

ThemenCheck Medizin



HTA-Berichtsprotokoll

Fibromatosen an Hand (Morbus Dupuytren) und / oder Fuß (Morbus Ledderhose) Profitieren Betroffene von einer Strahlentherapie?

HTA-Nummer: HT21-01
Version: 1.0
Stand: 29.10.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema

Fibromatosen an Hand (Morbus Dupuytren) und / oder Fuß (Morbus Ledderhose):
Profitieren Betroffene von einer Strahlentherapie?

HTA-Nummer

HT21-01

Beginn der Bearbeitung

14.07.2021

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
Internet: www.iqwig.de

Autorinnen und Autoren

- Dr. Dr. Vitali Gorenoi, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- Frank Bruns, Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie der Medizinischen Hochschule Hannover
- Dr. Marcel Mertz, Institut für Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
- Dr. Hannes Kahrass, Institut für Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Christian Krauth, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- Frau Antje Kula, 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

Schlagwörter: Dupuytren-Kontraktur, Fibromatose – Plantare, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

Keywords: Dupuytren Contracture, Fibromatosis – Plantar, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Hintergrund.....	8
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag	8
1.2 Medizinischer Hintergrund	8
1.2.1 Krankheitsbild des Morbus Dupuytren und des Morbus Ledderhose	8
1.2.2 Therapie des Morbus Dupuytren und des Morbus Ledderhose	11
1.3 Versorgungssituation.....	12
1.3.1 Regulatorischer Status für den Einsatz der Strahlentherapie	12
1.3.2 Inanspruchnahme der Strahlentherapie	13
1.3.3 Voraussetzungen für den Einsatz der Strahlentherapie	13
1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden	13
2 Fragestellungen	15
3 Projektverlauf.....	16
4 Methoden	17
4.1 Nutzenbewertung.....	17
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	17
4.1.1.1 Population.....	17
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	17
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	17
4.1.1.4 Studientypen.....	18
4.1.1.5 Studiendauer	18
4.1.1.6 Publikationssprache.....	18
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	18
4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	19
4.1.2 Informationsbeschaffung	19
4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	19
4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	20
4.1.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	21
4.1.3 Informationsbewertung und -synthese.....	21
4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien	21

4.1.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	22
4.1.3.3	Metaanalysen	23
4.1.3.4	Sensitivitätsanalysen	24
4.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	24
4.1.3.6	Aussagen zur Beleglage	25
4.2	Gesundheitsökonomische Bewertung	26
4.2.1	Interventionskosten	26
4.2.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen	27
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht.....	27
4.2.2.1.1	Studientypen	27
4.2.2.1.2	Publikationssprache	27
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug.....	27
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien	27
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	27
4.2.2.2.1	Selektion relevanter Publikationen.....	28
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	28
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese	28
4.3	Ethische Aspekte	29
4.3.1	Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung ethischer Aspekte.....	29
4.3.2	Informationsbeschaffung	30
4.3.3	Informationsaufbereitung	30
4.4	Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte	31
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen	31
4.4.2	Informationsbeschaffung	31
4.4.3	Informationsaufbereitung	32
4.5	Domänenübergreifende Zusammenführung	33
5	Literatur	34

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Stadieneinteilung des Morbus Dupuytren	10
Tabelle 2: Klassifikation des Morbus Ledderhose.....	10
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	19
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	26
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BIA	Budget-Impact-Analysis (Ausgaben-Einfluss-Analyse)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Gy	Maßeinheit der durch ionisierende Strahlung verursachten Energiedosis
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICD	The International Classification of Diseases (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
ITT	Intention to Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for Health and Care
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag

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

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

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und -vertretern 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 z. B. über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der HTA-Bericht über die Website des ThemenCheck Medizin (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 Informationen zum medizinischen Hintergrund wurden primär aus der fachgruppenspezifischen evidenzbasierten S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) „Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen“ zusammengefasst [1]. Zusätzliche Informationen wurden entsprechend gekennzeichnet.

1.2.1 Krankheitsbild des Morbus Dupuytren und des Morbus Ledderhose

Morbus Dupuytren und Morbus Ledderhose gehören zu den gutartigen Fibromatosen. Es handelt sich um eine hyperproliferative (mit starker Zellvermehrung verbundene) Erkrankung des Bindegewebes und des subkutanen Fettgewebes ausgehend von der Aponeurose (Sehnenplatte) der Handfläche bzw. der Fußsohle. Bei einer Fibromatose an der Hand wird

auch von einem Morbus Dupuytren (ICD-10: M72.0 [2]), bei einer Fibromatose am Fuß von einem Morbus Ledderhose (ICD-10: M72.2 [2]) gesprochen.

