

ThemenCheck Medizin



Vorläufiger HTA-Bericht

Fibromatosen an Hand (Morbus Dupuytren) und / oder Fuß (Morbus Ledderhose)

Profitieren Betroffene von einer Strahlentherapie?

HTA-Nummer: HT21-01
Version: 1.0
Stand: 04.01.2023

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

- Vitali Gorenoi, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- Frank Bruns, Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie der Medizinischen Hochschule Hannover
- Marcel Mertz, Institut für Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
- Hannes Kahrass, Institut für Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
- Christian Krauth, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- Antje Kula, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- Susanne Beck, Lehrstuhl für Strafrecht, Strafprozessrecht, Strafrechtsvergleichung und Rechtsphilosophie an der juristischen Fakultät der Leibniz Universität Hannover
- Anja Hagen, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule

Inhaltliches Review

- Ricarda Brender, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichtserstellung wurden 2 Betroffene konsultiert.

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

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

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

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – 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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 bzw. des externen Reviewers zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A10 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Dieser vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Ggf. wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des HTA-Berichts führen.

HTA-Kernaussagen

Fragestellungen des HTA-Berichts

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.

Schlussfolgerung des HTA-Berichts

Viele Betroffene im Frühstadium des Morbus Dupuytren und des Morbus Ledderhose erleben eine fortlaufende Verschlechterung des Krankheitsbildes innerhalb von 5 Jahren. Die Bestrahlungstherapie mittels Orthovoltgerät oder Linearbeschleuniger wird vor allem mit dem Ziel des Aufhaltens dieser Krankheitsverschlechterung eingesetzt (Gewebe in der Wachstumsphase gelten als besonders empfindlich für die Bestrahlung). Die Evidenzlage ist insgesamt schlecht. Es gibt nur begrenzte Daten im Zusammenhang mit der Strahlentherapie-Behandlung bei Morbus Dupuytren. Das gilt für alle in diesem HTA-Bericht bearbeiteten Domänen. Entsprechend dieser Informationslage beschränken sich die Aussagen des Berichts ausschließlich auf Morbus Dupuytren und nicht auf Morbus Lederhose.

Aus den Ergebnissen der einzigen publizierten prospektiven vergleichenden Studie zum Vergleich Strahlentherapie versus abwartende Strategie ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Strahlentherapie bei Betroffenen mit Morbus Dupuytren im Stadium N. Durch den Einsatz der Strahlentherapie kann möglicherweise im mittelfristigem Follow-up nach ca. 10 Jahren der Anteil der Betroffenen mit Verschlechterung der Morbidität (Miteinbeziehung der Finger, Streckdefizit der Finger), mit Verschlechterung des Krankheitsstadiums, mit notwendigen Interventionen (Operationen oder Strahlentherapie) sowie mit Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität reduziert werden. Der ermittelte Anhaltspunkt für den Nutzen bezieht sich nicht auf Betroffene mit Morbus Dupuytren in fortgeschrittenen Stadien. Aussagen über langfristige Effekte (länger als 10 Jahre) können auf Grund fehlender Daten nicht getroffen werden.

Aus den vorliegenden Daten kann kein Anhaltspunkt für einen Schaden der Strahlentherapie ermittelt werden. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse nach der Strahlentherapie sind gut bekannt (Erythem, Hauttrockenheit, Schuppung oder milde Hautatrophie mit leichter subkutaner Fibrose), aber klinisch nicht sehr relevant und somit vertretbar (z. B. einfach mit Hautcremes behandelbar). Es wird weiterhin von einem sehr geringen Risiko für bösartige Neubildungen durch Strahlentherapie bei den meisten Betroffenen (Alter über 40 Jahre) und von etwas höherem Risiko bei unter 30-jährigen Betroffenen ausgegangen.

Betroffene, die keine fortlaufende Verschlechterung des Krankheitsbildes erleben, riskieren durch die Bestrahlung unerwünschte Ereignisse ohne jeglichen Nutzen zu erleiden. Der individuelle Krankheitsverlauf ist aber schwer vorherzusagen. Das ist sowohl aus medizinischer als auch aus ethischer Sicht bei der individuellen Entscheidung hinsichtlich Strahlentherapie zu berücksichtigen.

Die Versorgung mit Strahlentherapie ist in Deutschland aus organisatorischer Sicht nicht problematisch und es sind keine wesentlichen Änderungen der Organisationsstrukturen für den weiteren Einsatz der Strahlentherapie der beiden Bestrahlungstypen (des Orthovoltgeräts oder des Linearbeschleunigers) bei Betroffenen mit Morbus Dupuytren erforderlich. Die rechtlichen Rahmenbedingungen für die Behandlung mit Strahlentherapie liegen ebenfalls vor (einschließlich der Kostenerstattung durch die Krankkassen) und müssen nicht angepasst werden. Der Einsatz der Strahlentherapie verursacht unabhängig von der untersuchten Strategie keine hohen Gesamtinterventionskosten sowohl bei Orthovolttherapie (150 € bzw. 188 €) als auch bei Bestrahlung an einem Linearbeschleuniger (362 € bzw. 493 €). Das gesellschaftliche Kosten-Nutzen-Verhältnis sollte allerdings noch in Studien bestimmt werden.

Die von Morbus Dupuytren Betroffenen sind häufiger Männer mittleren Alters. Es ist zu vermuten, dass Betroffene, die für eine Strahlentherapie für die Behandlung von Morbus Dupuytren vorstellig werden, häufig einen gewissen Bildungsstand aufweisen. Die voraussichtlich typischen sozialen Gruppen der Betroffenen sind daher i.d.R. nicht besonders vulnerabel und damit sind keine speziellen Herausforderungen bei der Aufklärung und Entscheidungsfindung zu erwarten. Es konnten auch keine weiteren bedeutenden ethischen oder sozialen Herausforderungen im Zusammenhang mit der Strahlentherapie-Behandlung bei Morbus Dupuytren identifiziert werden. So führt z. B. die Behandlung üblicherweise nicht zu (systematischen) Ungerechtigkeiten, wenngleich nicht ausgeschlossen werden kann, dass nicht alle Betroffenen gleichermaßen über die Behandlungsmöglichkeit durch eine Strahlentherapie informiert werden. Aus rechtlicher Sicht darf eine Strahlentherapie nur nach Genehmigung der Anlage und von dafür qualifiziertem Personal bzw. approbierten Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden. Die Aussagen des vorliegenden Berichts werden sich kurzfristig eher nicht ändern, da nur eine laufende randomisierte kontrollierte Studie zu Morbus Dupuytren (Ergebnisse in 2027 erwartet) sowie eine geplante randomisierte

kontrollierte Studie zu Morbus Lederhose identifiziert wurden. Es sind keine ethisch bedenkenswerten Folgen zu erwarten, die mit der Veröffentlichung des Berichts einhergehen.

Aus den oben aufgeführten medizinischen, ökonomischen, sozialen, organisatorischen und ethischen Gründen kann keine allgemeine Empfehlung zum Einsatz der Strahlentherapie bei Morbus Dupuytren und bei Morbus Ledderhose gegeben werden. Im Einzelfall und nach individueller Aufklärung kann die Strahlentherapie bei dem vorliegenden Anhaltspunkt für einen Nutzen und bislang vertretbaren Nebenwirkungen zumindest bei über 30-jährigen Betroffenen mit Morbus Dupuytren im Stadium N durchaus eine Behandlungsoption darstellen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| HTA-Kernaussagen | 5 |
| Tabellenverzeichnis | 13 |
| Abbildungsverzeichnis | 15 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 16 |
| | |
| HTA-Überblick..... | 17 |
| | |
| 1 Hintergrund | 17 |
| 1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag..... | 17 |
| 1.2 Medizinischer Hintergrund..... | 17 |
| 1.2.1 Krankheitsbild des Morbus Dupuytren und des Morbus Ledderhose | 18 |
| 1.2.2 Therapie des Morbus Dupuytren und des Morbus Ledderhose | 20 |
| 1.3 Versorgungssituation | 22 |
| 1.3.1 Regulatorischer Status für den Einsatz der Strahlentherapie | 22 |
| 1.3.2 Inanspruchnahme der Strahlentherapie | 22 |
| 1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden..... | 23 |
| 2 Fragestellungen | 24 |
| 3 Methoden..... | 25 |
| 3.1 Methoden Nutzenbewertung..... | 25 |
| 3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung..... | 26 |
| 3.3 Methoden ethische Aspekte | 27 |
| 3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte..... | 27 |
| 3.5 Interviews mit Betroffenen | 28 |
| 4 Ergebnisse: Nutzenbewertung..... | 29 |
| 4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung | 29 |
| 4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien | 29 |
| 4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte | 29 |
| 4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse | 30 |
| 4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten | 30 |
| 4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse | 32 |
| 5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung | 35 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 5.1 | Interventionskosten..... | 35 |
| 5.2 | Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen..... | 35 |
| 6 | Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte | 36 |
| 6.1 | Ergebnisse zu ethischen Aspekten | 36 |
| 6.2 | Ergebnisse zu sozialen Aspekten | 38 |
| 6.3 | Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten..... | 38 |
| 6.4 | Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten | 39 |
| 6.5 | Domänenübergreifende Zusammenführung der Ergebnisse..... | 39 |
| 7 | Diskussion..... | 42 |
| 7.1 | HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen | 42 |
| 7.2 | HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien | 42 |
| 7.3 | Kritische Reflexion des Vorgehens..... | 43 |
| 7.4 | Weitere Aspekte | 43 |
| 8 | Schlussfolgerung | 45 |
| | HTA-Details | 47 |
| A1 | Projektverlauf..... | 47 |
| A1.1 | Zeitlicher Verlauf des Projekts..... | 47 |
| A1.2 | Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf | 48 |
| A2 | Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll | 49 |
| A2.1 | Nutzenbewertung..... | 49 |
| A2.1.1 | Kriterien für den Einschluss von Studien..... | 49 |
| A2.1.1.1 | Population | 49 |
| A2.1.1.2 | Prüf- und Vergleichsintervention..... | 49 |
| A2.1.1.3 | Patientenrelevante Endpunkte | 49 |
| A2.1.1.4 | Studientypen | 50 |
| A2.1.1.5 | Studiendauer..... | 50 |
| A2.1.1.6 | Publikationssprache | 50 |
| A2.1.1.7 | Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss..... | 50 |
| A2.1.1.8 | Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen | 51 |
| A2.1.2 | Informationsbeschaffung | 52 |
| A2.1.2.1 | Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten... .. | 52 |
| A2.1.2.2 | Umfassende Informationsbeschaffung von Studien | 52 |

| | | |
|-------------|--|-----------|
| A2.1.2.3 | Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung..... | 53 |
| A2.1.3 | Informationsbewertung und -synthese..... | 54 |
| A2.1.3.1 | Darstellung der Einzelstudien | 54 |
| A2.1.3.2 | Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse | 54 |
| A2.1.3.3 | Metaanalysen..... | 55 |
| A2.1.3.4 | Sensitivitätsanalysen..... | 56 |
| A2.1.3.5 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren | 57 |
| A2.1.3.6 | Aussagen zur Beleglage..... | 57 |
| A2.2 | Gesundheitsökonomische Bewertung | 58 |
| A2.2.1 | Interventionskosten..... | 58 |
| A2.2.2 | Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen..... | 59 |
| A2.2.2.1 | Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht.. | 59 |
| A2.2.2.1.1 | Studientypen | 59 |
| A2.2.2.1.2 | Publikationssprache | 59 |
| A2.2.2.1.3 | Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug | 59 |
| A2.2.2.1.4 | Tabellarische Darstellung der Kriterien..... | 59 |
| A2.2.2.2 | Fokussierte Informationsbeschaffung | 59 |
| A2.2.2.3 | Selektion relevanter Publikationen..... | 60 |
| A2.2.2.4 | Informationsbewertung..... | 60 |
| A2.2.2.4.1 | Datenextraktion..... | 60 |
| A2.2.2.4.2 | Bewertung der Berichtsqualität | 60 |
| A2.2.2.4.3 | Bewertung der Übertragbarkeit..... | 60 |
| A2.2.2.5 | Informationsanalyse und -synthese..... | 60 |
| A2.3 | Ethische Aspekte..... | 61 |
| A2.3.1 | Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung ethischer Aspekte | 61 |
| A2.3.2 | Informationsbeschaffung | 62 |
| A2.3.3 | Informationsaufbereitung | 62 |
| A2.4 | Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte..... | 63 |
| A2.4.1 | Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen..... | 63 |
| A2.4.2 | Informationsbeschaffung | 63 |
| A2.4.3 | Informationsaufbereitung | 64 |
| A2.5 | Domänenübergreifende Zusammenführung..... | 65 |
| A3 | Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung | 66 |
| A3.1 | Informationsbeschaffung | 66 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| A3.1.1 | Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten | 66 |
| A3.1.2 | Umfassende Informationsbeschaffung | 66 |
| A3.1.2.1 | Primäre Informationsquellen..... | 66 |
| A3.1.2.1.1 | Bibliografische Datenbanken | 66 |
| A3.1.2.1.2 | Studienregister | 67 |
| A3.1.2.2 | Weitere Informationsquellen und Suchtechniken..... | 68 |
| A3.1.2.2.1 | Anwendung weiterer Suchtechniken | 68 |
| A3.1.2.2.2 | Autorinnen- und Autorenanfragen | 68 |
| A3.1.3 | Resultierender Studienpool..... | 69 |
| A3.1.4 | Studien ohne berichtete Ergebnisse | 70 |
| A3.2 | Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien | 71 |
| A3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 71 |
| A3.2.2 | Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials..... | 73 |
| A3.3 | Patientenrelevante Endpunkte..... | 73 |
| A3.3.1 | Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial..... | 73 |
| A3.3.2 | Ergebnisse..... | 74 |
| A4 | Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung..... | 79 |
| A4.1 | Bestimmung der Interventionskosten | 79 |
| A4.2 | Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen..... | 80 |
| A4.2.1 | Primäre Informationsquellen | 80 |
| A4.2.2 | Weitere Informationsquellen und Suchtechniken | 81 |
| A4.2.3 | Resultierender Studienpool..... | 82 |
| A5 | Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.. | 83 |
| A5.1 | Ethische Aspekte..... | 83 |
| A5.1.1 | Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie | 83 |
| A5.1.2 | Identifizierte ethische Aspekte..... | 83 |
| A5.2 | Soziale Aspekte..... | 89 |
| A5.2.1 | Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie..... | 89 |
| A5.2.2 | Identifizierte soziale Aspekte | 89 |
| A5.3 | Rechtliche Aspekte | 90 |
| A5.3.1 | Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie..... | 90 |
| A5.3.2 | Identifizierte rechtliche Aspekte | 90 |
| A5.4 | Organisatorische Aspekte | 99 |
| A5.4.1 | Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie | 99 |
| A5.4.2 | Identifizierte organisatorische Aspekte..... | 99 |

| | | |
|-------------|---|------------|
| A6 | Literatur..... | 101 |
| A7 | Topics des EUnetHTA Core Models | 107 |
| A8 | Studienlisten..... | 108 |
| A8.1 | Studienlisten Nutzenbewertung..... | 108 |
| A8.1.1 | Liste der gesichteten systematischen Übersichten..... | 108 |
| A8.1.2 | Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen..... | 108 |
| A8.2 | Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung..... | 109 |
| A8.2.1 | Liste der gesichteten systematischen Übersichten..... | 109 |
| A8.2.2 | Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema | 109 |
| A8.3 | Liste der eingeschlossenen Publikationen Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten | 109 |
| A8.3.1 | Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten | 109 |
| A8.3.2 | Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten..... | 110 |
| A8.3.3 | Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten..... | 110 |
| A8.3.4 | Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten.... | 111 |
| A9 | Suchstrategien | 112 |
| A9.1 | Suchstrategien zur Nutzenbewertung..... | 112 |
| A9.1.1 | Bibliografische Datenbanken..... | 112 |
| A9.1.2 | Studienregister | 117 |
| A9.2 | Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung..... | 118 |
| A10 | Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und der Reviewerin..... | 121 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Klinische Stadieneinteilung des Morbus Dupuytren | 19 |
| Tabelle 2: Klassifikation des Morbus Ledderhose..... | 20 |
| Tabelle 3: Kurzübersicht der eingeschlossenen Studien..... | 29 |
| Tabelle 4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte und verwendeten Messinstrumente | 29 |
| Tabelle 5: Übersicht der Effekte der Einzelstudie zu patientenrelevanten Endpunkten | 30 |
| Tabelle 6: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte..... | 32 |
| Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung | 51 |
| Tabelle 8: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit..... | 58 |
| Tabelle 9: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung | 59 |
| Tabelle 10: Übersicht zu Anfrage an Autor | 68 |
| Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung..... | 69 |
| Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse | 70 |
| Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien | 71 |
| Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien..... | 72 |
| Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien..... | 72 |
| Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation..... | 72 |
| Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial – nicht randomisierte Studie | 73 |
| Tabelle 18: Ergebnisse der Essener Studie (durchschnittliches Follow-up 8,5 Jahre) | 74 |
| Tabelle 19: Aus der Essener Studie errechneten Effektgrößen (durchschnittliches Follow- up 8,5 Jahre)..... | 75 |
| Tabelle 20: Aus der Essener Studie errechnete Effektgrößen für die jeweiligen Stadien (durchschnittliches Follow-up 8,5 Jahre) | 76 |
| Tabelle 21: Ergebnisse der Essener Studie (für das durchschnittliche Follow-up von 10,3 Jahren) und den aus diesen Ergebnissen errechneten Effektgrößen | 77 |
| Tabelle 22: Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention | 79 |
| Tabelle 23: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen..... | 79 |
| Tabelle 24: Summe aller Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention | 80 |
| Tabelle 25: Ethische Aspekte – Ausführliche Ergebnisdarstellung | 84 |
| Tabelle 26: Übergeordnete Fragestellungen des Fragenkatalogs nach Hofmann [38] | 89 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 27: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten..... | 90 |
| Tabelle 28: Identifizierte rechtliche Aspekte | 91 |
| Tabelle 29: Besonderheiten der rechtlichen Aspekte zur Strahlentherapie bei Fibromatose von Hand und Fuß..... | 97 |
| Tabelle 30: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten.... | 99 |
| Tabelle 31: Domänen des EUnetHTA Core Models..... | 107 |

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung zur Nutzenbewertung ... 67
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion zur
gesundheitsökonomischen Evaluation 81

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| AHRQ | Agency for Healthcare Research and Quality |
| 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 |
| GOÄ | Gebührenordnung für Ärzte |
| 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 |
| StGB | Strafgesetzbuch |
| StrlSchG | Strahlenschutzgesetz |
| StrlSchV | Strahlenschutzverordnung |
| VVG | Versicherungsvertragsgesetz |

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 -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 (z. B. 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 gegebenenfalls 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 bis 15 % aller Betroffenen tritt auch der Morbus Ledderhose auf, während bei primären Vorliegen des Morbus Ledderhose in 25 bis 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. Laut einer Untersuchung aus 2020 liegt die durchschnittliche Prävalenz des Morbus Dupuytren weltweit bei ca. 8 % [4].

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 beziehungsweise bei der Einnahme antiepileptischer Medikamente sowie beim Auftreten von anderen Fibromatosen.

Die Fibromatosen an Hand und 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 kann nach Stadien eingeteilt werden (Tubiana et al. 1997 [5], siehe Tabelle 1). Diese Einteilung orientiert sich unter anderem an der Stärke des Streckdefizits der jeweiligen Gelenke und wird eher von Strahlentherapeutinnen und -therapeuten verwendet. Für die Handchirurginnen und -chirurgen 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 [6]) 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 gegebenenfalls 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° bis 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 bis 20 % (vorrangig Wundheilungsstörungen) gerechnet [7]. Bei 30 bis 50 % der Fälle kommt es außerdem zu einer erneuten Progression beziehungsweise 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 Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Jahr 2012 [8] 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 [9]. 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 [10]. 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 Strahlentherapieareale 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 unter anderem eine Strahlendermatitis mit Erythem (Rötung) der Haut, leichte Veränderungen der Haut und des Unterhautfettgewebes sowie Hauttrockenheit auftreten. Beobachtete chronische Nebenwirkungen der Strahlentherapie sind dosisabhängig und waren bislang sehr selten [11].

Eine Auslösung bösartiger Tumoren wie Sarkom oder Hautkrebs durch die Bestrahlung wird laut publizierten Berechnungen mit einem Risiko unter 1% nach einer latenten Periode von 8 bis 30 Jahren beziffert, bei jüngeren unter 30-jährigen Betroffenen ist das Risiko etwas höher

[1]. Es sind aber bislang keine Berichte über bösartige Entartungen nach Strahlentherapie verschiedener gutartiger proliferativer Erkrankungen bekannt [12].

Aufgrund dieser Datenlage wird vom einem sehr geringen Risiko für bösartige Neubildungen durch Strahlentherapie bei den meisten Betroffenen (Lebensalter über 40 Jahre) ausgegangen. Dieses Risiko ist bei der Entscheidung für oder gegen Strahlentherapie dem zu erwartenden direkten Nutzen der Bestrahlung (Abbremsen der Progression) sowie dem zu erwartenden indirekten Nutzen der Bestrahlung (Vermeidung der Handchirurgie und entsprechender Komplikationen) gegenüberzustellen.

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 [13]), die Verordnung zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV [14]) und die Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ [15] reguliert. Somit darf Strahlentherapie ausschließlich von fachkundigen Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden.

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 MeV). 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 Patientinnen und Patienten aus. Die Gesamtanzahl der mit Strahlentherapie behandelten Betroffenen mit hyperproliferativen Erkrankungen in Deutschland betrug 972 in 1999 und bereits 1252 in 2004, der Anstieg betrug 28 % [16].

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 [17], dass sich 2014 bis zu 9736 und 2017 bis zu 14426 Patientinnen und Patienten jährlich strahlentherapeutisch vorgestellt hatten; 2014 und 2017 erhielten geschätzt jährlich bis zu 5977 bzw. 7473 Patientinnen und Patienten 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 [18].

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 Methoden

3.1 Methoden Nutzenbewertung

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen und Patienten mit Morbus Dupuytren oder Morbus Ledderhose. Die Prüfintervention bildete die Strahlentherapie. Als Vergleichsintervention galt keine Behandlung beziehungsweise abwartende („Wait and See“)-Strategie, Simulation einer Strahlentherapie („Scheinbestrahlung“), Einsatz anderer Therapieverfahren (z. B. Operation, Stoßwellentherapie).

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität (z. B. Schmerzen, Funktionseinschränkungen),
- Veränderung des Krankheitsstadiums (z. B. Progression, Remission),
- Notwendige Interventionen,
- Unerwünschte Ereignisse,
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Mortalität.

