online]. 2012 [Zugriff: 18.12.2020]. URL: [https://www.endometriose-vereinigung.de/files/endometriose/infomaterial/Faltblatt\\_EVD\\_VonFrauZuFrau\\_2012.pdf](https://www.endometriose-vereinigung.de/files/endometriose/infomaterial/Faltblatt_EVD_VonFrauZuFrau_2012.pdf).



Jukić M, Puljak L. Legal and Ethical Aspects of Pain Management. *Acta Med Acad* 2018; 47(1): 18-26.

Katz N. The impact of pain management on quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24(1 Suppl): S38-47.

McGee SJ, Kaylor BD, Emmott H, Christopher MJ. Defining Chronic Pain Ethics. *Pain Med* 2011; 12(9): 1376-1384.

Schleedoorn MJ, Nelen WL, Dunselman GA, Vermeulen N. Selection of key recommendations for the management of women with endometriosis by an international panel of patients and professionals. *Hum Reprod* 2016; 31(6): 1208-1218.

### **A9.3.2 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten**

Armour M, Lawson K, Wood A, Smith CA, Abbott J. The cost of illness and economic burden of endometriosis and chronic pelvic pain in Australia: A national online survey. *PLoS One* 2019; 14(10): e0223316.

Cox H, Henderson L, Wood R, Cagliarini G. Learning to take charge: women's experiences of living with endometriosis. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2003; 9(2): 62-68.

Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Hum Reprod Update* 2013; 19(6): 625-639.

Endometriose-Vereinigung Deutschland e. V. Endometriose - Einflüsse und Handlungsoptionen [online]. Juni 2016 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: [https://www.endometriose-vereinigung.de/files/endometriose/infomaterial/Broschuere\\_Handlungsoptionen\\_EVD2016.pdf](https://www.endometriose-vereinigung.de/files/endometriose/infomaterial/Broschuere_Handlungsoptionen_EVD2016.pdf).

Fisher C, Sibbritt D, Hickman L, Adams J. A critical review of complementary and alternative medicine use by women with cyclic perimenstrual pain and discomfort: a focus upon prevalence, patterns and applications of use and users' motivations, information seeking and self-perceived efficacy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016; 95(8): 861-871.

Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86(6): 1561-1572.

Gilmour JA, Huntington A, Wilson HV. The impact of endometriosis on work and social participation. *Int J Nurs Pract* 2008; 14(6): 443-448.

Hudson N, Law C, Culley L, Mitchell H, Denny E, Raine-Fenning N. Conducting dyadic, relational research about endometriosis: A reflexive account of methods, ethics and data analysis. *Health (London)* 2020; 24(1): 79-93.

Huntington A, Gilmour JA. A life shaped by pain: women and endometriosis. *J Clin Nurs* 2005; 14(9): 1124-1132.

Mellado BH, Falcone AC, Poli-Neto OB, Rosa e Silva JC, Nogueira AA, Candido-dos-Reis FJ. Social isolation in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2016; 133: 199-201.

Mira TAA, Buen MM, Borges MG, Yela DA, Benetti-Pinto CL. Systematic review and meta-analysis of complementary treatments for women with symptomatic endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 143(1): 2-9.

Neal DM, McKenzie PJ. Putting the pieces together: endometriosis blogs, cognitive authority, and collaborative information behavior. *J Med Libr Assoc* 2011; 99(2): 127-134.

Poulos C, Soliman AM, Renz CL, Posner J, Agarwal SK. Patient Preferences for Endometriosis Pain Treatments in the United States. *Value Health* 2019; 22(6): 728-738.

Schleedoorn MJ, Nelen WL, Dunselman GA, Vermeulen N. Selection of key recommendations for the management of women with endometriosis by an international panel of patients and professionals. *Hum Reprod* 2016; 31(6): 1208-1218.

Whelan E. 'No one agrees except for those of us who have it': endometriosis patients as an epistemological community. *Sociol Health Illn* 2007; 29(7): 957-982.

Whitney ML. Importance of lay organizations for coping with endometriosis. *J Reprod Med* 1998; 43(3 Suppl): 331-334.

### **A9.3.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten**

Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften. Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=DE>.

BfArM. Liste der Monographien der Kommission E (Phytotherapie), die im Bundesanzeiger veröffentlicht sind [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/zulassungsarten/besTherap/ampPflanz/mono.html>.

BGH. Urteil vom 10.07.1996 – IV ZR 133/95. C.H.BECK [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <https://beckonline.beck.de>.

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Nahrungsergänzungsmittel vs. Arzneimittel [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: [https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01\\_Lebensmittel/03\\_Verbraucher/04\\_NEM/01\\_NEM\\_Arzneimittel/NEM\\_Arzneimittel\\_node.html](https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/03_Verbraucher/04_NEM/01_NEM_Arzneimittel/NEM_Arzneimittel_node.html).

Bundesministerium für Gesundheit. Zahlung und Erstattung von Arzneimitteln [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/zuzahlung-und-erstattung-arzneimittel.html#c1248>

Bürgerliches Gesetzbuch (BGB) [online]. [Zugriff: 17.11.2020]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/>.