Beim Morbus Dupuytren erfolgt eine Verhärtung des Bindegewebes in der Hohlhand mit Ausdehnung auf Fingerbereiche, beim Morbus Ledderhose tritt eine Ausdehnung auf den Vorfuß und Zehenbereich nur gelegentlich auf. Es kommt dann zur Ausbildung von Knoten und Strängen. Zu Beginn sind die Knoten weich, elastisch und meist schmerzfrei, im weiteren Verlauf werden sie größer, härter sowie schmerzhaft. Beim weiteren Wachstum können sich Konglomerat-Knoten bilden. Im Endstadium besteht eine mehr oder weniger vollständige (Beuge-)Kontraktur (Gelenke können nicht mehr gestreckt werden) der beteiligten Finger mit entsprechender Funktionseinschränkung der Hand (beispielsweise beim Greifen). Die Knoten bei Morbus Ledderhose können deutlich größer werden als die Knoten an der Handfläche.

Morbus Dupuytren manifestiert sich bevorzugt im Bereich des 4. und 5. Strahls der Hand, Morbus Ledderhose meistens an der Innenseite der Füße (Großzeh bis Mittelzeh) bzw. an der Fußsohle. Beim Morbus Dupuytren zeigt sich im Langzeitverlauf eine Beugekontraktur der Hand ggf. mit Verschiebung der Fingergelenke [3]) und entsprechenden Funktionseinschränkungen. Beim Morbus Ledderhose hingegen ist eine Kontraktur der Zehen nur selten, dafür treten aber häufig Schmerzen beim Gehen mit entsprechender Gangstörung auf.

Der Morbus Dupuytren entwickelt sich im Laufe des Lebens oft an beiden Händen. Bei ca. 10-15 % aller Betroffenen tritt auch der Morbus Ledderhose auf, während bei primären Vorliegen des Morbus Ledderhose in 25-30 % aller Patientinnen und Patienten auch ein Morbus Dupuytren vorliegt. Die Prävalenz des Morbus Dupuytren in westlichen Industriestaaten liegt bei 1 bis 3 %; in einzelnen Regionen beträgt sie bis zu 17 %, der Morbus Ledderhose tritt seltener auf.

Die Ursache der Erkrankung ist noch nicht eindeutig geklärt und wird kontrovers beurteilt. Es besteht ein erhöhtes Krankheitsrisiko bei Männern, im erhöhten Lebensalter (ab dem 40. Lebensjahr), bei positiver Familienanamnese, Alkohol- und Nikotinmissbrauch, Lebererkrankungen (insbesondere Zirrhose), Diabetes mellitus, beim Vorliegen einer Epilepsie bzw. bei der Einnahme antiepileptischer Medikamente sowie beim Auftreten von anderen Fibromatosen.

Die Fibromatosen an Hand und/oder Fuß können über Jahre stabil bleiben oder langsam fortschreiten (innerhalb von 5 Jahren bei etwa 50 % der Betroffenen). Zur Spontanremission (vorübergehende oder dauernde Abschwächung der Symptome ohne Behandlung) kommt es aber nur in seltenen Fällen. Der klinische Verlauf hängt von verschiedenen individuellen Faktoren ab. So kann eine spontane Remission durch Phasen von Progress und Stagnation abgelöst werden. Es kann auch innerhalb kurzer Zeit zum schnellen und beidseitigen

Voranschreiten der Fibromatose kommen, wobei eine „aggressive“ Variante selten ist und eher bei jüngeren Menschen vorkommt [3].

Histopathologisch werden bei der Fibromatosenentwicklung nach Luck 3 Krankheitsphasen hinsichtlich der Fibroblastenaktivität voneinander abgegrenzt: Proliferations- (Vermehrungs-), Involutions- (Rückbildungs-) und Residual- (Restzustand-) -phasen. Die klinische Ausprägung des Morbus Dupuytren's kann nach Stadien eingeteilt werden (Tubiana et al. 1997 [4], siehe Tabelle 1). Diese Einteilung orientiert sich unter anderem an der Stärke des Streckdefizits der jeweiligen Gelenke und wird eher von Strahlentherapeutinnen und Strahlentherapeuten verwendet. Für die Handchirurginnen und Handchirurgen sind dagegen funktionelle Defizite ab 30 % für die Indikationsstellung zur Operation relevant.