Ergänzend wurde die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Behandlung betrachtet, die zur Ableitung des Nutzens nicht herangezogen wurde.

Es wurde bei der Recherche nach randomisierten und quasirandomisierten kontrollierten Studien (RCTs) sowie nach prospektiven vergleichenden Kohortenstudien gesucht. Der Einschluss der Studien erfolgte durch schrittweises Vorgehen: bei fehlenden RCTs wurden quasirandomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, falls auch diese Studien fehlten – prospektive vergleichende Kohortenstudien (bei adäquater Confounderkontrolle). Hinsichtlich der Studiendauer und Publikationssprache bestand keine Einschränkung.

Parallel zur Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls erfolgte eine Suche 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.

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann.

Da keine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht vorlag, erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: die Suche in Studienregistern (ClinicalTrials.gov von U.S. National Institutes of Health und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal von World Health Organization) und die Sichtung von Referenzlisten.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Da nur 1 relevante (nicht randomisierte) vergleichende Studie identifiziert wurde, konnten keine Metaanalysen durchgeführt werden. Es wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen.

Für jeden Endpunkt 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.

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung

Zur Bestimmung der Interventionskosten wurden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt. Hierbei wurden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten wurden getrennt ausgewiesen.

Es wurde eine fokussierte Recherche nach vergleichenden Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität beziehungsweise zu den Kosten der Prüfintervention und Vergleichsintervention durchgeführt (für weitere Einschlusskriterien siehe Nutzenbewertung). Es erfolgte keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

Es wurde eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken wurden dabei berücksichtigt: bibliografische Datenbanken (MEDLINE, Embase, HTA Database) und Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten.

Die identifizierten Treffer wurden durch 1 Person selektiert; das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert. Da keine Studie identifiziert wurde, wurde keine Datenextraktion, Bewertung der Berichtsqualität und der Übertragbarkeit sowie keine Informationsanalyse und -synthese durchgeführt.

3.3 Methoden ethische Aspekte

Als ethische Aspekte wurden Spezifizierungen von ethischen Prinzipien aufgefasst. Dabei wurden die folgenden Prinzipien, die einem etablierten Public Health Ethik-Prinzipienansatz folgen, zu Grunde gelegt: Wohltun und Nicht-schaden, Respekt vor der Autonomie, Gerechtigkeit, Legitimation, Effizienz und Menschenwürde.

Für die Identifizierung von ethischen Aspekten im Zusammenhang mit der Strahlentherapie bei Fibromatosen Morbus Dupuytren und Morbus Ledderhose wurden orientierende Literaturrecherchen in PubMed/MEDLINE, PhilPapers und BELIT durchgeführt. Gesucht wurden zum einen ethische Aspekte bei der Behandlung von Fibromatosen, zum anderen ethische Aspekte der Strahlentherapie allgemein, sofern sie auch für die Behandlung von Fibromatosen als relevant erachtet wurden. Desweiteren dienten die Transkripte von Interviews mit Betroffenen sowie die theoriebasierte Reflexion durch die Berichtsautorinnen und -autoren (basierend auf den oben erwähnten Prinzipien) der Identifikation von weiteren Aspekten. Es wurden die Fragestellungen für einzelne Prinzipien formuliert und von den Berichtsautorinnen und -autoren der Ethik-Domäne initial bewertet und erläutert.

Die ethische Bewertung wurde anschließend von allen Autorinnen und Autoren des Berichts vor dem Hintergrund der jeweiligen domänenspezifischen Informationen kommentiert und im Rahmen eines Diskussionstreffens sowie einem abschließenden schriftlichen Umlaufverfahren konsentiert. Des Weiteren wurde darauf hin reflektiert, ob die Dissemination des HTA-Berichts zu berücksichtigende Folgen haben könnte.

3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

Methoden der sozialen Aspekte

Für die Identifizierung von sozialen Aspekten im Zusammenhang mit der Bestrahlung von Morbus Dupuytren und Morbus Ledderhose wurde eine orientierende Literaturrecherche (PubMed, Google scholar, IBZ Online) durchgeführt. Daneben wurden auch die eingeschlossene Literatur aus den anderen Domänen des HTA-Berichts und die 2 Interviews mit den Betroffenen hinsichtlich sozialer Aspekte ausgewertet. Vor diesem Hintergrund wurde

schließlich in einem Prozess des reflexiven Nachdenkens durch die Autorinnen und Autoren nach weiteren sozialen Aspekten gesucht.

Die eingeschlossene Literatur wurde vorrangig hinsichtlich soziodemographischer Charakteristika und sozialen Determinanten ausgewertet.

Methoden der rechtlichen 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: die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie, die Diskussion mit den beteiligten Sachverständigen aller Domänen.

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. Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (z. B. Patientenautonomie). Es werden die bestehenden rechtlichen Regelungen für die Betrachtung der rechtlichen Aspekte herangezogen und auf den jeweiligen Einzelfall angewendet. Hierbei werden vor allem Regulierungen und Leitlinien bezüglich der Behandlungsmethode, sowie des Behandlungsvertrages und der Erstattung der Behandlungsmethode bei den gesetzlichen und privaten Krankenkassen dargestellt. Der aus dem Brönnecke 2016 [19] entwickelte Leitfaden diente dabei als Grundlage. Die Normen wurden auf die Lebenssachverhalte unter der Verwendung von gängigen juristischen Auslegungsmethoden angewendet. Zusätzlich wurden relevante Kommentierungen herangezogen, um die rechtliche Situation darzustellen und zu bewerten. Schließlich wurden auch Urteile und andere Literatur durch das Heranziehen der Kommentarliteratur analysiert.

Methoden der organisatorischen Aspekte

Für die Aufarbeitung organisatorischer Aspekte wurde eine orientierende Recherche durchgeführt. Bei dieser wurden die in der Nutzenbewertung, gesundheitsökonomischen, rechtlichen, ethisch/sozialen Bewertung identifizierten Quellen sowie die Betroffeneninterviews nach organisatorischen Aspekten der Strahlentherapie bei Morbus Dupuytren bzw. Morbus Ledderhose gesichtet und durch eine Internetrecherche sowie Diskussionen unter den Sachverständigen ergänzt. Die identifizierten organisatorischen Aspekte wurden entsprechend der Strukturierung nach Perleth 2014 [20] zusammengefasst.

3.5 Interviews mit Betroffenen

Während der Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls wurden mit 2 Betroffenen patientenrelevante Aspekte, relevante Subgruppen sowie relevante ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte diskutiert.

4 Ergebnisse: Nutzenbewertung

4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Es wurde keine systematische Übersicht als aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung ergab nur 1 für die Fragestellung relevante aber nicht randomisierte vergleichende Essener Studie [12], [21]. Die Studie wurde trotz des nicht-randomisierten Studiendesign eingeschlossen, da sie ausführliche Daten zu den Basischarakteristika darstellte und ermöglichte, Effekte der Confounder adäquat zu 1 geplante und 1 laufende Studie identifiziert. Die letzte Suche fand am 21.10.2021 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Tabelle 3: Kurzübersicht der eingeschlossenen Studien

| Studie | Indikation | N | Intervention | Vergleich |
|----------------|------------------|-----|--|--|
| Essener Studie | Morbus Dupuytren | 624 | Strahlentherapie (21 Gy bzw. 30 Gy) | Abwartende Strategie („wait-and-see“ Strategie) |

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Tabelle 4 zeigt die Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte in der einzigen eingeschlossenen Essener-Studie. Ergebnisse werden für das Follow-up im Dezember 2010 (mindestens 5 Jahre, im Durchschnitt 102 Monate bzw. 8,5 Jahre) für 489 Betroffenen präsentiert [12]. Angaben zur Definition einzelner Endpunkte fehlen in der Publikation. Für das Follow-up im November 2014 (bei allen über 5 Jahre, im Durchschnitt 10,3 Jahre) werden Ergebnisse für 612 Betroffene nur für die Endpunkte Progression (nicht näher definiert) und Handchirurgie präsentiert [21].

Tabelle 4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte und verwendeten Messinstrumente

| Studie | Mortalität/ Morbidity | Veränderung des Krankheitsstadiums | Notwendige Interventionen | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Unerwünschte Ereignisse |
|---|---|---|--|---|---|
| Essener Studie | Nein/Ja - Mitein- beziehung der Finger, - Symptom- erleichterung | Ja - Progression (objektive klinische Zeichen), - Progression (objektive und subjektive klinische Zeichen) | Ja - Notwendigkeit einer Operation, - Salvage- Therapie ^a (Operation oder Strahlentherapie) | Ja - Zufriedenheit mit dem Krankheits- zustand | Ja ^b - Akute Toxizität (innerhalb von 6 Wochen) - Chronische Nebenwirkungen |
| a: Aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung notwendige Therapie b: Angaben nur für die Interventionsgruppe | | | | | |

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend als hoch eingestuft. Dies lag primär an der fehlenden Randomisierung der Studie, dabei dienten als Kontrollgruppe diejenigen Betroffenen, die die Behandlung mit der Strahlentherapie abgelehnt hatten. Einige Basischarakteristika waren signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen (der Effekt auf die Ergebnisse war laut eigener Sensitivitätsanalyse relativ gering). Weitere wichtige Mängel der Studie waren unverblindetes Studiendesign, fehlende Daten für Patienten mit unter 5-jährigem Follow-up (nur für durchschnittliches Follow-up von 8,5 Jahren) sowie die Auswertung pro Hand statt pro Betroffene. Außerdem fehlte ein publiziertes Studienprotokoll und ein Peer-Review-Verfahren vor der Veröffentlichung.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden in Tabelle 5 präsentiert.

Tabelle 5: Übersicht der Effekte der Einzelstudie zu patientenrelevanten Endpunkten

| Studie | Mortalität | Morbidität | Veränderung des Krankheitsstadiums | Notwendige Interventionen | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Unerwünschte Ereignisse |
|--|------------|------------|------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| Essener Studie, nach 8,5 / 10,3 Jahren ^a | -/- | ↑/- | ↑/↑ | ↑/↑ | ↑/- | -/- ^b |
| ↑: Statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Strahlentherapie -: Es wurden keine Daten bzw. Ergebnisse berichtet a: Angaben für durchschnittliche Follow-ups nach 8,5 Jahren bzw. nach 10,3 Jahren b: Angaben nur für die Strahlentherapie-Gruppen (für Follow-up nach 10,3 Jahren nur für Hauttrockenheit, Ulcus und Krebs sowie nur zusammengefasst für die 2 Strahlentherapiegruppen) | | | | | | |

Die Essener Studie [12] zeigt signifikante Ergebnisse zugunsten der Strahlentherapie gegenüber abwartender Strategie hinsichtlich folgender Endpunkte im Follow-up nach ca. 8,5 Jahren. Die aus den Studiendaten abgeleiteten Effektgrößen zeigten sich außerdem als stark:

- Morbidität (über 6-fach geringere Zunahme des Anteils der betroffenen Hände mit Einbeziehung der Finger und des Anteils der betroffenen Hände mit Streckdefizit der Finger; deutliche Verbesserung des Symptom-Scores),
- Veränderung des Krankheitsstadiums (jeweils fast 3-fach geringerer Anteil der betroffenen Hände mit Progression der Krankheit gemessen durch objektive klinische Zeichen als auch durch objektive und subjektive klinische Zeichen),

- Notwendige Interventionen (jeweils ca. 3-fach geringerer Anteil der betroffenen Hände mit Notwendigkeit einer Operation und Anteil der betroffenen Hände mit einer Salvage-Therapie, d. h. aufgrund von Fortschreitens der Erkrankung notwendige Therapie, mittels Operation oder Strahlentherapie),
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (ca. 5-fach höherer Anteil der mit dem Krankheitszustand zufriedenen Betroffenen, pro Hand).

Bei den für mehrere Endpunkte durchgeführten Sensitivitätsanalysen blieben die Ergebnisse in allen realistischen Szenarien signifikant bzw. robust gegenüber den untersuchten Faktoren.

Angaben zur Mortalität wurden in der Studie nicht präsentiert. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse nach Strahlentherapie betrug ca. 28 % für „akute Toxizität“ innerhalb von 6 Wochen nach Bestrahlung (meistens Erythem und/oder Hauttrockenheit) und ca. 14 % für „chronische Nebenwirkungen“ (meistens Schuppung oder milde Hautatrophie mit leichter subkutaner Fibrose, welche einfach z. B. mit entsprechenden Hautcrems behandelbar ist). Obwohl Angaben für unerwünschte Ereignisse nur für die Strahlentherapie-Gruppe vorliegen, sind verschiedene unerwünschte Wirkungen auch bei der Abwarten-Strategie laut Intention To Treat (ITT)-Prinzip zumindest nach einer durchgeführten Operation oder Strahlentherapie zu erwarten (Komplikationsrate nach Operationen ca. 15 bis 20 %; siehe 1.2.2).

Das Krankheitsstadium vor Strahlentherapie erwies sich als der wichtigste Faktor hinsichtlich des Effekts auf die Progression der Krankheit. Die errechneten Effektgrößen zeigten sich als stark für Stadium N (zwischen 4,8 und 9,7), wobei für Stadium N/I und für Stadium I die Effektgrößen deutlich niedriger ausfallen (zwischen 1,5 und 2,2). Für Stadien II bis IV ist der Effekt auf die Progression nicht statistisch signifikant.

Die signifikanten Ergebnisse zugunsten der Strahlentherapie gegenüber abwartender Strategie blieben auch im Follow-up nach ca. 10,3 Jahren erhalten (Daten nur für Progression und Handchirurgie [21]). Die aus den Studiendaten abgeleiteten Effektgrößen waren stark:

- fast 3-fach geringerer Anteil der betroffenen Hände mit Progression der Krankheit,
- über ca. 4-fach geringerer Anteil der betroffenen Hände mit Handchirurgie.

Die angegebenen Ereignisse waren statistisch signifikant ($p < 0,05$) seltener nach 2 Serien von jeweils 5 Bestrahlungen (Dosis insgesamt 30 Gy) als nach einer Serie von 7 Bestrahlungen (Dosis insgesamt 21 Gy). Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen wurde für dieses Follow-up eine Hauttrockenheit bei 14% der Betroffenen angegeben (jedoch einfach z. B. mit entsprechenden Hautcrems behandelbar). Es wurde kein Ulcus oder Krebs festgestellt.

Langfristigere Ergebnisse (länger als 10,3 Jahre) zu chronischen Nebenwirkungen für die Strahlentherapie bei Morbus Dupuytren aus vergleichenden Studien fehlen. Aufgrund

fehlender neuer Ergebnisse zur Tumorauslösung wird weiterhin von einem sehr geringen Risiko für bösartige Neubildungen durch Strahlentherapie bei den meisten Betroffenen (Alter über 40 Jahre) und von einem etwas höherem Risiko bei unter 30-jährigen Betroffenen ausgegangen (siehe 1.2.2).

4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 6 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 6: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

| Studie | Mortalität | Morbidität | Veränderung des Krankheitsstadiums | Notwendige Interventionen | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Unerwünschte Ereignisse |
|--|----------------|----------------|------------------------------------|---------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| Essener Studie | – ^a | ↗ ^b | ↗ ^b | ↗ ^b | ↗ ^b | – ^c |
| ↗: Anhaltspunkt für einen Nutzen -: Nutzenableitung nicht möglich a: Es wurden keine Daten bzw. Ergebnisse berichtet. b: Für Betroffene mit Morbus Dupuytren im Stadium N c: Studienangaben nur für die Strahlentherapie-Gruppe. | | | | | | |

Aus den Ergebnissen der einzigen publizierten prospektiven vergleichenden Studie zum Vergleich Strahlentherapie versus abwartende Strategie bzw. keine Bestrahlung, die starke Effekte zeigten und sich als robust in den Sensitivitätsanalysen erwiesen, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Strahlentherapie bei Patientinnen und Patienten mit Morbus Dupuytren hinsichtlich Morbidität (bei weniger Betroffenen Miteinbeziehung der Finger und Streckdefizit der Finger), Veränderung des Krankheitsstadiums (bei weniger Betroffenen Progression gemessen nur durch objektive oder sowohl durch objektive als auch durch subjektive klinische Zeichen), hinsichtlich notwendiger Interventionen (bei weniger Betroffenen Notwendigkeit einer Operation sowie Salvage-Therapie mittels Operation oder Strahlentherapie) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (bei mehr Betroffenen bessere Patientenzufriedenheit mit dem Krankheitszustand) im Follow-up nach bis zu 10 Jahren.

Die Ableitung des Anhaltspunkts für den Nutzen der Strahlentherapie gegenüber abwartender Strategie stützt sich auf folgende Begründung: die bei den Ergebnissen beschriebene Effektgrößen sind hoch und können nicht allein durch Unterschiede zwischen den Therapie- und Kontrollgruppen (höherer Anteil der betroffenen Hände mit Rezidivkrankung und im

fortgeschrittenen Krankheitsstadium sowie höherem durchschnittlichen Streckdefizit in der Kontrollgruppe), durch die fehlenden Daten für 135 Patienten mit unter 5-jährigem Follow (nur für Follow-up 8,5 Jahre) sowie durch Auswertungen für betroffene Hände anstatt für betroffene Individuen entstehen. Hierbei ist auch der indirekten Nutzen der Bestrahlung (durch die Vermeidung der Handchirurgie mit entsprechenden Komplikationen) zu berücksichtigen.

Die Ergebnisse sind allerdings vom Krankheitsstadium abhängig. Angesichts der methodischen Schwächen der Studie und Untersuchung prognostischer Faktoren der Studienautoren (v.a. Krankheitsstadium) bezieht sich die Anwendbarkeit des ermittelten Anhaltspunkts für den Nutzen nur auf die Betroffenen mit Morbus Dupuytren im Stadium N. Für höhere Stadien ist die Evidenz für einen Anhaltspunkt nicht ausreichend, da die errechneten Effektgrößen deutlich niedriger als für Stadium N ausfallen. Obwohl Angaben für unerwünschte Ereignisse für die Strahlentherapie-Gruppe vorliegen (Erythem, Hauttrockenheit, Schuppung oder milde Hautatrophie mit leichter subkutaner Fibrose), sind diese Ereignisse klinisch nicht sehr relevant (bilden sich schnell zurück bzw. sind einfach z. B. mit entsprechenden Hautcrems behandelbar) und wurden daher im Bericht nicht als Schaden betrachtet. Ebenso ließen sich keine gravierenden chronischen Nebenwirkungen inklusive bösartiger Tumorbildungen bis zum Follow-up von 10,3 Jahren feststellen. Außerdem sind laut ITT-Prinzip verschiedene unerwünschte Wirkungen auch bei der abwartenden Strategie möglich (zumindest im Falle einer doch durchgeführten Operation oder Strahlentherapie). Aus den vorliegenden Daten kann daher kein Anhaltspunkt für einen Schaden der Strahlentherapie gegenüber der abwartenden Strategie hinsichtlich unerwünschter Wirkungen ermittelt werden. Aufgrund fehlender Daten wird weiterhin von einem sehr geringen Risiko für bösartige Neubildungen durch Strahlentherapie bei den meisten Betroffenen (Alter über 40 Jahre) ausgegangen; das Risiko ist etwas höher bei unter 30-jährigen Betroffenen (siehe Abschnitt 1.2.2).

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Die Ergebnisse der Essener Studie [12] zum Vergleich der Bestrahlung mit der abwartenden Strategie wurden lediglich als Buchbeitrag publiziert (kein per-Review Verfahren); es gibt zum Thema allerdings keine anderen publizierten kontrollierten Studie. Weitere unpublizierte Daten sind angesichts fehlender Studienprotokolle in entsprechenden Registern eher nicht zu erwarten. Daraus ergibt sich aber keine Konsequenz für die Aussagesicherheit. Ein Reporting-Bias ist in der Essener Studie nicht auszuschließen, da das Studienprotokoll fehlt. Außerdem gibt es keine Angaben zu langfristigeren Follow-ups (über 10 Jahre), was bei Betrachtung einer Strahlentherapie relevant sein kann.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Der ermittelte Anhaltspunkt für einen Nutzen der Strahlentherapie versus abwartende Strategie bezieht sich nur auf Patientinnen und Patienten mit Morbus Dupuytren im

Stadium N und auf die Endpunkte Morbidität, Veränderung des Krankheitsstadiums, Notwendigkeit einer Intervention und die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Zeitraum von bis zu ca. 10 Jahren. Das individuelle Risiko für eine bösartige Neubildung durch Strahlentherapie ist bei den meisten Betroffenen (Alter über 40 Jahre) sehr gering und wird ähnlich wie unerwünschte Nebenwirkungen nicht als Schaden betrachtet.

Für die Strahlentherapie des Morbus Lederhose liegen keine ausreichenden Informationen vor. Es kann somit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Strahlentherapie für Betroffene mit Morbus Lederhose abgeleitet werden.

5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

5.1 Interventionskosten

Die Kosten einer einzelnen Bestrahlung betragen bei Weichstrahl- oder Orthovolttherapie 12,96 € (Ziffer 25310 in EBM 2022/1 [22]), bei Bestrahlung an einem Linearbeschleuniger 43,37 € (Ziffer 25316 in EBM 2022/1 [22]). In der Essener Studie [12] wurde 7 Bestrahlungen in einer Serie (an jedem 2. Tag) bzw. 10 Bestrahlungen in 2 Serien (mit Intervall von 10 bis 12 Wochen) angewendet. Die Gesamtkosten der Strahlentherapie pro Patientin bzw. Patient einschließlich einmaliger Konsiliarpauschale von 36,28 € (Ziffer 25210 in EBM 2022/1 [22]) und einmaliger Bestrahlungsplanungspauschale 22,53 € (Ziffer 25340 in EBM 2022/1 [22]) betragen je nach oben genannten Strategien bei Weichstrahl- oder Orthovolttherapie 150 € bzw. 188 € und bei Bestrahlung an einem Linearbeschleuniger 362 € bzw. 493 €. Alle diese Kosten sind Kosten der Intervention und sind erstattungsfähig.

5.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

Bei der fokussierten Recherche konnte keine gesundheitsökonomische Studie zum Thema des Berichts identifiziert werden.

6 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

6.1 Ergebnisse zu ethischen Aspekten

Die orientierende Recherche ergab 5 relevante Fachartikel und Berichte, sowie 2 einschlägige Berichte von Betroffenen. Zudem wurden die Informationen aus den Betroffenenengesprächen und der anderen Domänen berücksichtigt. Die hieraus identifizierten 12 ethischen Aspekte wurden bewertet und mit den Berichtsautorinnen und -autoren konsentiert. Die relevanten ethischen Aspekte wurden in 4 Dimensionen mittels folgender Fragen zusammengefasst:

- 1) Welche ethischen Aspekte ergeben sich aus oder bei der Nutzen- und Schadenbewertung?