Fischer H. Naturheilkundliche Behandlung der Endometriose. Erfahrungsmedizinische Therapiewege. 2002; 3: 9-13.

Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2029/PT-RL\\_2019-11-22\\_iK-2020-01-24.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2029/PT-RL_2019-11-22_iK-2020-01-24.pdf).

Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Akupunktur [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-487/2007-09-27-Abschluss-Akupunktur.pdf>.

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/).

Gesetz über Medizinprodukte (Medizinproduktegesetz - MPG) [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/mpg/>.

Habersack M. §§ 823 ff. Rn. 64–105. In: Münchner Kommentar BGB, Band 7. München: C.H. Beck; 2020.

Halis G, Mechsner S, Ebert AD. Diagnose und Therapie der tief-infiltrierenden Endometriose. Dtsch Arztebl 2010; 107(25): 44-55.

Henssler M, Krüger W. § 630a Rn. 8–10, 55–67 und 102-181. In: Münchener Kommentar BGB, Band 5. München: C.H.Beck; 2020.

Krüger W. § 280 Rn. 10 -20. In: Münchner Kommentar BGB, Band 2. München: C.H. Beck; 2019.

Langheid T, Wandt M. § 192 Rn. 23-25. . In: Münchner Kommentar zum VVG. München: C.H. Beck; 2017.

Laufs A, Katzenmeier C, Lipp V. III. Behandlungsvertrag Rn. 26–54, IV. ärztliche Hilfeleistungspflicht Rn. 14–25 und Rn. 65–74, X. Arztfehler und Haftpflicht Rn. 3–4 und Rn. 5-20. In: Arztrecht. München: C.H. Beck; 2015.

Medical Device Regulation (EU) 2017/745 „MDR“ [online]. [Zugriff: 07.09.2020]. URL: <https://www.q-linked.ch/de/medical-device-regulation-eu-2017-745-mdr/>.

Rehmann WA. § 2 Rn. 2–19, § 4 Rn. 1 und 31; § 39a Rn. 1-4. In: Arzneimittelgesetz Kommentar. München: C.H. Beck; 2020.

Rolfs C, Giesen R, Kreikebohm R, Udsching P. § 11 Rn. 3-6 und 17–18, § 34 Rn. 1–14 SGB V. In: Beck OK Sozialrecht. München: C.H. Beck; 2020.

Schönke A, Schröder H. § 223 Rn. 40 ff. In: StGB Kommentar. München: C.H. Beck; 2019.

Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/).

Strafgesetzbuch (StGB) [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/stgb/>.

Versicherungsvertragsgesetz (VVG). § 192 Vertragstypische Leistungen des Versicherers [online]. [Zugriff: 17.09.2020]. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/vvg\\_2008/\\_\\_\\_192.html](https://www.gesetze-im-internet.de/vvg_2008/___192.html).

#### **A9.3.4 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten**

Itoh H, Uchida M, Sashihara T, Ji ZS, Li J, Tang Q et al. Lactobacillus gasseri OLL2809 is effective especially on the menstrual pain and dysmenorrhea in endometriosis patients: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cytotechnology* 2011; 63(2): 153–161.

Khodaverdi S, Mohammadbeigi R, Khaledi M, Mesdaghinia L, Sharifzadeh F, Nasiripour S et al. Beneficial Effects of Oral Lactobacillus on Pain Severity in Women Suffering from Endometriosis: A Pilot Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *International Journal of Fertility & Sterility* 2019; 13(3): 178–183.

Thabet AAE, Alshehri MA. Effect of Pulsed High-Intensity Laser Therapy on Pain, Adhesions, and Quality of Life in Women Having Endometriosis: A Randomized Controlled Trial. *Photomed Laser Surg* 2018; 36(7): 363–369.

## A10 Suchstrategien

### A10.1 Suchstrategien zur Nutzenbewertung

#### A10.1.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

##### Suche nach systematischen Übersichten

###### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to December 04, 2019

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [138] – High specificity strategy

#	Searches
1	Endometriosis/
2	endometrio*.ti.
3	or/1-2
4	cochrane database of systematic reviews.jn.
5	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
6	meta analysis.pt.
7	or/4-6
8	exp animals/ not humans.sh.
9	7 not 8
10	and/3,9
11	10 and (english or german).lg.
12	../ 11 yr=2014-Current

###### 2. Health Technology Assessment Database

*Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination*

#	Searches
1	MeSH DESCRIPTOR Endometriosis
2	(endometrio*)
3	#1 OR #2
4	(#3) IN HTA FROM 2014 TO 2019

**Suche nach Primärstudien:**

**1. MEDLINE**

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March 23, 2020
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to March 23, 2020
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 23, 2020

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [139] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Endometriosis/
2	endometrio*.ti,ab.
3	1 or 2
4	randomized controlled trial.pt.
5	controlled clinical trial.pt.
6	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
7	drug therapy.fs.
8	or/4-7
9	exp animals/ not humans.sh.
10	8 not 9 [Filter - RCTs MEDLINE Cochrane Highly Sensitive Search Strategy sensitivity-maximizing version - 2008 revision - Ovid format]
11	and/3,10
12	11 not (comment or editorial).pt.
13	12 and (english or german).lg.
14	13 and 20161120:3000.(dt).