Tabelle 1: Klinische Stadieneinteilung des Morbus Dupuytren

Grad 0:	Keine (sichtbaren) Veränderungen, ggf. nur Frühsymptome
Grad N:	Knoten ohne Beugekontraktur
Grad N/I:	Beugekontraktur von 1° bis 10° mit Nachweis von Knoten
Grad I:	Beugekontraktur 11° bis 45° mit Nachweis von Knoten
Grad II:	Beugekontraktur 46° bis 90° mit Nachweis von Knoten
Grad III:	Beugekontraktur 91° bis 135° mit Nachweis von Knoten
Grad IV:	Beugekontraktur >135° mit Nachweis von Knoten
Nach Deutscher Gesellschaft für Radioonkologie 2018 [1]	

Die Einteilung des Morbus Ledderhose (Sammarco and Mangnoe 2000 [5]) dient eher zur Beurteilung der Indikation zum chirurgischen Eingriff und entspricht weniger der Krankheitsentwicklung (Tabelle 2). Es werden dabei objektivierbare und gut sichtbare bzw. palpable Merkmale verwendet.

Tabelle 2: Klassifikation des Morbus Ledderhose

Grad 1:	Fokale (isolierte) Erkrankung (= 1 Knoten) beschränkt auf eine kleine Fläche der Fußfaszie. Keine Haftung an Haut, kein tiefes Eindringen in die Muskulatur.
Grad 2:	Multifokale Erkrankung (= multiple Knoten) mit oder ohne Ausbreitung (distal oder proximal). Keine Haftung an Haut, kein tiefes Eindringen in die Muskulatur.
Grad 3:	Multifokale Erkrankung (= multiple Knoten) mit Ausbreitung nach distal oder proximal. Entweder Haftung an Haut oder tiefes Eindringen in die Muskulatur.
Grad 4:	Multifokale Erkrankung (= multiple Knoten) mit Ausbreitung nach distal oder proximal. Sowohl Haftung an Haut als auch tiefes Eindringen in die Muskulatur.
Nach Deutscher Gesellschaft für Radioonkologie 2018 [1]	

1.2.2 Therapie des Morbus Dupuytren und des Morbus Ledderhose

Derzeit steht keine kurative (heilende) Therapie des Morbus Dupuytren und des Morbus Ledderhose zur Verfügung. Die angewendeten Therapien zielen darauf ab, das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, Schmerzen zu lindern und Funktionsdefizite zu mindern [3].

In der Frühphase des Morbus Dupuytren und des Morbus Ledderhose wird zur Vorbeugung der Progression die Verminderung von Risikofaktoren, die Umstellung von Medikamenten und ggf. die Einnahme von Vitamin E oder anderen Medikamenten praktiziert. Für systemische und lokale medikamentöse Therapien konnte bislang langfristig kein Nutzen nachgewiesen werden. Bei dem Morbus Ledderhose werden außerdem bereits im Frühstadium spezielle Einlagen für die Schuhe zur Schmerzreduktion beim Gehen verwendet (ggf. mit Lochkissen zur Entlastung bestimmter Zonen). Ansonsten erfolgt üblicherweise eine abwartende (sogenannte „Wait and See“-)Strategie.

In fortgeschrittenen Phasen werden bei Einschränkungen der Handfunktion operative Behandlungsverfahren verwendet, um funktionelle Defizite zu beheben. Als Indikation für operative Verfahren sind funktionelle Störungen im Alltag und ein Streckdefizit ab 30°-45° angesehen. Es werden minimal invasive Durchtrennung der Stränge (Nadelfasziotomie) und offene operative partielle oder gesamte Entfernung von erkrankten Fasziabändern (Fasziektomie) mit oder ohne Entfernung der darüber liegenden Haut angewandt [3].

Insgesamt wird aber bei Operationen mit einer Komplikationsrate von ca. 15-20 % (vorrangig Wundheilungsstörungen) gerechnet [6]. Bei 30-50 % der Fälle kommt es außerdem zu einer erneuten Progression bzw. einem Rezidiv des Morbus Dupuytren inner- oder außerhalb des Operationsgebietes. Beim Morbus Ledderhose kommt es nach einer Operation bei über 50 % zu Rückfällen, die zum Teil ausgeprägter sind als die ursprüngliche Manifestation. Oft können Einbußen der Lebensqualität durch das Erfordernis von Gehhilfen oder Verzicht auf das Autofahren auftreten.

Zu den nichtoperativen Verfahren der Behandlung des Morbus Dupuytren im fortgeschrittenen Stadium gehört die Injektion eines Bindegewebs-spezifischen Enzyms, der Kollagenase. Die Kollagenase wurde zur Behandlung von Morbus Dupuytren im Jahr 2011 zugelassen und wird in den Fibromatosestrang injiziert, um diesen teilweise aufzulösen. Nach ca. 24 Stunden wird versucht, den betroffenen Strang manuell und mechanisch aufzubrechen bzw. zu zerreißen. Diese Methode wird als mögliche Alternative zur Handoperation gesehen, allerdings wurde ein Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Nutzenbewertung des GBA im Jahr 2012 [7] als nicht belegt eingestuft. Die Behandlungskosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen nicht regelhaft erstattet. Der Vertrieb des Medikaments in Deutschland wurde vom Hersteller im Mai 2012 eingestellt [8].