Relevante Prinzipien: **Wohltun und Nicht-schaden**

Hintergrund: Ethische Aspekte **1.1 bis 1.5** (A5.1.2)

Insgesamt liegt begrenzte Evidenz zu Nutzen und Schaden vor. Dabei sollte zwischen kurzfristigen und langfristigen Effekten unterschieden werden. Die Strahlentherapie kann bei Fibromatosen an der Hand (Morbus Dupuytren) die Wahrscheinlichkeit einer fortlaufenden Verschlechterung verringern (zu Morbus Ledderhose sind aufgrund fehlender Studien keine entsprechenden Bewertungen möglich). Das Risiko für eine Verschlechterung ist nicht für alle gleich und kann nicht gut vorhergesagt werden. Die unmittelbaren unerwünschten Ereignisse sind gut bekannt (z. B. Erythem, Hauttrockenheit) und werden als vertretbar angesehen. Langfristige Schäden durch die Strahlenexposition sind theoretisch möglich, werden bislang jedoch – bei fehlenden verlässlichen langfristigen Studiendaten – als nicht relevant angesehen. Der Begriff „Strahlentherapie“ könnte allerdings für einige Betroffene angstbesetzt sein. Da weitere Therapien, wie z. B. eine Operation, erst später im Verlauf anstehen und die Strahlentherapie keine Kontraindikation für solche weiteren Therapieoptionen darstellt, besteht kaum Gefahr, dass andere effektive Therapien durch den Einsatz der Bestrahlungstherapie vorenthalten werden. Eine allgemeine Empfehlung der Bestrahlung lässt sich angesichts der empirischen Evidenz nicht geben. Im Einzelfall kann eine Strahlentherapie aber je nach individueller Situation der Patientin bzw. des Patienten empfohlen werden.

- 2) Welche ethischen Aspekte ergeben sich bei der Aufklärung und gemeinsamen Entscheidungsfindung?

Relevantes Prinzip: **Respekt vor der Autonomie**

Hintergrund: Ethischer Aspekt **2.1** (A5.1.2)

Eine Aufklärung und Einwilligung bildet die ethische Legitimation einer jeden therapeutischen Behandlung. Mit Blick auf die zu vermittelnden Chancen und Risiken der Strahlentherapie gibt es aus ethischer Sicht keine besonders problematischen Aspekte. Es wird angenommen, dass Betroffene, die sich für das ärztliche Behandlungsangebot der Strahlentherapie interessieren (oder sich unabhängig davon über die Therapiemöglichkeiten informiert haben) und sich daher vermutlich zu dieser Therapie entscheiden werden, eher gut informiert sind und die (weiteren) Informationen zu Nutzen und Risiken verstehen können, wenn sie im Einwilligungsprozess ausreichend thematisiert werden. Bei der Darstellung von Nutzen und Risiken ist wichtig, zwischen den kurzfristigen und längerfristigen Effekten zu unterscheiden und auf individuelle Situation (z. B. Bedürfnisse, Ängste) einzugehen. Allerdings gibt es keine empirischen Daten, wie gut genau Betroffene i.d.R. informiert sind und somit Erkenntnislücken bei den Fragen, welche Informationen auf welche Art und in welchem Umfang in den Aufklärungs- und Einwilligungsprozess einfließen sollen. Weiteres Wissen ist aus ethischer Sicht wünschenswert.

- 3) Gibt es relevante Gerechtigkeitsaspekte bei der Versorgungs- oder Finanzierungslage zu bedenken?

Relevantes Prinzip: **Gerechtigkeit**

Hintergrund: Ethische Aspekte **3.1 bis 3.3** (A5.1.2)

Da die Strahlentherapie von der Krankenkasse übernommen wird, sind sozioökonomische Fragen der Zugangsgerechtigkeit aus ethischer Sicht als unkritisch zu bewerten. Zwar liegt begrenzte Evidenz vor, jedoch sollte bei Interventionen, bei denen zumindest ein Anhaltspunkt für Nutzen erkennbar ist, ethisch im Zweifel für die Finanzierung argumentiert werden. Dennoch bleibt zu fordern, so schnell wie möglich belastbarere Evidenz zu generieren. Obwohl von der Möglichkeit einer wohnortnahen Versorgung ausgegangen werden kann, ist zu vermuten, dass nicht alle Patienten im frühen Stadium des Morbus Dupuytren gleichermaßen über die Möglichkeit einer Strahlentherapie informiert werden oder sich selber informieren können. Dies kann zu einem ungleichen Zugang führen. Es gibt jedoch wiederum keine empirischen Daten dazu, ob und wenn ja, welche Patienten mit welchen Merkmalen (z.B. soziale Klasse, Migrationshintergrund, Religionszugehörigkeit, Geschlecht etc.) ein erhöhtes Risiko aufweisen, einen v.a. aufgrund solcher Merkmale geringeren Zugang zur Strahlentherapie zu erhalten und dadurch ggf. diskriminiert zu werden.

- 4) Welche weiteren ethischen Aspekte gibt es bei der Strahlentherapie?

Relevante Prinzipien: **Legitimation, Effizienz und Menschenwürde**

Hintergrund: Ethische Aspekte **4.1 bis 6.1** (A5.1.2)

Da die handelnden Akteure (Systemebene und Leistungserbringenden) Entscheidungen im Rahmen ihres gesellschaftlichen bzw. gesetzlichen Auftrags treffen und dafür belastbare Entscheidungsgrundlagen (so z. B. dieser HTA-Bericht), inklusive der Möglichkeit der Einflussnahme über ein öffentliches Stellungnahmeverfahren, vorliegen, gibt es keine kritischen Aspekte mit Blick auf die Legitimation. Da es keine Anzeichen für Überversorgung gibt und die eher geringe Anzahl an Betroffenen die bestehende Infrastruktur zur Strahlentherapie tendenziell mitnutzen kann, gibt es auch keine ethisch kritischen Aspekte hinsichtlich einer effizienten Versorgung. Schließlich gibt es auch mit Blick auf die Menschenwürde keine besonders relevanten Aspekte bei der Strahlentherapie.

6.2 Ergebnisse zu sozialen Aspekten

Auf Grundlage der orientierenden Recherche konnten 2 relevante Publikationen ausgewertet werden. Ergänzt wurde die Informationssammlung durch die Informationen aus den 2 Interviews mit Betroffenen sowie durch die theoretische Reflektion in mehreren Punkten. Dadurch konnten mehrere soziale Aspekte herausgearbeitet werden. Diese betreffen im Einzelnen die soziodemografischen Charakteristika dahingehend, dass die Betroffenen häufiger Männer im mittleren Alter sind. Dies stützt Einschätzungen wonach eine verstärkte manuelle Tätigkeit die Entwicklung von Morbus Dupuytren fördern kann [23]. Ein gewisser Bildungsstand ist zumindest bei den Betroffenen zu vermuten, die in der Strahlentherapie vorstellig werden, da Informationen zu dieser eher selten angewendeten Therapieform nicht einfach zu finden sind.

6.3 Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten

Die Behandlung von Fibromatosen an Hand und Fuß wird als Behandlungsvertrag vereinbart. Der Facharztstandard dient hier als Qualitätssicherung. Der Patient bzw. die Patientin ist über mögliche Risiken, Mitwirkungspflichten oder ähnliches aufzuklären, damit die Einwilligung in die Behandlung wirksam ist. Bei Verstößen gegen vertragliche Pflichten bzw. allgemeine Sorgfaltspflichten kommen eine zivilrechtliche Haftung, teilweise sogar eine strafrechtliche Verantwortlichkeit wegen Körperverletzung gem. §§ 223/229 StGB in Betracht. Entsprechend dem Strahlenschutzgesetz darf eine Strahlentherapie nur nach Genehmigung der Anlage und von dafür qualifiziertem Personal bzw. approbierten Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden. Bei einer gesetzlich versicherten Person richtet sich der Anspruch der Ärztin bzw. des Arztes grundsätzlich gegen die kassenärztliche Vereinigung, vgl. § 11 SGB V unter Beachtung der Leitlinien des G-BA; vereinzelt nach wird die Bestrahlung von gutartigen Tumoren wie den Fibromatosen von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) übernommen [24,25]. Bei einer privat versicherten Person wird der Anspruch gegenüber der Person selbst erhoben (vgl. § 192 VVG und die GOÄ).

6.4 Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten

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 [34] Information zu den organisatorischen Leitfragen „Alternative Technologien für dieselbe Fragestellung“, „Interessengruppen“ sowie „Akzeptanz“ gefunden werden. Ausgehend von der Information, dass sich 2 unterschiedliche Gerätetypen (Orthovoltgeräte oder Linearbeschleuniger) zur Bestrahlung von Fibromatosen in der Versorgung befinden ist festzuhalten, dass beide Gerätetypen zur Behandlung geeignet sind und auch die jeweiligen Kosten der Bestrahlung durch beide Geräte von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden. Da bei der Bestrahlung von Morbus Dupuytren bzw. Morbus Ledderhose die bereits bestehende Infrastruktur mitbenutzt wird, ist nicht von organisatorischen Problemen auszugehen. Die Versorgung mit diesen Gerätetypen ist als weitestgehend flächendeckend einzuschätzen. Obwohl bei der Versorgung des Morbus Dupuytren unterschiedliche Leitungserbringer tätig sind, ist davon auszugehen, dass es nicht zu einer deutlichen Konkurrenzsituation zwischen Strahlentherapeutinnen und -therapeuten und Handchirurginnen und -chirurgen kommt, da die Strahlentherapie üblicherweise im früheren Krankheitsstadium eingesetzt wird und die Möglichkeit einer späteren chirurgischen Therapie normalerweise erhalten bleibt. In Bezug auf die Akzeptanz der Strahlentherapie bei Fibromatosen ist anzumerken, dass es gewisse generelle Vorbehalte von überweisenden Leistungserbringern wie Hausärztinnen und -ärzten und Handchirurginnen und -chirurgen sowie Betroffenen gegenüber der Bestrahlung einer gutartigen Erkrankung wie dem Morbus Dupuytren gibt. Dies mag Auswirkungen auf die Inanspruchnahme haben. Insgesamt sind aber keine wesentlichen organisatorischen Implikationen bei der Anwendung der Strahlentherapie zu erwarten.

6.5 Domänenübergreifende Zusammenführung der Ergebnisse

Für alle in diesem Bericht bearbeiteten Domänen gilt, dass es nur begrenzte Daten im Zusammenhang mit der Strahlentherapie-Behandlung bei Fibromatosen gibt. Entsprechend der Informationslage beschränken sich die Aussagen im vorliegenden HTA-Bericht ausschließlich auf Fibromatosen an der Hand (Morbus Dupuytren); für Fibromatosen am Fuß (Morbus Lederhose) liegen keine ausreichenden Informationen vor.

Die von Morbus Dupuytren Betroffenen sind häufig Männer mittleren Alters und jene, die in Kontakt zum Gesundheitswesen kommen, weisen vermutlich häufig einen gewissen Bildungsstand auf. Für die Bestrahlungstherapie wird in der Regel nur ein kleiner Anteil der bereits bestehenden radiologischen Infrastruktur (vorrangig Orthovoltgeräte oder Linearbeschleuniger) benutzt. Die Versorgung mit Strahlentherapie ist in Deutschland daher

eher unproblematisch, ebenso wie die rechtlichen Rahmenbedingungen für die Behandlung mit Strahlentherapie (einschließlich der Kostenerstattung durch die Krankenkassen).

Ohne Bestrahlungstherapie erleben etwa 50 % der Betroffenen mit Morbus Dupuytren eine fortlaufende Verschlechterung des Krankheitsbildes innerhalb von 5 Jahren. Diese Betroffene können möglicherweise von der Strahlentherapie durch ein Aufhalten der Krankheitsverschlechterung profitieren. Aus den Ergebnissen der einzigen publizierten prospektiven vergleichenden aber nicht randomisierten Studie (Strahlentherapie vs. Abwarten) ergibt sich mittelfristig (nach ca. 10 Jahren) ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Strahlentherapie für Betroffene mit Morbus Dupuytren im Stadium N hinsichtlich Morbidität (Miteinbeziehung der Finger, Streckdefizit der Finger), Veränderung des Krankheitsstadiums, Notwendigkeit einer Intervention (Operation oder Strahlentherapie) und hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität. Die festgestellten unerwünschten Ereignisse bei der Strahlentherapie sind klinisch nicht sehr relevant (Erythem, Hauttrockenheit, Schuppung oder milde Hautatrophie mit leichter subkutaner Fibrose). Es konnte kein Anhaltspunkt für Schaden durch die Strahlentherapie ermittelt werden, wobei weiterhin von einem sehr geringen Risiko für bösartige Neubildungen nach Strahlentherapie bei den meisten Betroffenen (überwiegend im Alter über 40 Jahre) und von einem etwas höherem Risiko bei unter 30-jährigen Betroffenen ausgegangen werden kann. Aussagen über langfristige Effekte (länger als 10 Jahre) können auf Grund fehlender Daten nicht getroffen werden.

Die Gesamtkosten der Strahlentherapie pro Patientin oder Patient betragen je nach Strategie (7 Bestrahlungen in einer Serie an jedem 2. Tag bzw. 10 Bestrahlungen in 2 Serien im Intervall von 10 bis 12 Wochen) bei der Orthovolttherapie 150 € bzw. 188 € und bei Bestrahlung an einem Linearbeschleuniger 362 € bzw. 493 €. Das Kosten-Nutzen-Verhältnis der Strahlentherapie bei Morbus Dupuytren für die Gesellschaft kann aufgrund fehlender Studien nicht bestimmt werden.

Der individuelle Krankheitsverlauf ist insgesamt schwer vorherzusagen. Da bei etlichen Betroffenen auch ohne Bestrahlung keine fortlaufende Verschlechterung des Krankheitsbildes auftreten würde, hat die Strahlentherapie bei diesen Patientinnen und Patienten keinen Nutzen. Das ist insofern aus medizinischer und ethischer Sicht relevant, da die Bestrahlung auch bei einer gutartigen Erkrankung unerwünschte Ereignisse verursachen kann (z. B. Erythem, Hauttrockenheit); das Risiko für bösartige Neubildungen nach Strahlentherapie ist allerdings sehr gering. Da die Kosten der Strahlentherapie von den Krankenkassen übernommen werden, entstehen für die Betroffenen in Fällen ohne Nutzen zumindest keine relevanten Kosten.

Es konnten insgesamt keine Anzeichen für besondere ethische Herausforderungen im Zusammenhang mit der Strahlentherapie-Behandlung des Morbus Dupuytren identifiziert werden. Soweit auf Grundlage der verfügbaren Informationen aussagbar, weisen die

typischen sozialen Gruppen der Betroffenen keine besonderen Vulnerabilitäten auf, die bei Aufklärung und Entscheidungsfindung besonders zu berücksichtigen wären. Der Einsatz der Strahlentherapie führt üblicherweise nicht zu (systematischen) Ungerechtigkeiten, wobei vermutlich nicht alle Betroffenen gleichermaßen über eine Behandlungsmöglichkeit durch die Strahlentherapie informiert werden. Aus organisatorischer Sicht wurden kein Bedarf an wesentlichen Änderungen der Organisationsstrukturen beim Einsatz der beiden Bestrahlungsgerätetypen (Orthovoltgerät bzw. Linearbeschleuniger) bei Betroffenen mit Morbus Dupuytren identifiziert. Aus rechtlicher Sicht darf eine Strahlentherapie nur nach Genehmigung der Anlage und von dafür qualifiziertem Personal bzw. approbierten Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden.

7 Diskussion

7.1 HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 3 systematische Übersichten zur Therapie des Morbus Dupuytren und 1 systematische Übersicht zur Therapie des Morbus Lederhose mit dem Publikationsdatum ab 2016 identifiziert; davon betrachtet jeweils nur 1 Übersicht ausschließlich Strahlentherapie. Alle diese Übersichten haben auch nicht kontrollierte Studien einbezogen. Nur eine der genannten systematischen Übersichten, von NICE 2016, identifizierte die Buch-Publikation zur Essener Studie [12] mit Angaben für die Kontrollgruppe ohne Strahlentherapie; die Publikation wurde allerdings vom NICE 2016 ausgeschlossen, da sie nicht peer-reviewed ist. Die Aussagen zur Strahlentherapie stützen sich lediglich auf nicht prospektiv angelegte kontrollierte (mit Personengruppe ohne Bestrahlung) Studien. Diese Übersichten schlussfolgern, dass Strahlentherapie bei den beiden Indikationen ohne ausreichende Evidenz angewendet wird.

In Bezug zu Schadenaspekten sind 2 nicht vergleichende Studien (beide aus gleicher Klinik in Deutschland [26,27]) mit langfristigem, über 10-jährigem Follow-up nach der Strahlentherapie des Morbus Dupuytren zu nennen, die jeweils in 2 von 3 dieser Übersichten betrachtet wurden. Bei allen Patientinnen und Patienten wurde die Gesamtdosis von 30 Gy eingesetzt (in 2 Serien je 5 Bestrahlungen). In Adamietz 2001 [26] wurden 176 Hände bei 99 Personen bestrahlt und ca. 10 Jahre (Medianwert) verfolgt; Betz 2010 [27] beschreibt 208 Hände bei 135 Personen nach der Bestrahlung und ca. 13-jährige Nachbeobachtung (auch Medianwert; Betroffene zum Teil überlappend). Es wurden lediglich milde unerwünschte Nebenwirkungen registriert, keine Geschwürbildung oder bösartige Tumoren. Für Therapie des Morbus Lederhose wurde auch in den beiden Studien ohne Vergleichsgruppe keine langfristigen Ergebnisse berichtet.

7.2 HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien

Die Fachgruppenspezifische evidenzbasierte S2e-Leitlinie der DEGRO [1] stützt sich in Bezug auf die Strahlentherapie des Morbus Dupuytren und des Morbus Lederhose sowohl auf die vergleichende Essener-Studie [12] als auch auf die identifizierten nicht vergleichenden Studien. Der Hauptautor der vergleichenden Studie ist auch ein Koordinator dieser Leitlinie. Sie fassen die vorliegende Evidenz zusammen und geben eine Empfehlung Grad B („sollte durchgeführt werden“) für den Einsatz der Strahlentherapie beim Morbus Dupuytren in den Stadien N und N/I. Der vorliegenden Bericht ermittelte hingegen einen Anhaltspunkt nur für Stadium N, da die errechneten Effektgrößen für andere Stadien deutlich niedriger ausfallen. Hinsichtlich Morbus Lederhose wird aus den Fallserien eine Empfehlung Grad C („kann durchgeführt werden“) für den Einsatz der Strahlentherapie bei eindeutiger zunehmender Symptomatik sowohl primär als auch sekundär nach Operation gegeben.

7.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Einige methodische Aspekte der systematischen Bewertung zum Thema des Berichts sollen an dieser Stelle angesprochen werden.

Bislang liegen für den vorliegenden HTA-Bericht nur Ergebnisse aus einer vergleichenden nicht randomisierten Studien zum Morbus Dupuytren vor; es fehlen randomisierte Studien zu beiden Indikationen und Studien zu gesundheitsökonomischen Aspekten. Es wurde darüber hinaus nur eine laufende Studie identifiziert (Studienergebnisse werden erst 2027 erwartet), sodass eher keine kurzfristige Änderung der Evidenzlage zu erwarten ist. Dabei ist festzuhalten, dass fehlende Evidenz neutral im Sinne von „Nutzen unklar“ und nicht fälschlicherweise als Nachweis für fehlenden Nutzen interpretiert werden soll.

Die für den vorliegenden HTA-Bericht einbezogene Studie wurde in einem Buch und als Kongresspräsentation (Video), aber nicht in einem pre-Review Journal publiziert. Sie wurde daher nicht durch die Recherche in den Literaturdatenbanken, sondern nur durch die Handsuche bzw. Autorenanfrage identifiziert. Da die Inhalte dieser Buch-Publikation nicht durch einen pre-Review Prozess überprüft wurden, sind diese mit einer zusätzlichen Vorsicht zu bewerten. Die genannte Buch-Publikation wurde allerdings auch in die S2e-Leitlinie von DEGRO [1] einbezogen. Wir gehen davon aus, dass diese Inhalte durch die Autorinnen und Autoren der Leitlinie geprüft wurden.

Bei etwa der Hälfte der Betroffenen in der einbezogenen Studie waren beide Hände betroffen. Die Studienauswertungen wurden pro Arm und nicht pro Betroffenen durchgeführt. Bei den entsprechenden Auswertungen ging es somit entsprechend um zum Teil abhängige Daten. Eine solche Anwendung der Standardverfahren (für unabhängige Beobachtungseinheiten) führt dann zu einer Unterschätzung der Varianz und möglicherweise zu falschen Signifikanzaussagen, da die errechneten p-Werte zu klein sind [28]. Die hohen beobachteten Effektgrößen können die entsprechende Unsicherheit zu den Signifikanzaussagen etwas mildern.

7.4 Weitere Aspekte

Die Strahlentherapie erfolgt zu einem Zeitpunkt, an dem bei den jeweiligen Betroffenen noch nicht klar ist, ob es bei ihnen eine Progression der Erkrankung und Verschlechterung der Symptome geben wird, was bei einigen Patienten zu einer Bestrahlung ohne individuellen Nutzen führen würde. Außerdem geht man davon aus, dass die Strahlentherapie bei den Betroffenen mit Morbus Dupuytren nur im proliferativen Stadium wirkt. Er wird daher vor Bestrahlung üblicherweise überprüft, ob sich die Betroffenen tatsächlich in einer proliferativen Phase befinden, sodass eine Bestrahlung erst dann, also z. T. mehrere Monate später, erfolgt.

Darüber hinaus handelt es sich bei Fibromatosen um gutartige Erkrankungen. Da die Bestrahlung grundsätzlich immer ein Risiko für strahlenbedingte Nebenwirkungen einschließlich Entstehung bösartiger Neubildungen beinhaltet, sollte man bei einer gutartigen Krankheit wie Morbus Dupuytren mit diesem Risiko vorsichtig umgehen. Das Risiko scheint aber aufgrund der geringen Strahlendosis und dem kleinen Bestrahlungsfeld (3 x 2 cm) nicht sehr relevant zu sein und wurde daher im Bericht nicht als Schaden eingeordnet. Dies wird durch die Ergebnisse der einbezogenen kontrollierten Studie als auch durch Ergebnisse anderer nicht kontrollierter Studien und Beobachtungen bestätigt, die bislang gar keine Entartungen nach Bestrahlung der gutartigen Neubildungen berichteten [12]. Es sind ebenfalls indirekte Effekte der Strahlentherapie über die Verminderung der notwendigen chirurgischen Eingriffe zu berücksichtigen. So ist in Fällen notwendiger handchirurgischer Therapiemaßnahmen mit einer deutlichen Komplikationsrate von insgesamt 15 bis 20 % zu rechnen [7].