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to March 23, 2020
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 23, 2020

#	Searches
1	endometrio*.ti,ab.
2	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.

#	Searches
3	trial.ti.
4	or/2-3
5	and/1,4
6	5 not (comment or editorial).pt.
7	6 and (english or german).lg.
8	7 and 20161120:3000.(dt).

## 2. Embase

*Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2020 March 23

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Wong [138] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	endometriosis/
2	endometrio*.ti,ab.
3	or/1-2
4	(random* or double-blind*).tw.
5	placebo*.mp.
6	or/4-5
7	and/3,6
8	7 not medline.cr.
9	8 not (exp animal/ not exp human/)
10	9 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
11	10 and (english or german).lg.
12	11 and 20161120:3000.(dc).

## 3. The Cochrane Library

*Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 3 of 12, March 2020

#	Searches
#1	MeSH descriptor: [Endometriosis] this term only
#2	endometrio*:ti,ab
#3	#1 OR #2 with Cochrane Library publication date from Nov 2016 to present, in Trials

### A10.1.2 Suche in Studienregistern

#### 1. ClinicalTrials.gov

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

URL: <http://www.clinicaltrials.gov>

Eingabeoberfläche: *Advanced Search*

Suchstrategie
(endometriosis OR endometriotic OR endometrioma) AND pain

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

**Anbieter: World Health Organization**

URL: <http://apps.who.int/trialsearch>

Eingabeoberfläche: *Standard Search*

Suchstrategie
endometriosis AND pain OR endometriotic AND pain OR endometrioma AND pain

### A10.2 Suchstrategien zur ökonomischen Bewertung

#### 1. MEDLINE

**Suchoberfläche: Ovid**

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 30, 2020

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Glanville [140] – Emory University (Grady)

#	Searches
1	Endometriosis/
2	endometrio*.ti,ab.
3	1 or 2
4	(economic\$ or cost\$).ti.



#	Searches
5	cost benefit analysis/
6	treatment outcome/ and ec.fs.
7	or/4-6
8	7 not ((animals/ not humans/) or letter.pt.)
9	3 and 8
10	9 not (comment or editorial).pt.
11	10 and (english or german).lg.

## 2. Embase

### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2020 March 30

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Glanville [140] – Embase G

#	Searches
1	Endometriosis/
2	endometrio*.ti,ab.
3	1 or 2
4	(Cost adj effectiveness).ab.
5	(Cost adj effectiveness).ti.
6	(Life adj years).ab.
7	(Life adj year).ab.
8	Qaly.ab.
9	(Cost or costs).ab. and Controlled Study/
10	(Cost and costs).ab.
11	or/4-10
12	3 and 11
13	12 not medline.cr.
14	13 not (exp animal/ not exp human/)
15	14 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
16	15 and (english or german).lg.

### 3. Health Technology Assessment Database (INAHTA)

***Suchoberfläche: INAHTA***

#	Searches
1	Endometriosis[mh]
2	endometrio*[Title] OR endometrio*[abs]
3	#1 OR #2

### A11 Bewertung der Qualität der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung erfolgte in Anlehnung an AMSTAR.

Tabelle 44: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht von NICE 2017

NICE 2017	Bewertung	Erläuterung
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	Ja	Recherche in bibliografischen Datenbanken sowie Sichtung von Referenzlisten relevanter Publikationen und systematischer Übersichten, Befragung der Projektbeteiligten.
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	Ja	MEDLINE, Embase, Central, CDSR, HTA, PsycINFO, Allied and Complementary Medicine (AMED), Cinahl.
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	Ja	1946 bis 29.11.2016
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	Ja	Ausführliche Suchstrategien im Kapitel A10
Frage 1.–4. mit ja: umfassend; mindestens 1 Frage mit nein: fraglich	Ja	Umfassend, mit Einschränkung auf englischsprachige Publikationen

## A12 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und der Reviewerin

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen und der Reviewerin zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020 bzw. des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 11/2016. Das aktuelle Formblatt ist unter [www.igwig.de](http://www.igwig.de) abrufbar. Die in diesen Formblättern aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dr. Dr. Vitali Gorenoi <sup>1</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
PD Dr. Cordula Schippert <sup>1</sup>	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Dr. Marcel Mertz <sup>1</sup>	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Dr. Hannes Kahrass <sup>1</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Christian Krauth <sup>1</sup>	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Prof. Dr. Susanne Beck <sup>1</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Anja Hagen <sup>1</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

### Reviewerin

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dr. Iris Brandes <sup>2</sup>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja

<sup>1</sup> „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“, Version 11/2016

<sup>2</sup> „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“, Version 03/2020

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller 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 medizinischen Leitlinie oder klinischen 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, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

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 selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, 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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines 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 (z. B. 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 z. B. 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, z. B. 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 (z. B. 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, z. B. 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 „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder 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 eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?