Beim Morbus Ledderhose werden außerdem N-Acetyl-L-Cystein, Steroid-Injektionen mit Triamcinolon, Kryotherapie, Stoßwellentherapie und Lasertherapie angewendet.

Im Frühstadium des Morbus Dupuytren und des Morbus Ledderhose, vor allem in der Proliferationsphase, wird zur Behandlung auch eine lokale Strahlentherapie eingesetzt (Gewebe in dieser Phase gelten als besonders empfindlich für die Bestrahlung). Die Strahlentherapie schließt dabei eine mögliche spätere Operation nicht aus [9]. Bei der Bestrahlung der betroffenen Bereiche an den Handflächen oder Fußsohlen werden weiche Röntgenstrahlen oder Elektronen verwendet. Es sind verschiedene Dosiskonzepte gebräuchlich, meistens erfolgt die fraktionierte Bestrahlung mit Einzeldosen von 2 bis 4 Gy und einer Gesamtdosis zwischen 20 und 40 Gy.

Aufgrund des langfristigen Krankheitsverlaufs wird von der DEGRO empfohlen, eine systematische Dokumentation der Fälle mit Fotoaufnahmen des Befallsmusters in Relation zu den gewählten Bestrahlungsfeldern für spätere Zuordnung möglicher Reaktionen und Rezidive durchzuführen. Die tastbaren Knoten und Stränge werden meistens mit einem Farbstift direkt auf der Haut gekennzeichnet. Die Radiotherapieareale werden entsprechend der Ausbreitung der Fibromatose unter Einbeziehung eines ausreichenden Sicherheitssaumes bestimmt. Die nicht betroffenen Areale können mit Bleigummi oder Bleiabsorber abgedeckt werden.

Als mögliche Komplikationen der Strahlentherapie können u. a. eine Strahlendermatitis mit Rötungen der Haut, leichte Veränderungen der Haut und des Unterhautfettgewebes sowie Hauttrockenheit auftreten. Chronische Spätschäden der Strahlentherapie sind dosisabhängig sehr selten aber bis hin zur Tumorauslösung theoretisch möglich [10].

1.3 Versorgungssituation

1.3.1 Regulatorischer Status für den Einsatz der Strahlentherapie

Die Rahmenbedingungen für den Einsatz der Strahlentherapie werden durch das Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzgesetz - StrlSchG), die Verordnung zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV) und die Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ reguliert.

Die Bestrahlung des Morbus Dupuytren und Morbus Ledderhose erfolgt entweder an einem Orthovoltgerät mit Photonen ausreichend hoher Energie (mindestens 100 kV) oder aber an einem herkömmlichen Linearbeschleuniger mit Elektronen geeigneter Energie (4 bis 6 MV). Mindestens eines der genannten Geräte findet sich in Deutschland üblicherweise an den Strahlentherapie-Standorten, sodass eine gute Verfügbarkeit dieses Therapieverfahrens vorliegt.

Der Einsatz der Strahlentherapie zur Behandlung von Morbus Dupuytren und Morbus Ledderhose wird von den gesetzlichen Krankenkassen grundsätzlich übernommen.

1.3.2 Inanspruchnahme der Strahlentherapie

In Deutschland werden jährlich fast 50.000 Patientinnen und Patienten wegen „gutartiger“ oder „nicht-maligner“ Erkrankungen bzw. „funktioneller Störungen“ mit Hilfe der Strahlentherapie behandelt. Insgesamt gibt es in Deutschland über 300 Einrichtungen, die eine Strahlentherapie bei „gutartigen“ oder „nicht-malignen“ Erkrankungen anbieten. Die nicht-malignen Indikationen für eine Strahlentherapie machen in den akademischen, öffentlichen und privaten Strahlentherapie-Einrichtungen etwa 10 bis 30 % aller behandelten Patienten aus. Die Gesamtanzahl der mit Radiotherapie behandelten Betroffenen mit hyperproliferativen Erkrankungen in Deutschland betrug 972 in 1999 und bereits 1252 in 2004, der Anstieg betrug 28 % [11]. Für die Diagnosen Morbus Dupuytren und Morbus Ledderhose (M72.0 und M72.2) ergab die Subgruppenanalyse der „Arbeitsgemeinschaft Versorgungsforschung“ der DEGRO aus dem Bericht des Bundesamtes für Strahlenschutz [12], dass sich 2014 bis zu 9736 und 2017 bis zu 14426 Patientinnen bzw. Patienten jährlich strahlentherapeutisch vorgestellt hatten; 2014 und 2017 erhielten geschätzt jährlich bis zu 5977 bzw. 7473 Patienten bzw. Patientinnen eine Strahlentherapie (zusammengerechnet aus Quartalsdaten ohne Berücksichtigung quartalsüberschreitender Therapien; persönliche Mitteilung der DEGRO am 25.09.2021).