Eine Untersuchung, inwieweit die möglichen Regime der Bestrahlung einen Unterschied bei den Effekten machen, war nicht das Ziel des vorliegenden HTA-Berichts. Aus praktischer Sicht ist diese Frage allerdings durchaus relevant. In der einbezogenen Studie gab es Unterschiede bei den Ergebnissen zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Tendenziell zeigte die Gruppe, bei der in 2 Serien jeweils 5 Bestrahlungen angewendet wurden, etwas bessere Ergebnisse als die Gruppe, bei der in 1 Serie 7 Bestrahlungen eingesetzt wurden. Allerdings waren nur die akuten Nebenwirkungen statistisch signifikant unterschiedlich [12]. Die Bestrahlung in 2 Serien wird zumindest in Deutschland vermutlich auch häufiger angewendet.

8 Schlussfolgerung

Viele Betroffene im Frühstadium des Morbus Dupuytren und des Morbus Ledderhose erleben eine fortlaufende Verschlechterung des Krankheitsbildes innerhalb von 5 Jahren. Die Bestrahlungstherapie mittels Orthovoltgerät oder Linearbeschleuniger wird vor allem mit dem Ziel des Aufhaltens dieser Krankheitsverschlechterung eingesetzt (Gewebe in der Wachstumsphase gelten als besonders empfindlich für die Bestrahlung). Die Evidenzlage ist insgesamt schlecht. Es gibt nur begrenzte Daten im Zusammenhang mit der Strahlentherapie-Behandlung bei Morbus Dupuytren. Das gilt für alle in diesem HTA-Bericht bearbeiteten Domänen. Entsprechend dieser Informationslage beschränken sich die Aussagen des Berichts ausschließlich auf Morbus Dupuytren und nicht auf Morbus Lederhose.

Aus den Ergebnissen der einzigen publizierten prospektiven vergleichenden Studie zum Vergleich Strahlentherapie versus abwartende Strategie ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Strahlentherapie bei Betroffenen mit Morbus Dupuytren im Stadium N. Durch den Einsatz der Strahlentherapie kann möglicherweise im mittelfristigem Follow-up nach ca. 10 Jahren der Anteil der Betroffenen mit Verschlechterung der Morbidität (Miteinbeziehung der Finger, Streckdefizit der Finger), mit Verschlechterung des Krankheitsstadiums, mit notwendigen Interventionen (Operationen oder Strahlentherapie) sowie mit Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität reduziert werden. Der ermittelte Anhaltspunkt für den Nutzen bezieht sich nicht auf Betroffene mit Morbus Dupuytren in fortgeschrittenen Stadien. Aussagen über langfristige Effekte (länger als 10 Jahre) können auf Grund fehlender Daten nicht getroffen werden.

Aus den vorliegenden Daten kann kein Anhaltspunkt für einen Schaden der Strahlentherapie ermittelt werden. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse nach der Strahlentherapie sind gut bekannt (Erythem, Hauttrockenheit, Schuppung oder milde Hautatrophie mit leichter subkutaner Fibrose), aber klinisch nicht sehr relevant und somit vertretbar (z. B. einfach mit Hautcremes behandelbar). Es wird weiterhin von einem sehr geringen Risiko für bösartige Neubildungen durch Strahlentherapie bei den meisten Betroffenen (Alter über 40 Jahre) und von etwas höherem Risiko bei unter 30-jährigen Betroffenen ausgegangen.

Betroffene, die keine fortlaufende Verschlechterung des Krankheitsbildes erleben, riskieren durch die Bestrahlung unerwünschte Ereignisse ohne jeglichen Nutzen zu erleiden. Der individuelle Krankheitsverlauf ist aber schwer vorherzusagen. Das ist sowohl aus medizinischer als auch aus ethischer Sicht bei der individuellen Entscheidung hinsichtlich Strahlentherapie zu berücksichtigen.

Die Versorgung mit Strahlentherapie ist in Deutschland aus organisatorischer Sicht nicht problematisch und es sind keine wesentlichen Änderungen der Organisationsstrukturen für den weiteren Einsatz der Strahlentherapie der beiden Bestrahlungstypen (des Orthovoltgeräts

oder des Linearbeschleunigers) bei Betroffenen mit Morbus Dupuytren erforderlich. Die rechtlichen Rahmenbedingungen für die Behandlung mit Strahlentherapie liegen ebenfalls vor (einschließlich der Kostenerstattung durch die Krankkassen) und müssen nicht angepasst werden. Der Einsatz der Strahlentherapie verursacht unabhängig von der untersuchten Strategie keine hohen Gesamtinterventionskosten sowohl bei Orthovolttherapie (150 € bzw. 188 €) als auch bei Bestrahlung an einem Linearbeschleuniger (362 € bzw. 493 €). Das gesellschaftliche Kosten-Nutzen-Verhältnis sollte allerdings noch in Studien bestimmt werden.

Die von Morbus Dupuytren Betroffenen sind häufiger Männer mittleren Alters. Es ist zu vermuten, dass Betroffene, die für eine Strahlentherapie für die Behandlung von Morbus Dupuytren vorstellig werden, häufig einen gewissen Bildungsstand aufweisen. Die voraussichtlich typischen sozialen Gruppen der Betroffenen sind daher i.d.R. nicht besonders vulnerabel und damit sind keine speziellen Herausforderungen bei der Aufklärung und Entscheidungsfindung zu erwarten. Es konnten auch keine weiteren bedeutenden ethischen oder sozialen Herausforderungen im Zusammenhang mit der Strahlentherapie-Behandlung bei Morbus Dupuytren identifiziert werden. So führt z. B. die Behandlung üblicherweise nicht zu (systematischen) Ungerechtigkeiten, wenngleich nicht ausgeschlossen werden kann, dass nicht alle Betroffenen gleichermaßen über die Behandlungsmöglichkeit durch eine Strahlentherapie informiert werden. Aus rechtlicher Sicht darf eine Strahlentherapie nur nach Genehmigung der Anlage und von dafür qualifiziertem Personal bzw. approbierten Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden. Die Aussagen des vorliegenden Berichts werden sich kurzfristig eher nicht ändern, da nur eine laufende randomisierte kontrollierte Studie zu Morbus Dupuytren (Ergebnisse in 2027 erwartet) sowie eine geplante randomisierte kontrollierte Studie zu Morbus Lederhose identifiziert wurden. Es sind keine ethisch bedenkenswerten Folgen zu erwarten, die mit der Veröffentlichung des Berichts einhergehen.

Aus den oben aufgeführten medizinischen, ökonomischen, sozialen, organisatorischen und ethischen Gründen kann keine allgemeine Empfehlung zum Einsatz der Strahlentherapie bei Morbus Dupuytren und bei Morbus Lederhose gegeben werden. Im Einzelfall und nach individueller Aufklärung kann die Strahlentherapie bei dem vorliegenden Anhaltspunkt für einen Nutzen und bislang vertretbaren Nebenwirkungen zumindest bei über 30-jährigen Betroffenen mit Morbus Dupuytren im Stadium N durchaus eine Behandlungsoption darstellen.

HTA-Details

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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 und / oder Fuß (gutartige Wucherungen des Bindegewebes): Profitieren Betroffene von einer Strahlentherapie?“ für die Erstellung eines HTA-Berichts mit der Projektnummer HT21-01 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 ein HTA-Berichtsprotokoll. Während der Erstellung des vorläufigen HTA wurden von den externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte konsultiert. Das HTA-Berichtsprotokoll in der Version 1.0 vom 29.10.2021 wurde am 02.11.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Auf Basis des HTA-Berichtsprotokolls wurde der vorliegende vorläufige HTA-Bericht durch externe Sachverständige unter Anwendung der Methodik des IQWiG erstellt. Vor der Veröffentlichung wurde ein Review des vorläufigen HTA-Berichts durch eine nicht projektbeteiligte Person durchgeführt. Der vorläufige HTA-Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese 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 IQWiG veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht veröffentlicht.

Dieser HTA-Bericht ist unter der Registrierungsnummer [CRD42021290142](#) bei PROSPERO, einem prospektiven Register für systematische Übersichtsarbeiten, registriert.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorläufiger HTA-Bericht im Vergleich zum HTA-Berichtsprotokoll

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

Spezifizierung 1: zu Methoden der Nutzenbewertung (A2.1.1.3)

Der patientenrelevante Endpunkt „Notwendigkeit einer Operation“ wurde auf den Endpunkt „Notwendige Interventionen“ erweitert.

A2 Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem HTA-Berichtsprotokoll wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden im Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Dieser HTA-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [28] erstellt.

A2.1 Nutzenbewertung

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

A2.1.1.1 Population

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

A2.1.1.2 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.

A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität, wie
 - Schmerzen
 - Funktionseinschränkungen
- Veränderung des Krankheitsstadiums (z. B. Progression, Remission)
- Notwendigkeit einer Operation (dieser Endpunkt wurde spezifiziert, s. A1.2)
- 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.

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 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:

- RCTs,
- quasirandomisierte kontrollierte Studien,
- 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.

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 7 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 7: 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 A2.1.1.1) |
| EN2 | Prüfintervention: Behandlung mit Strahlentherapie jeglicher Art (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2) |
| EN3 | Vergleichsintervention: Vorgehen ohne Einsatz der Strahlentherapie (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2) |
| EN4 | Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert |
| EN5 | Studientyp: RCTs und ggf. schrittweise andere vergleichende Interventionsstudien niedrigerer Evidenzstufe bis prospektive vergleichende Kohortenstudien (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4) |
| EN6 | Studiendauer: keine Einschränkung (siehe auch Abschnitt A2.1.1.5) |
| EN7 | Publikationssprache: Deutsch oder Englisch (siehe auch Abschnitt A2.1.1.6) |
| EN8 | Vollpublikation verfügbar ^a |
| <p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [29] oder TREND- [30] –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; RCT: Randomized Controlled Trial; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</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 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.

A2.1.2 Informationsbeschaffung

A2.1.2.1 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 A9.1.1.

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.

A2.1.2.2 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 A2.1.2.1), 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

A2.1.2.3 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 7) 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.

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. 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 A2.1.3.3 bis A2.1.3.5 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.

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 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.

A2.1.3.3 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 [31] 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 [32]. 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, 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 schmalere 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, zum Beispiel wenn die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies nicht der Fall, wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage 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 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 z. B. das Beta-binomialmodell bei binären Daten [33] angewendet werden.

A2.1.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die z. B. 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 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. 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 gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden.

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 8 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 8: Regelmäßig 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.

A2.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

A2.2.1 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, zum Beispiel aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis Related Groups (DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin beziehungsweise Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

A2.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

A2.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

A2.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [34], 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.

A2.2.2.1.2 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

A2.2.2.1.3 Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug

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

A2.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

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

Tabelle 9: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

| Einschlusskriterien | |
|----------------------------|---|
| EÖ1 | Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt A2.2.2.1.1) |
| EÖ2 | Vollpublikation verfügbar |
| EÖ3 | Publikationssprache: Deutsch oder Englisch |

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

- 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

A2.2.2.3 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 9) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

A2.2.2.4 Informationsbewertung

A2.2.2.4.1 Datenextraktion

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

A2.2.2.4.2 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) [35].

A2.2.2.4.3 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 [36].

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 Prüfintervention 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 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) [37]; bei Bedarf werden weitere Prinzipien, z. B. anhand des Hofmannschen Fragenkatalogs [38] 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 beziehungsweise 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 vor allem auf theoretische Reflexion zurückgegriffen.

A2.3.2 Informationsbeschaffung

Orientierende Recherche

Fachliteratur für die Spezifizierungen beziehungsweise 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 -aufsteller Hinweise auf mögliche ethische Aspekte enthalten.

A2.3.3 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 [37,38]. Ebenso wird die Informationsquelle (Literaturrecherche, Interview-Transkripte, theoretische Reflexion) festgehalten. Das Vorgehen wird durch eine 2. 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.

A2.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

A2.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen

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

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

A2.4.2 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 [39].

A2.4.3 Informationsaufbereitung

Datenextraktion

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

Soziale Aspekte

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (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 [40] vorgeschlagenem umfassenden konzeptionellen Rahmen.

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 [19] 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 [20] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

A2.5 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 gegebenenfalls ein logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA erstellt [41].

A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von den 4 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A8.1.1) wurde keine systematische Übersicht als aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

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 Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A9.1.1. Die letzte Suche fand am 21.10.2021 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A8.1.2.

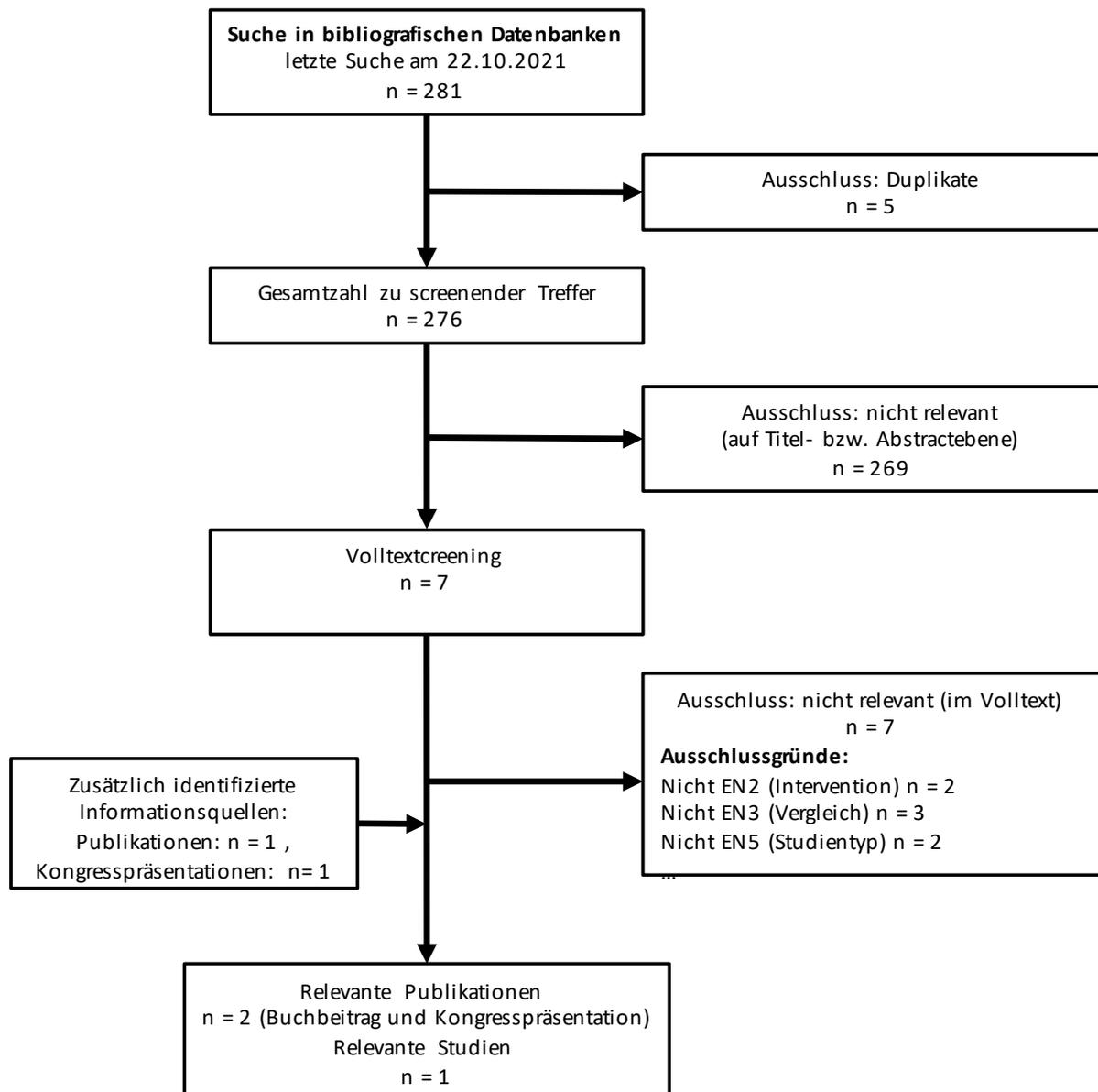


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung zur Nutzenbewertung

A3.1.2.1.2 Studienregister

In den Studienregistern wurden keine relevanten Studien bzw. Dokumente mit berichteten Ergebnissen aber 2 Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A9.1.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 22.10.2021 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 Informationsbeschaffung wurden 4 systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A8.1.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet. In Referenzlisten der systematischen Übersichten wurde 1 Publikation zur relevanten Studie identifiziert, der Essener Studie [12], die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnte. Bei der Autorenanfrage ergab sich zu dieser Studie noch ein Verweis auf eine Kongresspräsentation (Video) mit relevanten Zusatzdaten [21].

A3.1.2.2.2 Autorinnen- und Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Anfragen an einen Autor versendet (Tabelle 10). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 10: Übersicht zu Anfrage an Autor

| Studie | Inhalt der Anfrage | Antwort ja / nein | Inhalt der Antwort |
|----------------|---|-------------------|--|
| Essener Studie | Weitere Untersuchungszeitpunkte (neben Untersuchungen nach 1 und 3 Jahren) und ggf. Patientenzahlen bei diesen FUs. | Ja | Untersuchungen erfolgten zu bestimmten Zeitpunkten (12/2010 und 11/2014). Dabei wurden alle Betroffenen eingeladen. Da die Rekrutierung 12 Jahre dauerte, hatten die Betroffenen an den Zeitpunkten sehr unterschiedliche FUs. Folgerichtig wurde die durchschnittliche Dauer der FUs verwendet. |
| | Vorliegen von Daten zu bestimmten FUs (z. B. nach 7 Jahren) anstatt zu durchschnittlichen FUs. | Ja | Nein. Untersuchungen erfolgten zu bestimmten Zeitpunkten an denen die Betroffenen unterschiedliche FUs hatten. Für diese Daten konnte nur die durchschnittliche Dauer der FUs verwendet werden. |
| | Lost-to FU am 12/2010 (Buchbeitrag 2012) | Ja | Zu diesem Zeitpunkt waren alle Patienten noch in der Nachverfolgung vorhanden (kein Lost-to FU). 135 (624-489) Betroffene wurden in die Auswertung nicht einbezogen, da FU nicht mindestens 5 Jahren war (begründetes Einschlusskriterium). |
| | Verfügbarkeit von Daten zu den 135 (624-489) in die Auswertung in Buchbeitrag 2012 nicht einbezogen Betroffenen | Ja | Ja, aber Zusammenstellung erfordert Zeit. Diese Patienten sind allerdings im FU 11/2014 erfasst (nur 12 Patienten Lost-to-FU). |
| | Untersuchungen bei den 489 in die Auswertung einbezogenen | Ja | Bei allen eingeschlossenen Betroffenen wurde FU Untersuchung nach 5 Jahren |

| Studie | Inhalt der Anfrage | Antwort ja / nein | Inhalt der Antwort |
|---------------|---|-------------------|---|
| | Betroffenen (FU am 12/2010, Buchbeitrag 2012), ggf. Umgang mit fehlenden Daten. | | tatsächlich durchgeführt. Es wurde keine Daten von vorherigen FUs übertragen. |
| | Angaben für FU 11/2014 (in der Kongresspräsentation 2015) zum Endpunkt Progression (gemessen nur durch objektive oder auch durch subjektive klinische Zeichen?) | Ja | In der Kongresspräsentation (2015) wurden Ergebnisse für „Progression“ präsentiert, die durch objektive klinische Zeichen festgestellt wurde. |
| | Ergebnisse zum FU 11/2014 für andere Endpunkte außer den in der Kongresspräsentation 2015 dargestellten Endpunkten Progression und Handchirurgie | Ja | Ja, aber Zusammenstellung erfordert Zeit. |
| | Definition des im Buchbeitrag (2012) präsentierten Endpunkts „necessity of surgery“ (Notwendigkeit einer Chirurgie): Kriterien zur Feststellung dieser Notwendigkeit. | Nein | - |
| | Verfügbarkeit von Auswertungen pro Patient anstatt vorhandener Auswertung pro Hände | Ja | Ja, aber Zusammenstellung erfordert Zeit |
| | Verfügbarkeit von Daten für Subgruppen (N, N/I, I und II-IV) über die für den Endpunkt „Progression“ vorhandenen Daten hinaus | Ja | Ja, aber Zusammenstellung erfordert Zeit. |
| FU: Follow-up | | | |

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnte insgesamt nur 1 relevante Studie identifiziert werden (siehe auch Tabelle 11). Die Studie wurde trotz des nicht-randomisierten Studiendesign eingeschlossen, da sie ausführliche Daten zu den Basischarakteristika darstellte und ermöglichte, Effekte der Confounder adäquat zu berücksichtigen (diese Effekte sind laut eigener Sensitivitätsanalyse relativ gering).

Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung

| Studie | Verfügbare Dokumente | | |
|----------------|--|--|--------------------|
| | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern | Sonstige Dokumente |
| Essener Studie | nein | nein | Ja [12], [21] |

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 12 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 12: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

| Studie | Dokumentart, ggf. Studienregister ID, Zitat | Studientyp | Geplante Fallzahl | Status (ggf. geplantes Studienende) |
|----------------------------------|--|------------|-------------------|--------------------------------------|
| Ohne Name (zu Morbus Ledderhose) | Studienregistereintrag, ID NCT03507010 [42] | RCT | 84 | Geplant ^b (November 2021) |
| DEPART (zu Morbus Dupuytren) | Studienregistereintrag ID ACTRN12618000951257 [43] | RCT | 1120 ^a | laufend (Juli 2027) |

a: aktuell erst 194 Betroffene einbezogen (4.11.2021),
b: noch keine Rekrutierung (Status: „active, not recruiting“; 8.11.2021).

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

| Studie (Studienprotokoll) | Studiendesign | Anzahl Patienten | Intervention | Vergleich | Ort und Zeitraum der Durchführung | Zeitpunkte der Auswertungen | Relevante Endpunkte ^a |
|--|---|--|--|-------------------------|---|--|--|
| Essener Studie (Studienprotokoll liegt nicht vor) | Prospektive Vergleichende Kohortenstudie ^b | Alle: 624 Untersucht 12/2010: 489 (78%) ^c Untersucht 11/2014: 612 (98%) | Strahlentherapie (2 Studienarme: 21 Gy, 30 Gy) | Abwartende Strategie | Alfried Krupp Krankenhaus, Essen, Deutschland Januar 1997 bis Januar 2009 (Rekrutierung) | Follow-up: - 3 Monate, - 12 Monate - 12/2010 (mindestens 5 Jahre ^c , im Durchschnitt 102 Monate bzw. 8,5 Jahre) - 11/2014 (bei allen >5 Jahre, im Durchschnitt 10,3 Jahre) | Primäre Endpunkte: - Progression (objektive klinische Zeichen), - Notwendigkeit einer Operation, - Salvage- Operation Sekundäre Endpunkte: - Therapie von Nebenwirkungen, - Subjektive Parameter (Symptome und Funktionen) - Objektive Parameter (u.a. Streckdefizit der Finger), - Patientenzufriedenheit mit dem Krankheitszustand |
| <p>a: Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Als Kontrollgruppe dienten Betroffene, die die Behandlung mit der Strahlentherapie abgelehnt hatten.</p> <p>c: Patientinnen und Patienten mit < 5 jährigem Follow-up (im Januar 2011) ausgeschlossen.</p> | | | | | | | |

Tabelle 14: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|----------------|--|---------------------------------|
| Essener Studie | - Frühes klinisches Stadium des progressiven Morbus Dupuytren; - für Follow-up im Dezember 2010: Mindestens 5 jähriges Follow-up (489 von 624 Betroffenen) | Keine Angaben |

Tabelle 15: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

| Studie | Intervention | Vergleich | Begleittherapie |
|----------------|---|---|-----------------|
| Essener Studie | Strahlentherapie (randomisiert in 2 Studienarme): - in 1 Serie 7 mal 3 Gy (an jedem 2. Tag), insgesamt 21 Gy (N=199) ^a , - in 2 Serien jeweils 5 mal 3 Gy (in einer Woche; Intervall 10 bis 12 Wochen zwischen den Serien); insgesamt 30 Gy (N=207) ^b . Orthovolttherapie 120 kV X-rays (20 mAs/2 mm Al Filter) | Abwartende Strategie („wait-and-see strategy“): bei eigener Entscheidung der Betroffenen gegen Strahlentherapie (N=83) | K. A. |

K. A.: Keine Angaben; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten
a: Insgesamt 2 Betroffene (1%) erhielten nur 15 Gy.
b: Insgesamt 7 Betroffene (3%) erhielten nur 15 Gy (erste Serie).

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation

| Studie Gruppe | N’Pt | N’H (%UL) | Alter [Jahre]; MW ± SD | N Frauen; N Männer (% Frauen) | Stadium „N“ N’H (%) | Stadium II-IV; N’H (%) | Symptom Score; MW± SD |
|---|------|-----------|------------------------|-------------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|
| Essener Studie (FU in 12/2010) ^a | | | | | | | |
| ST 21 Gy | 199 | 293 (53%) | 62 ± 13 | 83; 116 (42%) | 195 (67%) | 5 (2%) | 3,1 ± 1,6 |
| ST 30 Gy | 207 | 303 (53%) | 63 ± 9 | 81; 126 (39%) | 199 (66%) | 4 (1%) | 3,0 ± 1,5 |
| Abwarten | 83 | 122 (53%) | 61 ± 11 | 34; 49 (41%) | 76 (62%) | 9 (7%*) | 3,3 ± 1,8 |
| Essener Studie (FU in 11/2014) | | | | | | | |
| ST 21 Gy | 253 | 365 (52%) | K.A. | K.A. | 241 (66%) | K.A. | 3,1 ± 1,6 |
| ST 30 Gy | 258 | 374 (52%) | K.A. | K.A. | 243 (65%) | K.A. | 3,1 ± 1,7 |
| Abwarten | 101 | 141 (53%) | K.A. | K.A. | 89 (63%) | K.A. | 3,3 ± 1,8 |

* Unterschied signifikant (in der Publikation Angabe 9%: falsch berechnet).
FU: Follow-up; K.A.: Keine Angaben; N’Pt: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; N’H: Anzahl betroffener Hände; ST: Strahlentherapie; %UL: Anteil Patientinnen und Patienten mit nur 1 betroffenen Hand (unilateral).
a: Patientinnen und Patienten mit < 5 jährigem Follow-up (im Januar 2011) ausgeschlossen.

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Essener Studie war eine nicht randomisierte vergleichende Studie. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial – nicht randomisierte Studie

| Studie | zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial |
|----------------|------------------------------------|--|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---|
| | | | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen | | | |
| | ja / nein / unklar | ja / nein / unklar | ja / nein / unklar | ja / nein / unklar | ja / nein / unklar | ja / nein | (immer hoch) |
| Essener Studie | ja | unklar ^a | nein | nein | unklar ^b | nein ^{c, d} | hoch |

a: Als Kontrollgruppe dienten Betroffene, die die Behandlung mit der Strahlentherapie abgelehnt hatten. Anteil Hände mit Rezidivkrankung sowie Anteil Hände in Stadien II bis IV jeweils signifikant häufiger in der Kontrollgruppe (7% vs. 2%; $p < 0,05$); Durchschnittliches Streckdefizit signifikant höher in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Der Effekt des Unterschieds von Händen in Stadien II bis IV auf die Ergebnisse ist laut eigener Sensitivitätsanalyse als relativ gering einzuschätzen.

b: Ein publiziertes Studienprotokoll und ein Peer-Review-Verfahren vor der Studienpublikation sowie vor der Kongresspräsentation fehlen.

c: Alle Endpunkte wurden pro Hände statt pro Betroffene ausgewertet. Dabei handelt es sich um Auswertung von zum Teil abhängigen Daten innerhalb eines Behandlungsarms (bei etwa der Hälfte der Betroffenen sind beide Hände betroffen). Die Anwendung der Standardverfahren für unabhängige Beobachtungseinheiten führt zu einer Unterschätzung der Varianz und möglicherweise zu falschen Signifikanzaussagen, da die errechneten p-Werte zu klein sind [28].

d: Patienten mit Follow-up unter 5 Jahren wurden bei der Auswertung im Januar 2011 (mit der Begründung: „... any successful early treatment strategy requires at least 5 years follow-up (FU) for long-term evaluation“) ausgeschlossen.

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial aller Endpunkte entspricht dem endpunktübergreifendem Verzerrungspotenzial dieser Studie und ist hoch.

A3.3.2 Ergebnisse

Die im Buchbeitrag publizierte Ergebnisse der Essener Studie für das durchschnittliche Follow-up von 8,5 Jahren sind in der Tabelle 18 präsentiert.

Tabelle 18: Ergebnisse der Essener Studie (durchschnittliches Follow-up 8,5 Jahre)

| Endpunkte | Strahlentherapie ^a | | | Abwarten | | | Strahlentherapie vs. Abwarten | | |
|--|-------------------------------|-----------------------|-----|----------|-----------------------|-----|-------------------------------|-----------|---------------------|
| | N | Hände mit Ereignissen | | N | Hände mit Ereignissen | | Effektmaß | [95 %-KI] | p-Wert ^b |
| | | n | % | | n | % | | | |
| Morbidität | | | | | | | | | |
| Miteinbeziehung der Finger (Zunahme) | 293 | 16 | 6% | 122 | 37 | 30% | K.A. | K.A. | P<0,001 |
| | 303 | 9 | 3% | | | | | | P<0,001 |
| Streckdefizit der Finger (Zunahme) | 293 | 21 | 7% | 122 | 43 | 35% | K.A. | K.A. | P<0,001 |
| | 303 | 13 | 4% | | | | | | P<0,001 |
| Symptom-Erleichterung ^c | 113 | 24 | 21% | 51 | 4 | 8% | K.A. | K.A. | P<0,001 |
| | 125 | 32 | 26% | | | | | | P<0,001 |
| Veränderung des Krankheitsstadiums | | | | | | | | | |
| Progression (nur objektive klinische Zeichen) | 293 | 64 | 22% | 122 | 63 | 52% | K.A. | K.A. | P<0,001 |
| | 303 | 49 | 16% | | | | | | P<0,001 |
| Progression (objektive und subjektive klinische Zeichen) | 293 | 71 | 24% | 122 | 76 | 62% | K.A. | K.A. | P<0,001 |
| | 303 | 59 | 20% | | | | | | P<0,001 |
| Notwendige Interventionen | | | | | | | | | |
| Notwendigkeit einer Operation | 293 | 35 | 12% | 122 | 37 | 30% | K.A. | K.A. | P<0,001 |
| | 303 | 25 | 8% | | | | | | P<0,001 |
| Salvage-Therapie (Operation oder Strahlentherapie) | 293 | 16 | 6% | 122 | 24 | 20% | K.A. | K.A. | P<0,001 |
| | 303 | 18 | 6% | | | | | | P<0,001 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | | | |
| Patientenzufriedenheit mit dem Krankheitszustand | 293 | 141 | 48% | 122 | 12 | 10% | K.A. | K.A. | P<0,001 |
| | 303 | 155 | 51% | | | | | | P<0,001 |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | | | | | |
| Akute Toxizität (innerhalb von 6 Wochen) ^d | 293 | 93 | 32% | 122 | K.A. | | K.A. | K.A. | K.A. |
| | 303 | 74 | 24% | | | | | | |
| Chronische Nebenwirkungen ^e | 293 | 48 | 16% | 122 | K.A. | | K.A. | K.A. | K.A. |
| | 303 | 35 | 12% | | | | | | |

k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl betroffener Hände; n: Anzahl Hände mit Ereignis.

a: Angaben oben für 21 Gy Gruppe, unten für 30 Gy Gruppe. Unterschiede zwischen den Gruppen für alle Endpunkte mit Ausnahme von Akuter Toxizität (p=0,046) statistisch nicht signifikant.

b: Es geht um Auswertung pro Hände; d.h. von zum Teil abhängigen Daten innerhalb eines Behandlungsarms (bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten sind beide Hände betroffen).

c: Ergebnisse zur Ableitung des Nutzens nicht herangezogen, da Bezug nur Teilpopulation (<50%).

d: meistens Erythem und/oder Hauttrockenheit

e: meistens Hauttrockenheit, Schuppung oder milde Hautatrophie mit leichter subkutaner Fibrose.

Die aus der Essener Studie errechneten Effektgrößen zeigten sich als stark (Tabelle 19).

Tabelle 19: Aus der Essener Studie errechneten Effektgrößen (durchschnittliches Follow-up 8,5 Jahre)

| Endpunkte | Strahlentherapie ^a | | | Abwarten | | | Strahlentherapie vs. Abwarten | | |
|---|-------------------------------|-----------------------|-----|----------|-----------------------|-----|-------------------------------|------------------------|------------|
| | N | Hände mit Ereignissen | | N | Hände mit Ereignissen | | RR | (95 %-KI) ^b | X-Fach |
| | n | % | n | % | | | | | |
| Morbidität | | | | | | | | | |
| Miteinbeziehung der Finger (Zunahme) ^c | 596 | 25 | 4% | 122 | 37 | 30% | 0,14 | (0,09; 0,22) | 7,2 |
| Streckdefizit der Finger (Zunahme) ^c | 596 | 34 | 6% | 122 | 43 | 35% | 0,16 | (0,11; 0,24) | 6,2 |
| Symptom-Erleichterung ^d | 238 | 56 | 24% | 51 | 4 | 8% | Nicht berechnet | | 3,0 |
| Veränderung des Krankheitsstadiums | | | | | | | | | |
| Progression (nur objektive klinische Zeichen) ^c | 596 | 113 | 19% | 122 | 63 | 52% | 0,37 | (0,29; 0,47) | 2,7 |
| Progression (objektive und subjektive klinische Zeichen) ^c | 596 | 130 | 22% | 122 | 76 | 62% | 0,35 | (0,29; 0,43) | 2,9 |
| Notwendige Interventionen | | | | | | | | | |
| Notwendigkeit einer Operation ^c | 596 | 60 | 10% | 122 | 37 | 30% | 0,33 | (0,23; 0,48) | 3,0 |
| Salvage-Therapie (Operation oder Strahlentherapie) ^c | 596 | 34 | 6% | 122 | 24 | 20% | 0,29 | (0,18; 0,47) | 3,4 |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | | | |
| Patientenzufriedenheit mit dem Krankheitszustand | 596 | 296 | 50% | 122 | 12 | 10% | Nicht berechnet | | 5,0 |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | | | | | | |
| Akute Toxizität (innerhalb von 6 Wochen) ^e | 596 | 167 | 28% | 122 | K.A. | | Nicht möglich | | |
| Chronische Nebenwirkungen ^f | 596 | 83 | 14% | 122 | K.A. | | Nicht möglich | | |

k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl betroffener Hände; n: Anzahl Hände mit Ereignis.
a: Angaben für beide Strahlentherapiegruppen zusammengefasst.
b: Es geht um Auswertung pro Hände; d. h. von zum Teil abhängigen Daten innerhalb eines Behandlungsarms (bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten sind beide Hände betroffen).
c: Für diesen Endpunkt wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt: zuerst erfolgte mithilfe verschiedener Szenarien die Transformation von Ereignissen pro Hände- auf Patientenebene, dann wurden die Ereignisse auf alle Patienten (auch mit Follow-up unter 5 Jahren) bezogen. Danach wurde die Analyse wiederholt, aber nach Abzug von Händen in Stadien II-IV und entsprechenden Ereignissen. Die Ergebnisse blieben signifikant.
d: Ergebnisse zur Ableitung des Nutzens nicht herangezogen, da Bezug nur Teilpopulation (<50%).
e: meistens Erythem und/oder Hauttrockenheit.
f: meistens Hauttrockenheit, Schuppung oder milde Hautatrophie mit leichter subkutaner Fibrose (einfach z.B. mit Hautcrems behandelbar).

Der Symptom-Score, zum Endpunkt Morbidität gehörend, stieg um 1,4 bis 4,7 Punkte bei der abwartenden-Strategie und sank um 0,5 bis 2,6 Punkte in der 21 Gy Gruppe und um 0,7 bis 2,3 Punkte in der 30 Gy Gruppe (für beide Unterschiede $p < 0,05$). Es gab in der Publikation keine Angaben zu Sterbefällen.

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen für 6 Endpunkte blieben Ergebnisse in allen realistischen Szenarien signifikant. Eine deutlich größere Anzahl von Ereignissen in den Bestrahlungstherapiegruppen bzw. Anzahl von Patienten ohne Ereignisse in der Kontrollgruppe wären notwendig, um die beobachtete Signifikanz der Unterschiede für diese Endpunkte zu eliminieren. Dies spricht für Robustheit der ermittelten Ergebnisse.

Das Krankheitsstadium vor Strahlentherapie erwies sich als der wichtigste Faktor hinsichtlich des Effekts auf die Progression der Krankheit (Tabelle 20).

Tabelle 20: Aus der Essener Studie errechnete Effektgrößen für die jeweiligen Stadien (durchschnittliches Follow-up 8,5 Jahre)

| Endpunkte | Strahlentherapie ^a | | | Abwarten | | | Strahlentherapie vs. Abwarten | | |
|---|-------------------------------|-----------------------|-----|----------|-----------------------|------|-------------------------------|------------------------|------------|
| | N | Hände mit Ereignissen | | N | Hände mit Ereignissen | | RR | (95 %-KI) ^b | X-Fach |
| | n | % | n | % | | | | | |
| Progression (nur objektive klinische Zeichen) | | | | | | | | | |
| Stadium N | | | | | | | | | |
| 21GY-Gruppe | 195 | 14 | 7% | 76 | 26 | 34% | 0,21 | (0,12; 0,38) | 4,8 |
| 30GY-Gruppe | 199 | 7 | 4% | 76 | 26 | 34% | 0,10 | (0,05; 0,23) | 9,7 |
| Beide Gruppen zusammen | 394 | 21 | 5% | 76 | 26 | 34% | 0,16 | (0,09; 0,26) | 6,4 |
| Stadium N/I | | | | | | | | | |
| 21GY-Gruppe | 50 | 21 | 42% | 21 | 14 | 67% | 0,63 | (0,40; 0,98) | 1,6 |
| 30GY-Gruppe | 53 | 16 | 30% | 21 | 14 | 67% | 0,45 | (0,27; 0,75) | 2,2 |
| Beide Gruppen zusammen | 103 | 37 | 36% | 21 | 14 | 67% | 0,54 | (0,36; 0,80) | 1,9 |
| Stadium I | | | | | | | | | |
| 21GY-Gruppe | 43 | 25 | 58% | 16 | 14 | 88% | 0,66 | (0,49; 0,91) | 1,5 |
| 30GY-Gruppe | 47 | 23 | 49% | 16 | 14 | 88% | 0,56 | (0,40; 0,79) | 1,8 |
| Beide Gruppen zusammen | 90 | 48 | 53% | 16 | 14 | 88% | 0,61 | (0,47; 0,80) | 1,6 |
| Stadium II-IV | | | | | | | | | |
| 21GY-Gruppe | 5 | 4 | 80% | 9 | 9 | 100% | 0,80 | (0,52; 1,24) | 1,3 |
| 30GY-Gruppe | 4 | 3 | 75% | 9 | 9 | 100% | 0,75 | (0,43; 1,32) | 1,3 |
| Beide Gruppen zusammen | 9 | 7 | 78% | 9 | 9 | 100% | 0,78 | (0,55; 1,10) | 1,3 |
| KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl betroffener Hände; n: Anzahl Hände mit Ereignis. a: Angaben für beide Strahlentherapiegruppen zusammengefasst. b: Es geht um Auswertung pro Hände; d. h. von zum Teil abhängigen Daten innerhalb eines Behandlungsarms (bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten sind beide Hände betroffen). | | | | | | | | | |

Die errechneten Effektgrößen zeigten sich als stark für Stadium N (zwischen 4,8 und 9,7), wobei für Stadium N/I und für Stadium I die Effektgrößen deutlich niedriger ausfallen (zwischen 1,5 und 2,2). Für Stadien II bis IV war der Effekt auf die Progression nicht statistisch signifikant. Die Unterschiede zwischen den beiden in der Studie untersuchten Bestrahlungsstrategien sind für alle Endpunkte mit Ausnahme von Akuter Toxizität ($p=0,046$; häufiger nach einer Serie von 7 Bestrahlungen als nach 2 Serien von jeweils 5 Bestrahlungen) im Follow-up nach 8,5 Jahren statistisch nicht signifikant. Der Effekt auf die Krankheitsprogression ist stärker (aber nicht statistisch signifikant) nach 2 Serien von jeweils 5 Bestrahlungen (insgesamt 30 Gy) als nach einer Serie von 7 Bestrahlungen (insgesamt 21 Gy) in den Stadien N, N/I und I.

Die aus der Kongresspräsentation ermittelten Ergebnisse der Essener Studie für das durchschnittliche Follow-up von 10,3 Jahren sind in der Tabelle 21 präsentiert. Die Ergebnisse waren statistisch signifikant zugunsten der Strahlentherapie, die errechneten Effektgrößen zeigten sich als stark. Hinsichtlich unerwünschter Effekte wurde Hauttrockenheit (einfach z. B. mit entsprechenden Hautcrems behandelbar) bei 14% Betroffenen angegeben, aber kein Ulcus und kein Krebs.

Tabelle 21: Ergebnisse der Essener Studie (für das durchschnittliche Follow-up von 10,3 Jahren) und den aus diesen Ergebnissen errechneten Effektgrößen

| Endpunkte | Strahlentherapie ^a | | | Abwarten | | | Strahlentherapie vs. Abwarten | | |
|--|-------------------------------|-----------------------|-----|----------|-----------------------|-----|-------------------------------|------------------------|------------|
| | N | Hände mit Ereignissen | | N | Hände mit Ereignissen | | RR | (95 %-KI) ^b | X-Fach(|
| | | n | % | | n | % | | | |
| Veränderung des Krankheitsstadiums | | | | | | | | | |
| Progression | 739 | 166 | 22% | 141 | 93 | 66% | 0,34 | (0,28; 0,41) | 2,9 |
| 21Gy | 365 | 95 | 26% | | | | | | 2,5 |
| 30Gy | 374 | 71 | 19% | | | | | | 3,4 |
| Notwendige Interventionen | | | | | | | | | |
| Handchirurgie | 739 | 81 | 11% | 141 | 68 | 48% | 0,23 | (0,17; 0,30) | 4,4 |
| 21Gy | 365 | 51 | 14% | | | | | | 3,5 |
| 30Gy | 374 | 30 | 8% | | | | | | 6,0 |
| KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl betroffener Hände; n: Anzahl Hände mit Ereignis. a: Angaben für beide Strahlentherapiegruppen zusammengefasst und getrennt für jede Gruppe (Unterschiede zwischen den Therapiegruppen statistisch signifikant). b: Es geht um Auswertung pro Hände; d. h. von zum Teil abhängigen Daten innerhalb eines Behandlungsarms (bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten sind beide Hände betroffen). | | | | | | | | | |

Im Follow-up nach 10,3 Jahren waren die Rate der Krankheitsprogression und die der Handchirurgie statistisch signifikant seltener nach 2 Serien von jeweils 5 Bestrahlungen (insgesamt 30 Gy) als nach einer Serie von 7 Bestrahlungen (insgesamt 21 Gy).

Langfristigere Ergebnisse (im Durchschnitt länger als 10,3 Jahre) zu chronischen Nebenwirkungen für die Strahlentherapie bei Morbus Dupuytren aus vergleichenden Studien fehlen. Aufgrund fehlender neuer Ergebnisse zur Tumorauslösung wird weiterhin vom einem sehr geringen Risiko für bösartige Neubildungen durch Strahlentherapie bei den meisten Betroffenen (Alter über 40 Jahre) und von einem etwas höheren Risiko bei unter 30-jährigen Betroffenen ausgegangen (siehe 1.2.2). Für die Strahlentherapie bei Morbus Lederhose liegt keine Evidenz aus vergleichenden Studien vor.

A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

A4.1 Bestimmung der Interventionskosten

Da für die Strahlentherapie des Morbus Lederhose keine Evidenz aus vergleichenden Studien vorliegt, bezieht sich die Bestimmung der Interventionskosten nur auf Morbus Dupuytren.

Als Vergleichsintervention wird nur die Abwarten-Strategie betrachtet, für die jedoch keine regelhaften Interventionskosten erwartet werden (die Kosten möglicher Operationen werden nicht aufgeführt, da diese in einer späteren Krankheitsphase erfolgen und nicht zu den unmittelbaren Interventionskosten zählen).

In Tabelle 22 werden die Kosten der Prüfindervention und der Vergleichsintervention pro Anwendung dargestellt.