1.3.3 Voraussetzungen für den Einsatz der Strahlentherapie

Für den Einsatz der Strahlentherapie benötigen die Behandelnden die Facharztbezeichnung „Fachärztin oder Facharzt für Strahlentherapie“ sowie einen erforderlichen Fachkundenachweis nach § 47 StrlSchV. Besitzen Ärztinnen und Ärzte diese Facharztbezeichnung nicht, müssen sie neben dem Fachkundenachweis ihre jeweilige fachliche Befähigung durch ein Kolloquium sowie ausreichende Zeugnisse belegen.

Die Anforderungen an die Bestrahlungs- und Hilfsgeräte richten sich nach der StrlSchV, der Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ und den auf Grundlage der StrlSchV erlassenen Richtlinien und Vorschriften der zuständigen Behörden. Zum Erhalt der Abrechnungsgenehmigung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung muss eine Genehmigung nach § 12 Abs. 1 Nr. 1 bzw. Nr. 3 StrlSchG und ein Prüfbericht zur Sachverständigenprüfung nach § 88 StrlSchV vorliegen [13].

1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden

Der HTA-Bericht geht auf den Vorschlag einer Themenvorschlagenden zurück. Die Themenvorschlagende stellt die Frage, welche therapeutischen Alternativen es bei Fibromatosen an Hand und Fuß gibt und zu welchem Zeitpunkt diese am besten eingesetzt

werden. Ihr besonderes Interesse gilt dabei der Strahlentherapie bei diesen Fibromatosen. Aus diesem Vorschlag wurde die Fragestellung für diesen HTA-Bericht entwickelt.

2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Strahlentherapie im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Einsatz der Strahlentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Dupuytren oder Morbus Ledderhose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) und die Bewertung der Kosteneffektivität einer Behandlung mit Strahlentherapie im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Einsatz der Strahlentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Dupuytren oder Morbus Ledderhose sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind.

3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2018 bis Juli 2019 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema „Fibromatosen an Hand (Morbus Dupuytren) und/oder Fuß (Morbus Ledderhose): Profitieren Betroffene von einer Strahlentherapie?“ für die Erstellung eines HTA-Berichts ausgewählt.

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

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

Die beauftragten externen Sachverständigen konsultieren Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte, relevanter Subgruppen sowie relevanter ethischer, rechtlicher, sozialer und organisatorischer Aspekte.

Auf Basis des vorliegenden HTA-Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen unter Anwendung der Methodik des IQWiG einen vorläufigen HTA-Bericht. Vor der Veröffentlichung wird ein Review des vorläufigen HTA-Berichts durch eine nicht projektbeteiligte Person durchgeführt. Der vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den HTA-Bericht. Der HTA-Bericht der externen Sachverständigen wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht mit dem 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 ThemenCheck Medizin veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht veröffentlicht.

4 Methoden

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [14] erstellt.

4.1 Nutzenbewertung

4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1.1 Population

In den HTA-Bericht werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit Morbus Dupuytren oder Morbus Ledderhose aufgenommen.

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung mit einer Strahlentherapie (jeglicher Art) dar.

Als Vergleichsintervention gilt ein Vorgehen ohne Einsatz der Strahlentherapie:

- keine Behandlung bzw. aktives Abwarten („Wait and See“-Strategie),
- Simulation einer Strahlentherapie
- Einsatz anderer Therapieverfahren (z. B. Operation, Stoßwellentherapie).

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

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität, wie
 - Schmerzen
 - Funktionseinschränkungen
- Veränderung des Krankheitsstadiums (z. B. Progression, Remission)
- Notwendigkeit einer Operation
- unerwünschte Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Mortalität

Ergänzend werden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Behandlung betrachtet. Die

Patientenzufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben.

4.1.1.4 Studientypen

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

Für den zu erstellenden Bericht werden in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Nutzenbewertung einfließen.

Falls keine RCTs in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorliegen, werden schrittweise auch Studien einer niedrigeren Evidenzstufe eingeschlossen:

- 1) RCTs,
- 2) quasirandomisierte kontrollierte Studien,
- 3) prospektive vergleichende Kohortenstudien.

Dabei erfolgt der Einschluss von nicht-randomisierten vergleichenden Studien zur Ableitung des Nutzens ausschließlich bei adäquater Confounderkontrolle. Eine adäquate Confounderkontrolle liegt vor, wenn das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Hierfür müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika aller verglichenen Gruppen verfügbar sein, um den Einfluss wichtiger Confounder abschätzen zu können. Erforderlich sind hierfür Daten mindestens zu folgenden Confoundern: Alter, Geschlecht und Krankheitsstadium.

4.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 3 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	Patientinnen und Patienten mit Morbus Dupuytren oder Morbus Ledderhose (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: Behandlung mit Strahlentherapie jeglicher Art (siehe auch Abschnitt 0)
EN3	Vergleichsintervention: Vorgehen ohne Einsatz der Strahlentherapie (siehe auch Abschnitt 0)
EN4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 0 formuliert
EN5	Studientyp: RCTs und ggf. schrittweise andere vergleichende Interventionsstudien niedrigerer Evidenzstufe bis prospektive vergleichende Kohortenstudien (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN6	Studiendauer: keine Einschränkung
EN7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN8	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [15] oder TREND- [16] –Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs; RCT: Randomized Controlled Trial</p>	

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

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

4.1.2 Informationsbeschaffung

4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database

of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche wurde auf das Publikationsdatum ab 2016 eingeschränkt. Die Suche fand am 20.07.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.

Die Selektion erfolgt durch 1 Person und wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann. Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Übersicht identifiziert werden, werden die zugrundeliegenden Studien bzw. Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, welche systematische(n) Übersicht(en) für die Bewertung herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des HTA-Berichtsprotokolls anhand der darin festgelegten Kriterien.

4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.1.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

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

- Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Ggf. Autorinnen- und Autorenanfragen

4.1.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

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 3) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

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

- Studienregister

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

4.1.3 Informationsbewertung und -synthese

4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien

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

Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Je Endpunkt wird vorzugsweise der späteste Messzeitpunkt dargestellt.

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 in den Abschnitten 4.1.3.3 bis 4.1.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

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

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

4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin bzw. des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische 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.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

4.1.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [17] 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 [18]. 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 ggf. 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, so wird wie folgt verfahren: Da das bevorzugte Verfahren von Knapp und Hartung im Fall von sehr wenigen (< 5) Studien extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefern kann, wird die Schätzung nach diesem Verfahren im Fall von 2 Studien im Regelfall nicht dargestellt. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall des Knapp-Hartung-Verfahrens schmaler ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Ist dies der Fall, wird die Schätzung von Knapp und Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens von Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) zu breit ist, z. B. wenn die Vereinigung der

95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies nicht der Fall, wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht herangezogen (regelmäßig im Fall von 2 Studien bzw. bei zu breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird geprüft, ob das Verfahren von DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian und Laird nicht statistisch signifikant, wird auf die qualitative Zusammenfassung verzichtet, da in diesem Fall auch ein korrektes Verfahren keinen statistisch signifikanten Effekt ergeben kann.

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

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [19] angewendet werden.

4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die bspw. 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 eingestuftes Ergebnis kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

4.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen

Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Krankheitsstadium,
- Bestrahlungsregime.

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

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

4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage

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

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 4 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 4: 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 ^a		
			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.						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen. Dies kann zu Einschränkungen der Nutzensaussage führen.

4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

4.2.1 Interventionskosten

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

4.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

4.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [20], 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 Prüfintervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen.

4.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

4.2.2.1.3 Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug

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

4.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 3 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

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

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

4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

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

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - HTA Database

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Ggf. Autorinnen- und Autorenanfragen

4.2.2.2.1 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

4.2.2.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

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

Bewertung der Berichtsqualität

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS-Statement) [21].

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 [22].

4.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese

Die ökonomische Bewertung betrachtet zum einen die Kosten, die mit der Technologie und der Vergleichsintervention verbunden sind (Interventionskosten). Zum anderen werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen. Ergänzend können auch vergleichende gesundheitsökonomische Studien mit Aussagen zu den Kosten der Prüfindervention und Vergleichsintervention betrachtet werden.

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

4.3 Ethische Aspekte

4.3.1 Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung ethischer Aspekte

Die Bearbeitung der ethischen Domäne zielt darauf ab, die Frage zu beantworten, wie Strahlentherapie bei Fibromatosen vor dem Hintergrund der Informationen aller Domänen des HTA-Berichts (Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie sowie soziale, organisatorische und rechtliche Aspekte) ethisch zu bewerten ist. Dazu werden zunächst ethische Aspekte identifiziert, vor deren Hintergrund die vorläufigen Ergebnisse aller Domänen bewertet werden. Die Grundlage der Bearbeitung der ethischen Aspekte bildet der Prinzipienansatz des Public Health Ethik-Rahmengerüsts von Strech und Marckmann (2010) [23]; bei Bedarf werden weitere Prinzipien, z. B. anhand des Hofmannschen Fragenkatalogs [24] oder anderer ethischer Ansätze, ergänzt. Zusätzlich werden mögliche Folgen durch Änderung der Technologieanwendung bei den Betroffenen nach der Dissemination des HTA-Berichts reflektiert. Zusätzlich werden mögliche relevante Folgen des HTA-Berichts reflektiert, die sich durch eine Dissemination der Ergebnisse und die dadurch möglicherweise geförderte oder gehemmte Verbreitung der Gesundheitstechnologie bei den untersuchten Indikationen ergeben könnten.