Tabelle 22: Kosten der Prüfindervention und der Vergleichsintervention

| Intervention | Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog | Kosten pro Anwend. | Anzahl Anwend. | Begründung (Quelle) Bezugsjahr | Erstattungs-fähigkeit |
|---|---|--|------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Strahlentherapie | 25310 ^a 25316 ^b | 12,96 € ^a 43,37 € ^b | 7 oder 10 ^c | EBM 2022/1 [22] | ja |
| Abwarten | - | 0 | 0 | - | - |
| Anwend.: Anwendung a: bei Weichstrahl oder Orthovolttherapie, nach EBM 2022/01 [22] b: bei Bestrahlung an einem Linearbeschleuniger, nach EBM 2022/01 [22] c: entsprechend Essener-Studie: 7 Bestrahlungen in 1 Serie oder insgesamt 10 Bestrahlungen in 2 Serien. | | | | | |

In Tabelle 23 werden erstattungsfähige Leistungen dargestellt, die bei Anwendung der Prüfindervention und der Vergleichsintervention zusätzlich erforderlich sind.

Tabelle 23: Art und Anzahl der erstattungsfähigen zusätzlichen Leistungen

| Intervention | Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog | Kosten pro Leist. | Anzahl Leist. | Begründung (Quelle) Bezugsjahr |
|--------------------|---|-------------------|---------------|--------------------------------|
| Strahlentherapie | 25210 „Konsiliarpauschale“ | 36,28 € | 1 | EBM 2022/1 [22] |
| | 25340 „Bestrahlungsplanungspauschale“ | 22,53 € | 1 | EBM 2022/1 [22] |
| Abwarten | - | - | - | - |
| Leist.: Leistungen | | | | |

Es gibt keine nicht erstattungsfähigen Leistungen und Zuzahlungen, die mit Einsatz der Strahlentherapie und des Abwartens verbunden sind.

In Tabelle 24 wird die Summe aller Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention durch Zusammenführung der Angaben in Tabelle 22 bis Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 24: Summe aller Interventionskosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention

| Bezeichnung der Intervention | Kostenparameter | Summe aller Anwendungskosten (in €) |
|---|---|-------------------------------------|
| Strahlentherapie | Erstattungsfähige Kosten (Summe; entsteht nur aus Kosten der Intervention) | |
| | <i>bei Weichstrahl oder Orthovolttherapie</i> | 150 bzw. 188^a |
| | <i>bei Bestrahlung an einem Linearbeschleuniger</i> | 362 bzw. 493^b |
| | Nicht erstattungsfähige Kosten (alle) | 0 |
| | Summe gesamt | |
| | <i>bei Weichstrahl oder Orthovolttherapie</i> | 150 bzw. 188 |
| | <i>bei Bestrahlung an einem Linearbeschleuniger</i> | 362 bzw. 493 |
| Abwarten | Kosten (alle) | 0 |
| a: je nach Strategie 7 oder 10 Anwendungen GOP 25310 je 12,96 € und zusätzlich einmalig GOP 25210 „Konsiliarpauschale“ 36,28 € sowie einmalig GOP 25340 „Bestrahlungsplanungspauschale“ 22,53 € [22] b: je nach Strategie 7 oder 10 Anwendungen GOP 25316 je 43,37€ und zusätzlich einmalig GOP 25210 „Konsiliarpauschale“ 36,28 € sowie einmalig GOP 25340 „Bestrahlungsplanungspauschale“ 22,53 € [22] | | |

A4.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen

A4.2.1 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 A9.2. Die letzte Suche fand am 29.10.2021 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A8.2.2.

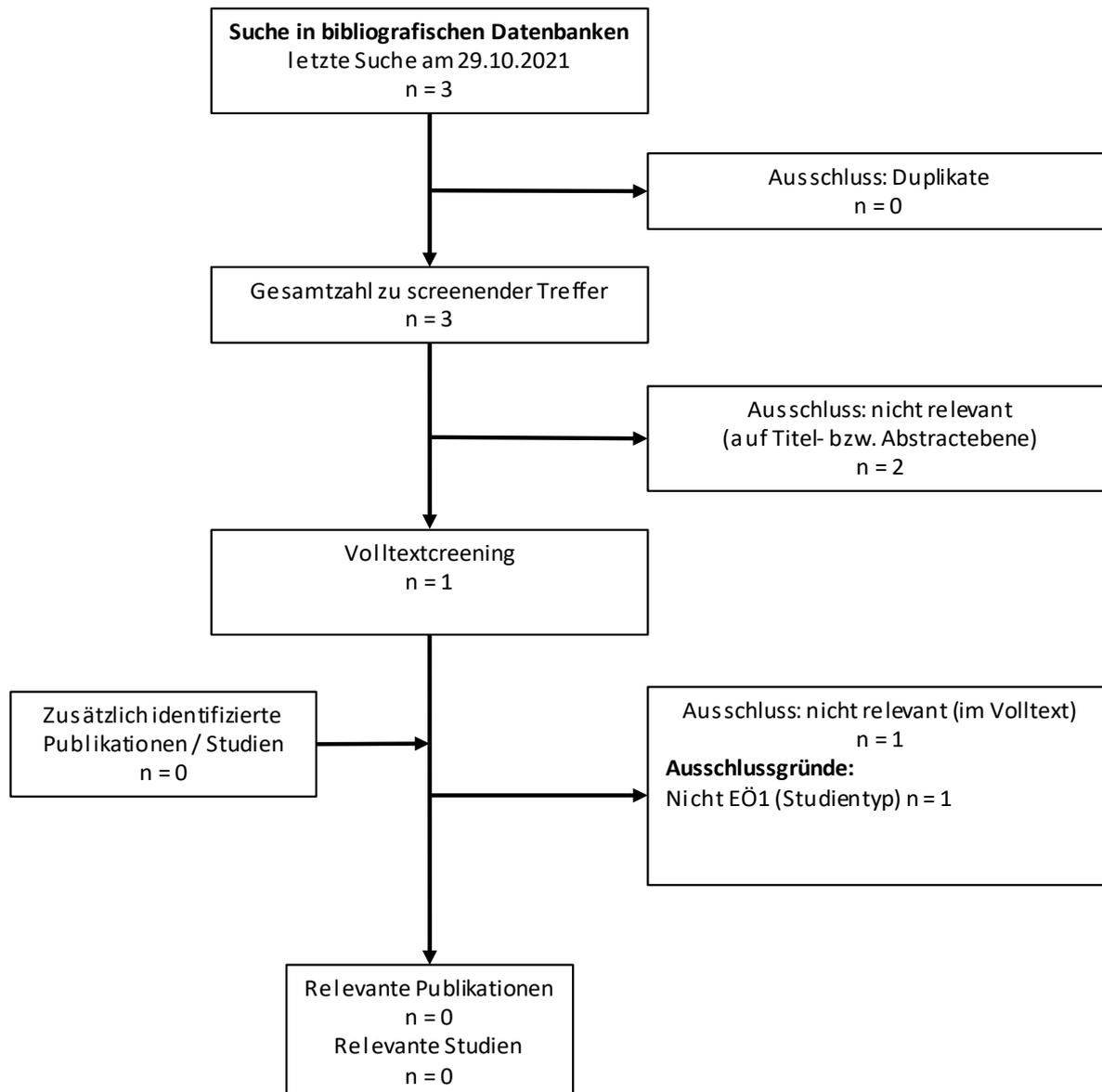


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion zur gesundheitsökonomischen Evaluation

A4.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden auch 4 systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A8.2.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die über Referenzlisten der systematischen Übersichten identifiziert werden konnten.

A4.2.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten keine relevanten gesundheitsökonomischen Studien identifiziert werden.

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

Bei der Suche mit einschlägigen Begriffen in PubMed/MEDLINE, PhilPapers und BELIT wurden 5 relevante Fachartikel und Berichte identifiziert. Diese waren, zusammen mit 3 Interviews mit Betroffenen und 2 weiteren Berichten von Betroffenen (weiteres Ergebnis der orientierenden Recherche) die Basis für die Identifizierung von ethischen Aspekten, die spezifisch für die Behandlung mit der Strahlentherapie bei Fibromatose sind. Es wurden 6 spezifische ethische Aspekte identifiziert (5 davon verortet bei „Wohltun/Nutzen und Nichtschaden“ und 1 bei „Respekt vor der Autonomie“). Durch theoretische Reflektion in der Gruppe und Berücksichtigung der Ergebnisse der anderen Domänen wurden weitere 6 Aspekte identifiziert, welche den Prinzipien Menschenwürde, Effizienz, Legitimation und Gerechtigkeit zuzuordnen sind.

Die 12 identifizierten Aspekte wurden, basierend auf den Informationen der recherchierten Fachbeiträge und durch theoretische Reflektion, bewertet (siehe Tabelle 25). Die relevanten Aspekte wurden in 4 Dimensionen zusammengefasst und bilden die ethische Bewertung der Strahlentherapie bei Fibromatose ab.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.1.

A5.1.2 Identifizierte ethische Aspekte

In Tabelle 25 sind die identifizierten ethischen Aspekte dargestellt. Es erfolgt dabei eine Zuordnung zu den übergeordneten Fragestellungen nach Hofmann [38] (Tabelle 26).

Tabelle 25: Ethische Aspekte – Ausführliche Ergebnisdarstellung

| Aspekt | Ethische Bewertung und Erläuterung | Referenzen |
|--|---|--|
| Wohltun/Nutzen und Nicht-schaden | | |
| 1.1. Gibt es ethische Herausforderungen in Bezug auf den möglichen Nutzen der Strahlentherapie? | | |
| | <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung zeigt sich bei der Analyse einer prospektiven kontrollierten Studie bei einer Nachbeobachtung bis 5 Jahre eine erhebliche Verringerung der Beschwerden (Streckdefizit der Finger, Krankheitsstadium, Notwendigkeit einer Operation) (siehe <i>Nutzenbewertung</i>). Angesichts des Umstandes, dass bei natürlichem Verlauf nur ein Teil der Betroffenen eine fortlaufende Verschlechterung erfährt (8,5 % bis 75 % nach Analyse von verschiedenen verzerrungsanfälligen unkontrollierten Langzeitstudien), ist das mögliche Schadenspotenzial der Strahlentherapie sorgfältig gegenüber dem Nutzen abzuwägen. Das kurz- und mittelfristige Schadenspotenzial wird als gering eingeschätzt. Auch aus Langzeitstudien minderer Qualität lässt sich ein sehr geringes Schadenspotenzial sowie keine Entartungen nach mehr als 10 Jahren ableiten. Eine fortlaufende Verschlechterung kann die Betroffenen stark im Alltag und ihre Teilhabe einschränken, dies betrifft allerdings nicht alle Patientinnen und Patienten. Die persönlich empfundenen Einschränkungen sind im Einzelfall zu bestimmen. Eine allgemeine Empfehlung der Bestrahlung lässt sich angesichts der empirischen Evidenz nicht geben, wäre im Einzelfall aber denkbar. In diesem Fall kann das Gefühl, etwas unternehmen zu können und nicht erst warten zu müssen, bis die Einschränkungen operierbar sind, den Betroffenen wohltun.</p> | <p>EB 2010 [44], Kadhum 2017 [45], NICE 2016 [11], Betroffenengespräche</p> |
| 1.2. Gibt es ethische Herausforderungen aufgrund der Nebenwirkungen und eines möglichen Schadens durch die Strahlentherapie? | | |
| | <p>Aus einer Nichtschadens-Verpflichtung heraus sind die häufig vorkommenden akuten Risiken (siehe <i>Nutzenbewertung</i>), die sich z. B. durch Hautirritationen oder Schmerz artikulieren, vertretbar, solange sie moderat bleiben und dies im Therapieverlauf beobachtet wird. Gleichzeitig besteht die Pflicht die Behandlung abzubrechen, sollten die Schäden in Einzelfällen massiver sein. Langfristige und schwerwiegende Risiken durch die Strahlenbelastung würden eindeutig mit dem Nichtschadensgebot kollidieren, v. a. falls der Therapieerfolg nur mäßig sein sollte. Da jedoch langfristige und schwerwiegende Risiken gegenwärtig als gering einzustufen sind, kann die Strahlentherapie im Allgemeinen als vertretbar (gemessen am Nichtschadensprinzip) eingestuft werden; eine individuelle Risikobewertung, die auch individuelle Faktoren berücksichtigt (z. B. Alter), bleibt jedoch unabdingbar. Wichtig ist zudem weitere Forschung im Bereich der Langzeitfolgen, um eine bessere Evidenzgrundlage für die individuelle Risikobewertung zur Verfügung zu haben.</p> | <p>Ball 2016 [46], NICE 2016 [11]</p> |
| 1.3. Gibt es ethische Herausforderungen aufgrund der Unsicherheit, Risiken zu bestimmen oder zu interpretieren? | | |
| | <p>Die unmittelbaren Risiken sind gut bekannt. Jedoch gibt es Unsicherheiten bei der Bestimmung des Strahlenrisikos, was die Bestimmung des spezifischen Risikos erschwert: Effekte von geringen Strahlendosen sind methodisch schwer zu bestimmen.</p> | <p>Bochud et al. 2020 [47]</p> |

| Aspekt | Ethische Bewertung und Erläuterung | Referenzen |
|--------|--|---|
| | <p>Zudem reagieren Individuen unterschiedlich sensitiv auf Strahlung. Diese „bekannten Unbekannten“ verstärken die Notwendigkeit, den möglichen präventiven Nutzen sorgsam gegen möglichen Schaden abzuwägen. Zudem könnte der Einsatz der Strahlentherapie bei der Fibromatose, da sie normalerweise bei bösartigen Tumoren (mit dann i.d.R. höheren Strahlendosen) eingesetzt wird, konkrete (wenngleich angesichts der nachweisbaren Risiken übersteigerte) und diffuse Ängste bei Betroffenen mit sich bringen. Bei den diffusen Ängsten könnten auch allgemeine Ängste in Bezug auf ionisierende Strahlung („Radioaktivität“) eine Rolle spielen. Neben einer darauf ausgelegten Aufklärung (siehe <i>Respekt vor der Autonomie</i>) sind mit solchen Ängsten oder Sorgen einhergehende Belastungen als mögliches, wenngleich überschaubares psychisches Schadenspotential ggf. zu beachten. Da es allerdings keine empirischen Studien zur Häufigkeit und Ausmaß solcher Ängste und deren psychischen Schadenspotentialen konkret bei der Behandlung von Fibromatose mit Strahlentherapie gibt, bleibt dieses ethische Risiko eher hypothetisch. Das allgemein mögliche Vorkommen von solchen Ängsten bei Strahlentherapie ist hingegen ausreichend bekannt, vgl. z. B. entsprechende Angebote durch <i>Die Blauen Ratgeber</i> der Deutschen Krebshilfe. Bei Bedarf sollten begründete und unbegründete Ängste in der Aufklärung berücksichtigt werden.</p> | |
| 1.4. | Gibt es ethische Herausforderungen bei der Nutzen-Schaden-Abwägung? | |
| | <p>Bei der Abwägung von Nutzenchancen und Schadensrisiken sind diverse Dimensionen und weitere Informationen zu berücksichtigen. Dabei müssen kurzfristige und langfristige Effekte in ein Verhältnis gesetzt werden. Zudem fallen Nutzen- und Schadenspotentiale auch individuell unterschiedlich aus.</p> | Theoretische Reflektion |
| 1.5. | Gibt es möglichen Schaden durch das Unterlassen alternativer Interventionen oder durch das zeitliche Aufschieben anderer Interventionen? | |
| | <p>Die Strahlentherapie wird zu einem frühen Zeitpunkt der Fibromatose (zumindest bei Morbus Dupuytren) eingesetzt und steht damit nicht in einem Konkurrenzverhältnis zu einer operativen Intervention, die i. d. R. erst später bei einer Verschlimmerung des Krankheitsbildes erfolgt. Eine Strahlentherapie ist dadurch keine Kontraindikation für eine spätere Operation; es gibt auch keine bekannten Folgen der Strahlentherapie, die eine Operation verunmöglichen oder erschweren könnte. Daher steht das Nichtschadensgebot dem Unterlassen bzw. Aufschieben einer Operation nicht entgegen; diese bleibt bei einer allfälligen späteren Verschlimmerung des Krankheitsbildes weiterhin offen. Vielmehr wäre gemäß des Nichtschadengebotes bei einem eindeutigeren Nutznachweis der Strahlentherapie (der über den Anhaltspunkt, der bei der Nutzenbewertung gefunden wurde, hinausgehen würde) angesichts der überschaubaren Risiken die Strahlentherapie bei einem frühen Zeitpunkt stets der Operation vorzuziehen (da diese invasiver ist und mit nicht geringeren Risiken einhergeht, und aufgrund des verschlechterten Krankheitsbildes bis zu dieser Intervention Betroffene bereits Einbußen an Lebensqualität hinnehmen mussten).</p> | Theoretische Reflektion, Betroffenengespräche |

| Aspekt | Ethische Bewertung und Erläuterung | Referenzen |
|---|--|----------------|
| Respekt vor der Autonomie | | |
| 2.1. Gibt es ethische Herausforderungen in Bezug auf die Wahrung der Autonomie der Betroffenen? | | |
| | <p>Patientinnen und Patienten haben Selbstbestimmungsrechte, weshalb eine informierte Therapieentscheidung (Einwilligung) ethisch und rechtlich geboten ist. Es ist daher entscheidend, wie über die Strahlentherapie im Einzelfall aufgeklärt wird. Generell müssen Patientinnen und Patienten dabei über die relevanten Nutzen- und Schadensdimensionen informiert werden. Wenn ein Nutzen oder Schaden als relevant eingestuft wird, sollte die Eintrittswahrscheinlichkeit und das Ausmaß in angemessener Form dargestellt werden.</p> <p>Ein Schlüsselthema bei der Nutzen-Schaden-Abwägung ist die Unsicherheit bei der Vorhersage des Verlaufs bzw. eines schweren Verlaufs. Im Sinne einer informierten Einwilligung oder gemeinsamen Entscheidungsfindung sollte sichergestellt sein, dass die Betroffenen diese ausreichend verstanden haben, dass es gewisse Chancen gibt, dass sie auch ohne eine Strahlentherapie keine dramatische Verschlechterung erleben (Indikation für eine OP) und es gleichzeitig ein gewisses Risiko gibt, bei der Strahlentherapie Schäden (v. a. akute, moderate und eher temporäre) zu erlangen. Gleichzeitig kann die Unsicherheit über den Verlauf der eigenen Erkrankung die Betroffenen belasten (Ängste, dass die Erkrankung sich weiter verschlimmert), gleichzeitig müssen sie passiv abwarten, da die Betroffenen die Fibromatose nicht durch Änderung des Lebenswandels oder einzelner Aspekte o. Ä. aktiv beeinflussen können. In dieser Situation kann die aktive Wahl der Strahlentherapie für Betroffene ein Akt der Selbstbestimmung (Selbstwirksamkeit) sein. Betroffene, die sich für das ärztliche Behandlungsangebot der Strahlentherapie interessieren oder sich unabhängig davon über die Therapiemöglichkeiten informiert haben, werden vermutlich eher gut informiert sein. Sie werden voraussichtlich die (weiteren) Informationen zu Nutzen und Risiken verstehen können, wenn sie im Einwilligungsprozess ausreichend thematisiert werden.</p> <p>Weil wenig erforscht ist, wie genau diese Informationen von Patientinnen und Patienten in gerade diesem Kontext von Erkrankung und Behandlung verstanden werden, wäre mehr wissenschaftliche Erkenntnisse zur „Wirkung“ (Interpretation/Risikoeinschätzung und Reaktion/Einfluss auf die Entscheidung), spezifischer Informationen zur Eintrittswahrscheinlichkeit, Schweregrad/Ausmaß von Chancen (Nutzen) und Risiken (Schaden) wünschenswert. Im Sinne des Respekts der Autonomie von Patientinnen und Patienten sollte der Prozess der informierten Einwilligung kontinuierlich Gegenstand von Forschung sein und die neusten Erkenntnisse bei der Entwicklung und Überarbeitung von Aufklärungs- und Informationsmaterialien berücksichtigt werden.</p> | NICE 2016 [11] |

| Aspekt | Ethische Bewertung und Erläuterung | Referenzen |
|--|--|---|
| Gerechtigkeit | | |
| 3.1. Gibt es bei der Strahlentherapie Gerechtigkeitsaspekte bei der Versorgungslage zu beachten? | | |
| | Es gibt keine Anzeichen, dass eine wohnortnahe Versorgung nicht gegeben ist. Es ist allerdings davon auszugehen, dass nicht alle Patienten im frühen Stadium des Morbus Dupuytren gleichermaßen über die Möglichkeit einer Strahlentherapie informiert sind oder durch die Ärztinnen und Ärzte informiert werden. Dies könnte zu einem ungleichen Zugang zu führen, der auch diskriminierend sein kann, wenn die Ursachen für die ungleiche Behandlung in bestimmten sozialen Merkmalen der Patienten zu finden sind (z.B. soziale Klasse, Migrationshintergrund, Religionszugehörigkeit, Geschlecht). | Theoretische Reflektion, Patientenbeschreibung (Internet) |
| 3.2. Gibt es bei der Strahlentherapie Gerechtigkeitsaspekte bei der Finanzierung zu beachten? | | |
| | Die Strahlentherapie wird grundsätzlich von der Krankenkasse übernommen (siehe <i>gesundheitsökonomische Bewertung</i>), daher sind sozioökonomische Fragen der Zugangsgerechtigkeit aus ethischer Sicht als unkritisch zu bewerten. Ob die grundsätzliche Übernahme der Leistung durch die Krankenkassen auch bei nicht eindeutigem Nutzenpotential einer Intervention ethisch vertretbar ist, wäre eine Frage, die letztlich über die Strahlentherapie bei Fibromatose hinausgehen würde; da sich der Nachweis eines eindeutigen Nutzens in der Praxis oft nicht so einfach gestaltet, sollte vor dem Hintergrund der Ungewissheit und des Solidaritätsgedankens bei Interventionen, bei denen zumindest Anhaltspunkte für Nutzen erkennbar sind, ethisch im Zweifel für die Finanzierung argumentiert werden. Dabei gilt, dass bei einer „Zulassung unter Zweifel“ so schnell wie möglich belastbare Evidenz generiert werden muss, da dies als Dauerzustand ethisch nicht zu rechtfertigen ist. | Theoretische Reflektion |
| 3.3. Gibt es bei der Fibromatose Gerechtigkeitsaspekte im Kontext der Entwicklung der Krankheit (Pathogenese) zu beachten? | | |
| | Da die Fibromatose nicht mit einem bestimmten Lebenswandel o. Ä. in Verbindung gebracht wird, werden die Fragen nach Schuld oder nicht wahrgenommener Verantwortungen für ein gesundes Leben als nicht relevant betrachtet. (Solche nicht wahrgenommenen Verantwortungen können eine Rolle spielen, wenn medizinische Leistungen zu Lasten der Solidargemeinschaft zur Versorgung eines selbstverschuldeten Zustands eingesetzt werden). | Theoretische Reflektion |
| Legitimation | | |
| 4.1. Sind die handelnden Akteure ausreichend für die Aufgaben legitimiert? | | |
| | Die handelnden Akteure (Systemebene und Leistungserbringenden) treffen bei der Strahlentherapie zur Behandlung von Fibromatose Entscheidungen im Rahmen ihres gesellschaftlichen bzw. gesetzlichen Auftrags. Zudem gibt es belastbare | Theoretische Reflektion |

| Aspekt | Ethische Bewertung und Erläuterung | Referenzen |
|---|---|-------------------------|
| | Entscheidungsgrundlagen (so z. B. dieser HTA-Bericht), inklusive der Möglichkeit der Einflussnahme über ein öffentliches Stellungnahmeverfahren. Es gibt daher keine Aspekte der Legitimation, die ethisch kritisch zu bewerten sind. | |
| Effizienz | | |
| 5.1. Gibt es ethische Herausforderungen aufgrund des Verhältnisses von Nutzen und Schaden zu den erwartenden Kosten der Strahlentherapie? | | |
| | Da es keine Anzeichen für Überversorgung gibt und die eher geringe Anzahl an Betroffenen die bestehende Infrastruktur zur Strahlentherapie tendenziell mitnutzen kann, gibt es keine ethisch kritischen Aspekte mit Blick auf das Erfordernis einer effizienten Versorgung. | Theoretische Reflektion |
| Menschenwürde | | |
| 6.1. Gibt es bei der Strahlentherapie ethische Herausforderungen in Bezug auf die Achtung der Menschenwürde? | | |
| | Es gibt keine spezifischen Fragen der Menschenwürde, die grundsätzlich eine Rolle spielen. Bei Fehlverhalten einzelner Ärztinnen und Ärzte oder Therapeutinnen und Therapeuten sollten Betroffene ermutigt werden und (anonyme) Anlaufstellen haben, solches Fehlverhalten zu melden. | Theoretische Reflektion |