Anhand von recherchierter Fachliteratur und eigener theoretischer Reflexion werden Spezifizierungen der Prinzipien (= *ethische Aspekte*) herausgearbeitet, die für die Planung (inkl. Informierung), Anwendung und Evaluation einer Strahlentherapie bei Fibromatosen bedeutsam sind. Die Spezifizierungen bzw. Aspekte ermöglichen es, die empirischen Ergebnisse (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Soziales, Organisatorisches) und die hermeneutischen Ergebnisse (tlw. Soziales, tlw. Organisatorisches, Recht) ethisch einzuordnen und so die Intervention zu bewerten. Für ethische Aspekte, die von keiner anderen Domäne direkt (v. a. empirisch) adressiert werden, werden innerhalb der Ethik-Domäne auch eigenständig Ergebnisse erarbeitet (wiederum auf Basis von Fachliteratur oder theoretischer Reflexion); für die möglichen Folgen des HTA-Berichts selbst wird v. a. auf theoretische Reflexion zurückgegriffen.

4.3.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Fachliteratur für die Spezifizierungen bzw. für die ethischen Aspekte werden durch zwei Strategien gewonnen: 1) orientierende Literaturrecherche zu ethischen Aspekten der Strahlentherapie allgemein, und 2) orientierende Literaturrecherche zu ethischen Aspekten bei der Behandlung von Fibromatosen. Für beide Strategien werden die folgenden Datenbanken verwendet: PubMed/MEDLINE, PhilPapers und BELIT.

Weitere Informationsquellen

Die im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführten Treffen mit Betroffenen (Festlegung patientenrelevanter Endpunkte) werden im Hinblick auf weitere ethische Aspekte (im Sinne von Spezifizierungen der Prinzipien) sowie auf (empirische) Informationen zu spezifischen Aspekten ausgewertet. Für die Erarbeitung ethischer Aspekte auf Grundlage einer theoriebasierten Reflexion durch die Berichtsaufsteller wird ausschließlich der oben erwähnte Prinzipienansatz verwendet.

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

4.3.3 Informationsaufbereitung

Informationsextraktion/Sammlung ethischer Aspekte

Die ethischen Aspekte werden in einer Tabelle extrahiert, in der sie als Spezifizierungen der Prinzipien des (u. U. erweiterten) Public Health Ethik-Rahmengerüsts ausgewiesen werden [23,24]. Ebenso wird die Informationsquelle (Literaturrecherche, Interview-Transkripte, theoretische Reflexion) festgehalten. Das Vorgehen wird durch eine zweite Person qualitätsgesichert.

Ethische Bewertung

Die Informationen der anderen Domänen sowie die spezifisch gesuchten Informationen für die Ethik-Domäne werden anhand der ethischen Aspekte eingeordnet, um so eine ethische Bewertung der Strahlentherapie bei Fibromatosen vornehmen zu können.

Informationsdarstellung

In tabellarischer Form dargestellt werden sollen a) die verwendeten Prinzipien, b) die ethischen Aspekte (Spezifizierungen der Prinzipien), c) die jeweils verwendete Informationsquelle und d) die ethische Bewertung der Strahlentherapie bei Fibromatosen gemäß den jeweiligen ethischen Aspekten.

4.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

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

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

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

4.4.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

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

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- nationale und regionale Register
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertreterinnen und -vertretern

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

Weitere Informationsquellen

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

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

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

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

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [25].

4.4.3 Informationsaufbereitung

Datenextraktion

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

Soziale Aspekte

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

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygamba 2016 [26] vorgeschlagenem umfassenden konzeptionellen Rahmen.

Rechtliche Aspekte

Rechtliche Aspekte im HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- bzw. 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 [27] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

Organisatorische Aspekte

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

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [28] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden.

4.5 Domänenübergreifende Zusammenführung

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

Für die Zusammenführung der Ergebnisse der Domänen des HTA-Berichts wird ggf. ein logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA erstellt [29].

5 Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie. Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen. Fachgruppenspezifische evidenzbasierte S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO). Version 2.0 [online]. [Zugriff: 20.05.2021]. URL: <https://www.degro.org/wp-content/uploads/2018/11/S2-Leitlinie-Strahlentherapie-gutartiger-Erkrankungen-update-2018-Endversion.pdf>.
2. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision, German Modification Version [online]. [Zugriff: 21.07.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/>.
3. Piefel K, Schneider T, MH. S. Strahlentherapie bei Fibromatosen. Ergebnisse bei Morbus Dupuytren und Morbus Ledderhose. Trauma und Berufskrankheit, 2016; 18: S246-S253.
4. Tubiana R, Michon J, Thomine J. Evaluation chiffre des deformations dans la maladie de Dupuytren. In: Keilholz L, Seegenschmiedt M, Born A, Sauer Re (Ed). Radiotherapie im frühen Stadium des Morbus Dupuytren. Indikation und Langzeitergebnisse. 1997. S. 27-35. (Band 173).
5. Sammarco G, Mangone P. Classification and treatment of plantar fibromatosis. Foot Ankle Int 2000; 21: 563-569.
6. Denkler K. Surgical Complications Associated with Fasciectomy for Dupuytren's Disease: A 20-Year Review of the English Literature". Eplasty 2010; 10: 116-133.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Mikrobielle Collagenase aus Clostridium histolyticum [online]. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1950/2012-04-19_AM-RL-XII_Collagenase_ZD.pdf.
8. Aerztezeitung. Arzneimittelpolitik: Pfizer hat Vertrieb von Xiapex eingestellt [online]. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: <https://www.aerztezeitung.de/Politik/Pfizer-hat-Vertrieb-von-Xiapex-eingestellt-280387.html?bPrint=true>.
9. EB. Frühe Strahlentherapie bei Morbus Dupuytren. Dtsch Arztebl 2010; 107(34-35): A-1602 / B-1426 / C-1406.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedures programme: Interventional procedure overview of radiation therapy for early Dupuytren's disease. IP 780/2 [IPG573] [online]. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg573/documents/overview-2>.

11. Seegenschmiedt M, Micke O, Muecke R. Radiotherapy for non-malignant disorders: state of the art and update of the evidence-based practice guidelines. Br J Radiol 2015; 88: 20150080.
12. Popp W., Sickinger C., Schaller-Steiner J., Willich N. Erfassung der Häufigkeit von Strahlentherapien in Deutschland – Vorhaben 3618S42434. In: Bundesamtes für Strahlenschutz (Ed). Ressortforschungsberichte zum Strahlenschutz. Salzgitter: 2020.
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Vereinbarung von Qualifikationsvoraussetzungen gemäß § 135 Abs. 2 SGB V zur Durchführung von Untersuchungen in der diagnostischen Radiologie und Nuklearmedizin und von Strahlentherapie (Vereinbarung zur Strahlendiagnostik und -therapie). 2020.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
15. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.
16. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366.
17. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Methods for Meta-Analysis in Medical Research. Chichester: Wiley; 2000.
18. 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; (10 Suppl 1): 25-27.
19. 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.
20. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Oxford: Oxford University Press; 2015.
21. 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.
22. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary [online]. 10.2011 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf.

23. Strech D, Marckmann G. Public Health Ethik. Berlin/Münster: Lit-Verlag; 2010.
24. 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.
25. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 01.02.2016 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
26. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB, Pfadenhauer L, Van der Wilt G, Gerhardus A. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
27. 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: 23.12.2020]. URL: https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
28. 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.
29. Wahlster P, Brereton L, Burns J, Hofmann B, Mozygemba K, Oortwijn W et al. Guidance on the integrated assessment of complex health technologies – The INTEGRATE-HTA Model [online]. [Zugriff: 27.01.2021]. URL: <https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/02/Guidance-on-the-integrated-assessment-of-complex-health-technologies-the-INTEGRATE-HTA-model.pdf>.
30. Wong SS, 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.

Anhang A – Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 19, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [30] – High specificity strategy

#	Searches
1	dupuytren contracture/ or fibromatosis, plantar/
2	(fibromatos* or dupuytren* or ledderhose*).ti,ab.
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	7 not (exp animals/ not humans.sh.)
9	and/3,8
10	9 and (english or german).lg.
11	..l/ 10 yr=2016-Current

2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Dupuytren Contracture"[mh]
2	"Fibromatosis, Plantar"[mh]
3	fibromatos* OR dupuytren* OR ledderhose*
4	#3 OR #2 OR #1
5	(fibromatos* OR dupuytren* OR ledderhose*) OR ("Fibromatosis, Plantar"[mh]) OR ("Dupuytren Contracture"[mh])
6	((fibromatos* OR dupuytren* OR ledderhose*) OR ("Fibromatosis, Plantar"[mh]) OR ("Dupuytren Contracture"[mh])) FROM 2016 TO 2021