Tabelle 26: Übergeordnete Fragestellungen des Fragenkatalogs nach Hofmann [38]

| # | Fragestellung |
|---|---|
| 1 | What are the morally relevant issues related to the disease and the patient group? |
| 2 | What are the ethical, social, cultural, legal, and religious challenges related to the health technology? |
| 3 | What are the moral challenges with structural changes related to the health technology? |
| 4 | What are the moral issues related to the characteristics of the health technology? |
| 5 | What are the moral issues related to stakeholders? |
| 6 | What are the moral issues related to the assessment of the health technology? |
| 7 | Are there additional moral issues? |

A5.2 Soziale Aspekte

A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Zur Identifikation von sozialen Aspekten im Zusammenhang mit der Strahlentherapie bei der Behandlung von Morbus Dupuytren bzw. Morbus Ledderhose wurde eine orientierende Recherche in Pubmed, Google scholar sowie IBZ online durchgeführt. Daneben wurden auch die eingeschlossene Literatur der anderen Domänen des HTA-Berichts sowie die Ergebnisse der 2 Betroffeneninterviews hinsichtlich sozialer Aspekte ausgewertet. Vor diesem Hintergrund wurde schließlich durch den Prozess reflexiven Nachdenkens sowie der Kenntnisse der am Bericht beteiligten Sachverständigen nach weiteren sozialen Aspekten gesucht.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.2.

A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte

Aufgrund der sehr geringen Informationslage wurden lediglich 2 relevante Publikationen identifiziert. Aus dieser und den 2 Betroffeneninterviews sowie den Einschätzungen der Sachverständigen wurden die in Tabelle 27 aufgeführten sozialen Aspekte identifiziert.

Tabelle 27: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten

| Thema | Konkreter Aspekt | Quelle |
|--------------------------------------|--|--|
| Sozio-demographische Charakteristika | Überwiegend Männer betroffen | S2e-Leitlinie von DEGRO [1] |
| | Überwiegend mittleres Alter betroffen | S2e-Leitlinie von DEGRO [1] |
| | Möglicherweise Zusammenhang mit Arbeitsbelastung der Hände z. B. durch verstärkte manuelle Tätigkeiten und Vibrationen | Descatha et al. 2011 [23] |
| | Vermutlich gewisser Bildungsstand von Betroffenen vorhanden, die in der Strahlentherapie vorstellig werden, da gewisse Kompetenzen nötig scheinen, um Informationen zu dieser eher selten angewendeten Therapieform zu finden. | Reflexion der Sachverständigen, Betroffenen-interviews |

A5.3 Rechtliche Aspekte

A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Die rechtlichen Fragestellungen zum Thema „Strahlentherapie zur Behandlung von Fibromatosen an Hand (Morbus Dupuytren) und Fuß (Morbus Ledderhose)“ wurden durch Heranziehung der bestehenden rechtlichen Regelungen analysiert. Dies betrifft die in dem von Brönnecke 2016 [19] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten dargestellten Punkte, hier insbesondere die Art der vertraglichen Beziehung zwischen den Akteurinnen und Akteuren, haftungsrechtliche Aspekte bei der Anwendung der Methode, Fragestellungen, die sich mit dem Strahlenschutz befassen sowie sozialrechtliche Fragestellungen. Untersucht und analysiert wurden die einschlägigen Gesetze und Normen (aus dem BGB, StGB, StrlSchV, StrlSchG, SGB V, EU-Direktive 2013/59/Euratom) und die einschlägige Kommentarliteratur. Dabei wurden die juristischen Datenbanken „juris“ und „beck-online“ als Suchquellen genutzt. Bei der spezifischen Suche nach „Strahlentherapie zur Behandlung von Fibromatosen an Hand und Fuß“ findet sich Einschlägiges im Hinblick auf Körperverletzungsaspekte gem. §§ 223ff. StGB, sowie bezüglich des Strahlenschutzes und der Bedienung von Geräten, die für die Strahlentherapie genutzt werden. Die Literatur wurde mit Blick darauf ausgewertet, ob sie von anerkannten Autorinnen und Autoren, also Expertinnen und Experten mit entsprechendem Fachwissen verfasst wurden und ob die Publikation für die Fragestellung inhaltlich zielführend ist.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.3.

A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte

Die identifizierten rechtlichen Aspekte sind in Tabelle 28 und Besonderheiten der rechtlichen Aspekte bezüglich der Strahlentherapie zur Behandlung von Fibromatosen an Hand und Fuß in Tabelle 29 präsentiert.

Tabelle 28: Identifizierte rechtliche Aspekte

| Bereich | Aspekte |
|--------------------|--|
| Behandlungsvertrag | <p>Zwischen Patienten/Patientinnen und den behandelnden Ärzten/Ärztinnen wird ein Vertrag geschlossen. Aus diesem Vertrag ergeben sich Rechte und Pflichten der Parteien in Abhängigkeit von der Vertragsart. Die Anwendung von Strahlentherapie bei Fibromatosen an Hand und Fuß ist als Behandlungsvertrag gem. § 630a BGB zu behandeln.</p> <p>Als Vertragsparteien kommen Ärzte/Ärztinnen, sowie Angehörige anderer Heilberufe in Betracht, soweit die jeweilige Ausbildung sich gem. Art. 74 Abs. 1 Nr. 19 GG nach einem Bundesgesetz regelt. Unter § 630a I BGB fallen auch Heilpraktiker/Heilpraktikerinnen, obwohl für sie keine medizinische Ausbildung vorgesehen ist. Dennoch werden sie erst zur Heilbehandlung zugelassen, nachdem ihre Kenntnisse und Fähigkeiten überprüft wurden (BT-Drs. 17/10488 [48], S. 18). Die Ausbildung oder der Beruf ist für das Vorliegen eines Behandlungsvertrags nicht maßgeblich, da es vielmehr um die vereinbarte Hauptleistungspflicht, also die Tätigkeit geht (Katzenmeier in Beck'sche Online Kommentare 2022 [49]; BGB, § 630a Rn. 33). Für den Behandlungsvertrag elementar ist, dass eine medizinische Behandlung als Hauptleistungspflicht gegeben ist. Medizinische Behandlungen sind gem. der Gesetzesbegründung sämtliche Maßnahmen der Diagnose und Therapie, die dem Ziel dienen, Krankheiten, Leiden, körperliche Schäden oder seelische Störungen nicht krankhafter Natur zu verhüten, zu erkennen, zu heilen oder zu lindern. Umfasst können auch nicht-medikamentöse oder naturheilkundliche Behandlungen sein (BT-Drs. 17/10488 [48], S. 17). Die Strahlentherapie zur Behandlung von Fibromatosen an Hand und Fuß soll dazu dienen, die Fibromatosen schon in einem frühen Stadium zu revidieren und dadurch Schmerzen zu lindern und die Bewegungsfähigkeit der Hand/des Fußes weiterhin zu gewährleisten. Sie dient also dazu Leiden und körperliche Schäden zu lindern bzw. zu heilen und ist somit eine medizinische Behandlung [1]).</p> <p>Für die Einordnung als medizinische Behandlung ist es weiterhin von Relevanz, inwiefern im Rahmen der Methode individuell auf Patienten/Patientinnen eingegangen wird (Katzenmeier in Beck'sche Online Kommentar [49]; BGB, § 630a Rn. 33). Bei der Strahlentherapie wird genau auf den/die einzelnen/einzelne Patienten/Patientin abgestellt – auf diese Weise wird bestimmt, wie stark die Bestrahlung ausfallen soll.</p> <p>Somit ergeben sich aus den §§ 630a ff. BGB Aufklärungspflichten, Dokumentationspflichten etc. Dass hier eine medizinische Behandlung Vertragsgegenstand ist, wirkt sich zudem auf die Kündigungsrechte des oder der Behandelten aus. Im Dienstvertragsrecht und über § 630b BGB auch im Behandlungsvertragsrecht bestehen zwei Möglichkeiten der fristlosen Kündigung: Die Kündigung aus wichtigem Grund gem. § 626 BGB und die Kündigung bei Vertrauensstellung gem. § 627 BGB. Aufgrund der hohen Anforderungen an den wichtigen Grund ist für Behandelte das zweite Kündigungsrecht von besonderem Interesse. Dieses besteht jedoch nur, wenn Dienste höherer Art Vertragsgegenstand sind, die auf Grundlage besonderen Vertrauens zu übertragen gepflegt werden (Birck, MedR 2020 [50], 938 (940)). Dienste höherer Art sind solche, die besondere Fachkenntnis, Kunstfertigkeit oder wissenschaftliche Bildung voraussetzen und den persönlichen Lebensbereich betreffen (BGH VersR 2017, 432[51]). Gerade dort, wo eine medizinische Behandlung typische Vertragsgrundlage ist, kann von einem Dienst höherer Art gesprochen werden, sodass erleichterte Kündigungsbedingungen bestehen (Birck, MedR 2020 [50], S. 938 (940); Lipp in: Laufs, Katzenmeier, Lipp (Hrsg.), Artrecht, 8. Aufl. 2021 [52], III. Rn. 31.).</p> |

| Bereich | Aspekte | |
|---|--|--|
| | <p>Die Hauptleistungspflicht des oder der Behandelnden ist es, die vereinbarte Vergütung zu zahlen (§§ 611 I, 630a I BGB). Anderes gilt nur, wenn Dritte, vor allem Krankenversicherer, zur Zahlung verpflichtet sind.</p> <p>Besonders ist bei der Strahlentherapie von Fibromatosen an Händen und Füßen noch darauf einzugehen, dass aufgrund der Behandlung mit Strahlung besondere Ausführlichkeit bei der Aufklärung über mögliche Risiken und Nebenwirkungen geboten ist ([1], S. 66).</p> | |
| Haftung für potentiell fehlerhafte Behandlungen | Zivilrechtliche Haftung - Überblick | <p>Für eine zivilrechtliche Haftung gibt es zwei Möglichkeiten. Entweder können Pflichten aus dem Behandlungsvertrag gem. §§ 280 ff. BGB verletzt worden sein (1.), oder es besteht ein Anspruch aus dem Deliktsrecht gem. §§ 823 ff. BGB (2.).</p> <p>(1.) Bei der Haftung aus dem Behandlungsvertrag durch Verletzung einer Hauptleistungspflicht kann der Patient/die Patientin entweder einen finanziellen Ausgleich oder die Nacherfüllung der Pflicht verlangen. Anders aber bei der Nebenleistungspflicht, dort ist nur eine Entschädigung in Geld möglich. Als Hauptleistungspflicht ist die fehlerhafte Behandlung des Patienten/der Patientin zu verstehen, während mit Nebenpflicht zum Beispiel Dokumentations- oder Aufklärungspflichten gemeint sind.</p> <p>(2.) Zum anderen kommt ein Anspruch aus Deliktsrechts gemäß §§ 823 ff. BGB in Betracht, wenn der/die Behandelnde seine/ihre allgemeine Rechtspflicht verletzt, den Patienten/die Patientin nicht körperlich oder gesundheitlich zu schädigen. Wenn allerdings nur das Vermögen des Patienten/der Patientin betroffen ist und nicht die Gesundheit, ist der deliktische Anspruch nicht einschlägig, sodass in solchen Fällen auf den vertraglichen Ansprüchen verwiesen werden muss.</p> <p>Für beide Ansprüche ist ein Verschulden gem. § 276 BGB der Pflichtverletzung durch den Schuldner (Behandelnder/ Behandelnde) erforderlich. Bei einer vertraglichen Pflichtverletzung wird das Verschulden der Schuldner vermutet. Durch den Behandelnden/die Behandelnde kann jedoch der Beweis erbracht werden, dass mit der für den Verkehr erforderlichen Sorgfalt gehandelt wurde, wobei zu beachten ist, dass die Vermutung nur das Verschulden berührt. Speziell am Behandlungsvertrag ist jedoch, dass der Patient/die Patientin zunächst die Beweislast für das Vorliegen eines Behandlungsfehlers trägt. Weiterhin trägt der Patient/die Patientin die Last zu beweisen, dass der begangene Behandlungsfehler auch ursächlich für die Gesundheitsschädigung war. Bei einem groben Behandlungsfehler ist dies jedoch anders, weil dort eine weitergehende Beweislastumkehr zugunsten des Patienten/der Patientin greift. Der/die Behandelnde hat bzgl. des Kausalzusammenhangs gem. § 630h V S. 1 BGB von Fehler und Gesundheitsschädigung den Gegenbeweis zu erbringen. Im Gegensatz dazu trägt bei Ansprüchen aus Delikt der oder die Geschädigte die Beweislast für alle Voraussetzungen.</p> |

| Bereich | Aspekte |
|---------|---|
| | <p>Sowohl aus einer Pflicht- als auch aus einer Rechtsgutverletzung entstehen Ersatzansprüche auf Schadensersatz oder Schmerzensgeld aus §§ 249ff. BGB. Während unter den Schadensersatzanspruch Heilbehandlungskosten oder Haushaltsführungsschäden fallen, ist Schmerzensgeld (§ 253 II) zu zahlen, wenn die körperliche Unversehrtheit beeinträchtigt wurde.</p> <p>Bei der Strahlenbehandlung von Fibromatosen an Hand und Fuß gilt es mit Blick auf die Haftung einige Besonderheiten zu beachten. So ist problematisch, dass durch Bestrahlung auch gesundes Gewebe beschädigt werden kann. Deshalb muss im Einzelfall genau untersucht werden, ob die Behandlung durch Bestrahlung medizinisch indiziert ist. Die medizinische Indikation ist für die Behandlung durch Bestrahlung gem. § 83 III StrlSchG i.V.m. § 119 StrlSchV unablässig. Dies ist vor allem deshalb relevant, da die Strahlentherapie bei Fibromatosen häufig in einem sehr frühen Stadium der Krankheit zur Verlangsamung der Ausbreitung der Krankheit eingesetzt wird. Für die Feststellung der medizinischen Indikation muss vor der Behandlung (seit der EU-Direktive 2013/59/Euratom) durch den Behandelnden/die Behandelnde eine sorgfältige Risikoanalyse durchgeführt werden (§ 126 StrlSchV). Hierbei muss letzten Endes der gesundheitliche Nutzen gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegen [53]. Ohne medizinische Indikation ist zu beachten, dass sich die Anforderungen an die Aufklärung verschärfen. Dabei dürfen verringerte Erfolgsaussichten nicht verharmlost werden. Bei unzureichender Aufklärung kann eine zivilrechtliche Haftung durch die Sorgfaltspflichtverletzung ausgelöst werden (Spickhoff/Greiner in Spickhoff 2018, [54]: BGB §§ 823-839 Rn. 241).</p> <p>Allerdings ist bei einer einmaligen Behandlung mit Strahlung weder mit einer zivilrechtlichen noch mit einer strafrechtlichen Haftung zu rechnen, wenn die Anwendung ordnungsgemäß erfolgt (BGH 03.12.1997–2 StR 397/97 [55], AG Paderborn 15.03.2019 Az 58a C 155/17 [56]).</p> <p>Eine weitere Besonderheit im Rahmen der Haftung ist, dass gem. § 145 StrlSchV Bestrahlung nur von (Zahn-)Ärzten oder besonders dafür ausgebildetem Personal (MTR-A § 145 II Nr. 2 StrlSchV) vorgenommen werden darf (VG Stuttgart, Urteil vom 11.05.2012 - 4 KL 3381/11 [57]) Zusätzliche muss der Arzt/die Ärztin über die erforderliche Fachkunde im Strahlenschutz verfügen § 145 I Nr. 1 StrlSchV oder von solch einer Person beaufsichtigt werden gem. § 145 I Nr. 2 StrlSchV.</p> <p>Auch bei der Bestrahlung durch nicht geschultes Personal liegt ein Verstoß gegen den Sorgfaltsmaßstab vor, sodass sich eine zivilrechtliche Haftung ergibt.</p> <p>Vor der Inbetriebnahme der Anlage zur Erzeugung ionisierender Strahlung ist weiterhin eine Qualitätssicherung durch den Strahlenschutzverantwortlichen zu erfolgen (§ 115 StrlSchV). Bei unzureichender Qualitätssicherung könnte ebenfalls ein Verstoß gegen den Sorgfaltsmaßstab vorliegen.</p> |

| Bereich | Aspekte |
|---|--|
| | <p>Strafrechtliche Haftung - Überblick</p> <p>Die strafrechtliche Haftung des Behandelnden kann sich entweder aus vorsätzlicher oder fahrlässiger Körperverletzung ergeben (§§ 223/229 StGB). Bei einer vorsätzlichen Körperverletzung kann durch eine Einwilligung die Rechtswidrigkeit der Tat entfallen. Voraussetzung dafür ist jedoch, dass der Patient/die Patientin über die Behandlung aufgeklärt wurde, um dessen/deren Selbstbestimmungsrecht zu wahren. Die Aufklärung muss sowohl Informationen über Behandlungskosten, die Diagnose, das Risiko und die Therapiemethode enthalten (Ulsenheimer, 2015 [58]: Arztstrafrecht, Rn. 341). Der Umfang der Aufklärung ist auch davon abhängig welchen Risiken der Eingriff mit sich bringt und ob er medizinisch indiziert ist. Wenn dies nicht der Fall ist, muss die Aufklärung besonders ausführlich erfolgen (Ulsenheimer 2015, Arztstrafrecht[58]: Rn. 366).</p> <p>Ohne Aufklärung und somit auch ohne wirksame Einwilligung können sowohl zivilrechtliche als auch strafrechtliche Konsequenzen entstehen. Für die fahrlässige Körperverletzung gem. § 229 StGB ist ein Verstoß gegen die Sorgfaltspflichten notwendig, wie bei der zivilrechtlichen Haftung. Der Verstoß und dessen Voraussetzungen müssen im Strafrecht dem Täter nachgewiesen werden.</p> <p>Ein Fehlen der medizinischen Indikation führt nicht direkt zu einer Unwirksamkeit der Einwilligung, sodass sich nicht direkt eine Strafbarkeit aus §§ 223/229 ergibt (Schönke/Schröder /Sternberg-Lieben in Schönke/Schröder 2019 [59]: StGB § 223 Rn. 50).</p> <p>Bei unzureichender Aufklärung könnte sich allerdings dennoch eine Strafbarkeit ergeben. Genau so ist der Sorgfaltsmaßstab missachtet, wenn gem. § 145 StrlSchV (s.o.) die Bestrahlung durch nicht geschultes Personal erfolgt oder gem. § 115 StrlSchV ohne Qualitätssicherung. Auch hieraus kann sich eine Strafbarkeit aus §§ 223/229 StGB ergeben. Es ist jedoch auch bei der strafrechtlichen Haftung zu beachten, dass bei einer einmaligen Behandlung mit Strahlung weder mit einer zivilrechtlichen noch mit einer strafrechtlichen Haftung zu rechnen ist, wenn die Anwendung ordnungsgemäß erfolgt (BGH 03.12.1997–2 StR 397/97 [55], AG Paderborn 15.03.2019 Az 58a C 155/17 [56]).</p> |
| <p>Öffentlich rechtliche Aspekte/ Genehmigung</p> | <p>Für die Errichtung und den Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlen im Zusammenhang mit der Anwendung am Menschen ist eine Genehmigung gem. §§ 10, 11 I, 12, 13, 14 StrlSchG durch die nach Landesrecht zuständigen Behörde (Gewerbeaufsichtsamt) zu beantragen. Diese kann beantragt werden durch den Krankenhausträger, den Träger einer medizinischen Einrichtung oder den Praxisinhaber (Laufs/Kern/Rehborn 2019 [60]: § 137 Strahlenschutz-, Röntgenverordnung und Medizinproduktegesetz Rn. 5-7).</p> <p>In §§ 13, 14 StrlSchG sind die Genehmigungsvoraussetzungen für den Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlen im Zusammenhang mit der Anwendung am Menschen geregelt. Die Genehmigung darf nur erteilt werden, wenn der Antragsteller oder dessen Strahlenschutzbeauftragter approbierter Arzt oder Zahnarzt ist oder ihm die vorübergehende Ausübung des Berufs erlaubt ist und die nötige Fachkunde vorhanden ist (§ 145 Nr. 1, 2 StrlSchV).</p> |

| Bereich | Aspekte | |
|--|--|---|
| Sozialrechtliche Aspekte / Kostenübernahme | Die Strahlentherapie bei Fibromatosen an Hand und Fuß wird von den Krankenkassen üblicherweise übernommen. | |
| | Gesetzliche Krankenkassen | <p>In § 11 SGB V wird definiert welche Leistungen von der GKV übernommen werden müssen. Wird die Bestrahlung von Fibromatosen zur Behandlung einer Krankheit eingesetzt, kann sich der Anspruch aus den §§ 27 I Nr. 1, 28 I SGB V ergeben.</p> <p>Gem. § 27 I Nr. 1 SGB V muss für das Entstehen eines Leistungsanspruchs des/der Versicherten die Fibromatose an Händen und Füßen eine Krankheit sein. Weiterhin muss die Behandlung notwendig sein, um die Krankheit zu erkennen, zu heilen ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern (Spickhoff/Nebendahl in Spickhoff 2018 [54]: § 27 SGB V Rn. 2). Eine Krankheit iSd SGB V ist ein regelwidriger Körper- oder Geisteszustand, der entweder die Notwendigkeit der Behandlungsbedürftigkeit oder Arbeitsunfähigkeit oder beides zur Folge hat (Spickhoff/Nebendahl in Spickhoff 2018 [54]: § 27 SGB V Rn. 12). Orientiert wird sich an dem Leitbild eines gesunden, zur Ausübung normaler körperlicher und psychischer Funktionen fähigen, Menschen (Spickhoff/Nebendahl in Spickhoff 2018[54]: § 27 SGB V Rn. 17).</p> <p>Fibromatosen an Hand und Fuß weichen vom Normalzustand eines gesunden Menschen ab und können dazu führen, dass Schmerzen entstehen und die Bewegungsfähigkeit von Händen und/oder Füßen erheblich eingeschränkt ist, sodass eine Krankheit vorliegt.</p> <p>Behandlungsbedarf bedeutet, dass aus objektiv medizinisch-wissenschaftlicher Sicht eine Behandlung notwendig ist. Die Methode muss also für die Herbeiführung der Erkennung, Heilung oder Linderung der Krankheit geeignet sein (Spickhoff/Nebendahl in Spickhoff 2018 [54]: § 27 SGB V Rn. 24).</p> <p>Eine Behandlung iSd § 28 I SGB V ist jede Tätigkeit eines Arztes, die zur Verhütung, Früherkennung und Behandlung von Krankheiten dient und darauf gerichtet ist die Leistungsziele des § 27 I 1 SGB V zu erreichen. Außerdem ist ein eindeutiger oder unmittelbarer Krankheitsbezug erforderlich Spickhoff/Nebendahl in Spickhoff 2018 [54]: § 28 SGB V Rn. 2). Das Bestrahlen von Fibromatosen kann gerade im Frühstadium dazu führen, dass die Krankheit weniger schnell fortschreitet oder sogar geheilt wird, sodass die Bestrahlung zur Heilung oder Verhütung der Verschlimmerung beitragen könnte ([1], S. 66)</p> <p>Dabei ist stets das Wirtschaftlichkeitsgebot gem. § 12 SGB V zu beachten.</p> <p>Ob eine Leistung dann aber letzten Endes von der GKV übernommen wird, richtet sich nach den gem. § 92 SGB V erlassenen Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (Spickhoff/Nebendahl in Spickhoff 2018 [54]: § 27 SGB V Rn.4). Sollte dieser in einer Richtlinie erlassen, dass eine</p> |

| Bereich | Aspekte |
|---|--|
| | <p>Maßnahme für die Behandlung einer Krankheit geeignet ist, muss die GKV diese dann übernehmen.</p> <p>Problematisch sind dabei neue Behandlungsmethoden, die sich noch in der Entwicklung befinden. Das BSG bestimmt, dass auch dabei nur ein Anspruch auf Leistung besteht, wenn der G-BA vorher eine positive Empfehlung für den Nutzen der Leistung ausgesprochen hat (BSG NJW 1999, 1805).</p> <p>Auch gem. § 2 Abs. 1a SGB V kann ein Anspruch gegen den Leistungsträger unabhängig von der positiven Empfehlung des G-BA geltend gemacht werden. Dies gilt aber gem. des BVerfG nur, wenn der/die Versicherte mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen oder zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung, für die eine allgemein anerkannte Leistung nicht zur Verfügung steht, eine Kostenübernahmeerklärung beantragt. Zusätzlich darf jedoch die Erfolgsaussicht oder zumindest positive Wirkung auf den Krankheitsverlauf nicht ganz fern liegen (Spickhoff/ Nebendahl in Spickhoff 2018 [54]: § 27 SGB V Rn. 6). Allerdings ist bei der Fibromatose an Hand und Fuß keine Lebensgefahr gegeben, sodass die Ausnahme aus § 2 I a SGB V nicht einschlägig ist.</p> <p>Die Bestrahlung von Fibromatosen an Hand und Fuß werden von der Krankenkasse übernommen [24,25].</p> |
| | <p>Private Krankenkassen</p> <p>Private Krankenkassen erstatten gem. § 192 VVG alle medizinisch notwendigen Behandlungen. Für die Erstattung gibt es vier Voraussetzungen. Zunächst müssten Aufwendungen für den Versicherungsnehmer entstanden sein. Weiterhin müsste eine Krankheit vorliegen. Gegen die Krankheit müsste eine Heilbehandlung durchgeführt worden sein und schließlich müsste diese Behandlung medizinisch notwendig gewesen sein. Medizinisch notwendig ist eine Behandlung, „wenn es nach den objektiven medizinischen Befunden und wissenschaftlichen Erkenntnissen zum Zeitpunkt der Behandlung vertretbar war, sie als medizinisch notwendig anzusehen“ (BGH VersR 2003, 581, 584 [61]). Die Bestrahlung von Fibromatosen an Hand und Fuß ist eine Krankheit und die Bestrahlung stellt eine Form der Behandlung dar. Fraglich ist, ob eine Bestrahlung notwendig ist. Grundsätzlich gibt es auch die Möglichkeit die Fibromatosen zu operieren. Allerdings führt die frühzeitige Bestrahlung nachgewiesenermaßen zu einer weniger schnellen Entwicklung oder einem Stoppen der Ausbreitung der Krankheit, sodass eine Notwendigkeit bejaht werden kann.</p> <p>Die Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) beinhaltet eine Auflistung der Leistungen und wie hoch diese für Ärzte/Ärztinnen vergütet werden. Auch von der privaten Krankenkasse wird die Bestrahlung von Fibromatosen laut einzelner Quellen wohl übernommen [62].</p> |
| <p>AMG: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln; BGB: Bürgerliches Gesetzbuch; BGH: Bundesgerichtshof; BSG: Bundessozialgericht; BVL: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; CE-Kennzeichnung: Europäische Konformität Kennzeichnung; EG: Europäischen Gemeinschaft; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GG: Grundgesetz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte; IGeL: Individuelle Gesundheitsleistung; LFGB: Lebensmittel- und</p> | |

| Bereich | Aspekte |
|---------|--|
| | Futtermittelgesetzbuch; MDR: Medical Device Regulation; MPG: Medizinproduktegesetz; ProdHaftG: Produkthaftungsgesetz; SGB V: Fünftes Buch Sozialgesetzbuch; StGB: Strafgesetzbuch; StrlSchV: Strahlenschutzverordnung, VVG: Versicherungsvertragsgesetz. |

Tabelle 29: Besonderheiten der rechtlichen Aspekte zur Strahlentherapie bei Fibromatose von Hand und Fuß

| Rechtlicher Aspekt | Besonderheiten der Strahlentherapie bei Fibromatosen an Hand und Fuß | Normen | (Weiterführende) Literatur |
|---|--|---|---|
| Behandlungsvertrag | <p>Behandlungsvertrag bei der Bestrahlung von Fibromatosen</p> <p>Medizinische Behandlung auch durch Angehörige anderer Heilberufe möglich</p> <p>Entscheidend: konkrete anamnetische, diagnostische und einzeltherapeutische Vorgehensweise</p> <p>Konsequenz der Einordnung als Behandlungsvertrag: Aufklärungspflicht, Dokumentationspflicht, erleichterte fristlose Kündigung</p> <p>Besondere Aufklärungspflichten über die mögliche Zerstörung von gesundem Gewebe bei der Behandlung durch Strahlentherapie</p> | <p>§ 611 BGB,</p> <p>§ 630a BGB,</p> <p>§ 630h,</p> <p>§ 627 BGB</p> | <p>Katzenmeier in Beck'sche Online Kommentare [49]: BGB, § 630a, § 630h</p> <p>Spickhoff (Hrsg.), Medizinrecht 3. Aufl. 2018 [54]: § 630a BGB</p> <p>OLG Zweibrücken, NJW-RR 2019, 215</p> <p>AG Frankfurt, MedR 2020, 937 mAnm</p> <p>BT-Drs. 17/10488 [48], S. 18</p> <p>Katzenmeier in Beck'sche Online Kommentare [49]: BGB, § 630a Rn. 33</p> <p>Birck, MedR 2020 [50], 938 (940).</p> <p>BGH VersR 2017, 432 [51]</p> <p>Birck, MedR 2020 [50], 938 (940);</p> <p>Lipp in: Laufs, Katzenmeier, Lipp (Hrsg.), Arztrecht, 8. Aufl. 2021 [52]: III. Rn. 31</p> |
| Zivilrechtliche und Strafrechtliche Haftung | <p>Mglw. Schadensersatz wegen Vermögensschäden und Schmerzensgeld bei Behandlungsfehlern</p> <p>Mglw. Strafbarkeit wegen fahrlässiger Körperverletzung</p> <p>Besondere Haftungsrisiken, da gesundes Gewebe bei der Bestrahlung mitbeschädigt wird</p> <p>Aufklärung muss Informationen über Kosten, Diagnose, Risiko und Therapie enthalten</p> | <p>§§ 280 ff. BGB, § 278 BGB, § 823 ff. BGB</p> <p>§ 223 StGB, § 229 StGB</p> <p>§ 126 StrlSchV</p> <p>§ 145 StrlSchV</p> | <p>Katzenmeier in Beck'sche Online Kommentare [49]: BGB, § 630a, § 630h</p> <p>Spickhoff (Hrsg.) Medizinrecht 3. Aufl. 2018 [54]: § 630a BGB.</p> |

| Rechtlicher Aspekt | Besonderheiten der Strahlentherapie bei Fibromatosen an Hand und Fuß | Normen | (Weiterführende) Literatur |
|--|--|--|--|
| | <p>Umfang der Aufklärung von Risiko und med. Indikation abhängig</p> <p>Medizinische Indikation erst nach Risikoanalyse §§ 80, 126 StrlSchV</p> <p>Besonderes Haftungsrisiko, da für die Bestrahlung nur Ärzte/Ärztinnen oder besonders dafür ausgebildetes Personal zulässig sind</p> <p>Haftung entsteht für nicht ausgebildetes Personal, soweit es sich an medizinische Standards hält</p> <p>Qualitätssicherung vor Inbetriebnahme erforderlich</p> <p>Aus einmaliger Bestrahlung resultiert keine Haftung</p> | <p>§ 145 II Nr. 2 StrlSchV</p> <p>§ 83 III StrlSchG</p> <p>i.V.m. § 119 StrlSchV</p> <p>§ 115 StrlSchV</p> | <p>Katzenmeier in Lauf/Katzenmeier/Lipp (Hrsg.), Arztrecht, 8. Aufl. 2021 [52]: Arztfehler und Haftpflicht VG Stuttgart, Urteil vom 11.05.2012-4 KL 3381/11 [57] Artikel in RöFo [53] BGH 03.12.1997-2 StR 397/97 [55], AG Paderborn 15.03.2019 Az 58a C 155/17 [56]. Ulsenheimer [58], Arztstrafrecht Rn. 341-366 Schönke/Schröder (Hrsg.) 2019 [59]: StGB § 223 Rn. 50</p> |
| Öffentlich rechtliche Aspekte/Genehmigung | <p>Genehmigung für Errichtung und Betrieb von Anlagen zur Erzeugung ionisierender Strahlen im Zusammenhang mit der Anwendung am Menschen erforderlich</p> <p>Kann durch Krankenhausträger, Träger der med. Einrichtung oder Praxisinhaber beantragt werden</p> <p>Genehmigung nur für Arzt/Ärztin oder Zahnarzt/Zahnärztin mit nötiger Fachkunde</p> | <p>§§ 10, 11 I, 12, 13, 14 StrlSchG</p> <p>§ 145 Nr. 1, 2 StrlSchV</p> | <p>Laufs/Kern/Rehborn 2019 [60]: § 137 Strahlenschutz-, Röntgenverordnung und Medizinproduktegesetz Rn. 5-7</p> |
| Gesetzliche Krankenversicherung Kostenerstattung Strahlentherapie bei Fibromatosen an Hand und Fuß | <p>Für Leistungsanspruchs ggü. der GKV muss der/die Versicherte eine Krankheit aufweisen</p> <p>Fibromatose ist eine Krankheit</p> <p>die Strahlentherapie ist eine Behandlung</p> <p>Das Wirtschaftlichkeitsgebot ist stets zu beachten</p> <p>Die Richtlinien des G-BA bestimmen welche Leistungen von der GKV übernommen werden</p> <p>nur ein Anspruch wenn der G-BA eine positive Empfehlung ausspricht</p> <p>Krankenkassen können allerdings freiwillige zusätzliche Angebote in ihren Leistungskatalog aufnehmen</p> <p>Die Bestrahlung von Fibromatosen wird übernommen</p> | <p>§ 11 VI SGB V,</p> <p>§ 27 I Nr. 1 SGB V</p> <p>§ 28 I SGB V</p> <p>§ 12 SGB V</p> <p>§ 92 SGB V</p> <p>§ 2 I a SGB V</p> <p>§ 11 V SGB V</p> | <p>Spickhoff/Nebendahl in Spickhoff (Hrsg.), Medizinrecht [54]: § 27 SGB V Rn. 2,6, 12, 13, 17, 18, 19, 24. Spickhoff/Nebendahl in Spickhoff (Hrsg.), Medizinrecht [54]: § 28 SGB V 2, 4. BSG NJW 1999: 1805 [63]</p> |

| Rechtlicher Aspekt | Besonderheiten der Strahlentherapie bei Fibromatosen an Hand und Fuß | Normen | (Weiterführende) Literatur |
|--|--|------------------|-------------------------------|
| Private Krankenversicherung Kostenerstattung Strahlentherapie bei Fibromatosen an Hand und Fuß | Medizinisch notwendige Behandlungen werden übernommen Medizinisch notwendig: wenn nach obj. Befunden und wissenschaftlichen Erkenntnissen Notwendigkeit besteht Bei Fibromatose: Bestrahlung notwendig um Krankheit frühzeitig einzudämmen Die Bestrahlung von Fibromatosen wird übernommen | § 192 VVG GOÄ | BGH VersR 2003: 581, 584 [61] |

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, rechtlichen, ethisch/sozialen Bewertung identifizierten Quellen sowie die 2 Betroffenen-interviews nach organisatorischen Aspekten der Strahlentherapie bei Morbus Dupuytren bzw. Morbus Ledderhose gesichtet und durch eine Internetrecherche sowie Diskussionen unter den Sachverständigen ergänzt.

Insgesamt ergaben sich nur wenige organisatorische Aspekte die im Zusammenhang mit dem Einsatz der Strahlentherapie bei Morbus Dupuytren bzw. Morbus Ledderhose stehen.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A8.3.4.

A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte

In Tabelle 30 sind die identifizierten organisatorischen Implikationen der Technologie entsprechend der Strukturierung nach Perleth 2014 [20] dargestellt.

Tabelle 30: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten

| | Leitfrage | Erläuterungen (Quellenangabe) |
|--|--|--|
| Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung | Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung | Nein, da bestehende Strukturen genutzt werden (Internetrecherche, Sachverständigenangaben) |
| | Änderungen bei den Qualifikationsanforderungen für die Leistungserbringerinnen und -erbringer / zusätzliches oder reduziertes Personal | Nein, da bestehende Strukturen genutzt werden (Internetrecherche, Sachverständigenangaben) |
| | Änderungen bei den Anforderungen an Personal, Material und Organisation der Leistungserbringung (Strukturqualität) | Nein, da bestehende Strukturen genutzt werden (Internetrecherche, Sachverständigenangaben) |

| | Leitfrage | Erläuterungen (Quellenangabe) |
|-----------------------|---|--|
| Einfluss auf Prozesse | Alternative Technologien für dieselbe Fragestellung | Es werden je nach vorhandener Infrastruktur unterschiedliche Gerätetypen (vorrangig Orthovoltgeräte oder Linearbeschleuniger) für die Bestrahlung genutzt. Dies ist aber als unproblematisch einzustufen, da die Behandlung mit beiden Gerätetypen möglich ist und auch die Kosten für beide Gerätetypen von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden. (Internetrecherche, Sachverständigenangaben, Gesundheitsökonomische Bewertung) Es ist davon auszugehen, dass auch zukünftige strahlentherapeutische Gerätetypen zur Behandlung genutzt werden können. (Internetrecherche, Sachverständigenangaben) |
| | Nutzung von Gesundheitsleistungen / Ressourcen | Nicht zu erwarten |
| | Kommunikations- und Kooperationsformen | Nicht zu erwarten |
| Weitere Aspekte | Interessengruppen | Unterschiedliche Leistungserbringer bei Strahlentherapie und Handchirurgie. Allerdings wird die Strahlentherapie üblicherweise in früheren Wachstumsphasen angewendet und lässt den späteren Einsatz einer Operation offen. (Nutzenbewertung, Sachverständigenangaben) |
| | Akzeptanz | Unterschiedliche Einstellungen von überweisenden Leistungserbringern wie Hausärztinnen und Hausärzten und Handchirurginnen und Handchirurgen sowie Patientinnen und Patienten gegenüber der Strahlentherapie. Teilweise Vorbehalte gegenüber der Bestrahlung einer gutartigen Erkrankung. (NICE [11], Sachverständigenangaben, Betroffenenbefragungen) |
| | Planung von Kapazitäten, Investitionen | Keine Änderungen erforderlich, da bestehende Strukturen genutzt werden. |

A6 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. Salari N, Heydari M, Hassanabadi M, et al. The worldwide prevalence of the Dupuytren disease: a comprehensive systematic review and meta-analysis. J Orthop Surg Res 2020; 15: 495.
5. 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).
6. Sammarco G, Mangone P. Classification and treatment of plantar fibromatosis. Foot Ankle Int 2000; 21: 563-569.
7. Denkler K. Surgical Complications Associated with Fasciectomy for Dupuytren's Disease: A 20-Year Review of the English Literature". Eplasty 2010; 10: 116-133.
8. 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.
9. 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>.
10. EB. Frühe Strahlentherapie bei Morbus Dupuytren. Dtsch Arztebl 2010; 107(34-35): A-1602 / B-1426 / C-1406.

11. NICE. Radiation therapy for early Dupuytren's disease. Interventional procedures guidance [IPG573]. [online] 2016 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg573>.
12. Seegenschmiedt M, Keilholz L, M. W, Schubert C, Fehlaue F. Long-Term Outcome of Radiotherapy for Early Stage Dupuytren's Disease: A Phase III Clinical Study In: Eaton C, et al. (eds.) (Ed). Dupuytren's Disease and Related Hyperproliferative Disorders. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. S. 349-371.
13. Gesetz zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung (Strahlenschutzgesetz - StrlSchG) [online]. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/strlschg/StrlSchG.pdf>.
14. Verordnung zum Schutz vor der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlung [online]. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/strlschv_2018/StrlSchV.pdf.
15. Strahlenschutz in der Medizin - Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) [online]. [Zugriff: 20.02.2022]. URL: https://www.base.bund.de/SharedDocs/Downloads/BASE/DE/rsh/3-bmub/3_17_0714.html.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.

21. Seegenschmiedt HM. Radiotherapy for early stage Dupuytren and Ledderhose disease. Groningen: International Conference on Dupuytren Disease and Related Diseases; 2015. (Band 26.08.2022). URL: https://www.youtube.com/watch?v=x_vecalme58.
22. KBV. Online Version des EBM (Stand 2022/1) [online]. [Zugriff: 21.02.2022]. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.
23. Descatha A., Jauffret P., Chastang J-F., Roquelaure Y., A. L. Should we consider Dupuytren's contracture as work-related? A review and meta-analysis of an old debate. BMC Musculoskelet Disord 2011; 1296.
24. Zentrum für Radio- und Strahlentherapie. Gutartige Erkrankungen. Bestrahlung bei gutartigen Erkrankungen [online]. [Zugriff: 03.05.2022]. URL: <https://radio-strahlentherapie.de/schmerztherapie-schmerzbestrahlung-gutartige-erkrankungen/gutartige-erkrankungen/>.
25. Helios Klinikum Bad Saarow. Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen [online]. [Zugriff: 03.05.2022]. URL: www.helios-gesundheit.de/kliniken/bad-saarow/unser-angebot/unsere-fachbereiche/radioonkologie-und-strahlenheilkunde/strahlentherapie-gutartiger-erkrankungen.
26. Adamietz B, Keilholz L, Grunert J, Sauer R. [Radiotherapy of early stage Dupuytren disease. Long-term results after a median follow-up period of 10 years]. Strahlenther Onkol 2001; 177(11): 604-610.
27. Betz N, Ott OJ, Adamietz B, Sauer R, Fietkau R, Keilholz L. Radiotherapy in early-stage Dupuytren's contracture. Long-term results after 13 years. Strahlenther Onkol 2010; 186(2): 82-90.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. Methods for Meta-Analysis in Medical Research. Chichester: Wiley; 2000.

32. 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.
33. 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.
34. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
35. 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.
36. 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.
37. Strech D, Marckmann G. *Public Health Ethik*. Berlin/Münster: Lit-Verlag; 2010.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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>.

42. University Medical Center Groningen. Ledderhose Disease: Radiotherapy or Not? (LedRad) [online]. In: CT.gov. 08.11.2021 [Zugriff: 24.11.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03507010>.
43. Genesis Care. DEPART: Dupuytren's disease Evaluation of Preventative or Adjuvant Radiation Therapy [online]. In: ICTRP. 04.11.2021 [Zugriff: 24.11.2021]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12618000951257.aspx>.
44. EB. Frühe Strahlentherapie bei Morbus Dupuytren. Dtsch Arztebl International 2010; 107(34-35): A-1602-A-1602.
45. Kadhum M, Smock E, Khan A, Fleming A. Radiotherapy in Dupuytren's disease: a systematic review of the evidence. Journal of Hand Surgery: European Volume 2017; 42(7): 689-692.
46. Ball C, Izadi D, Verjee LS, Chan J, Nanchahal J. Systematic review of non-surgical treatments for early dupuytren's disease. BMC Musculoskelet Disord 2016; 17(1): 345.
47. Bochud F, Cantone MC, Applegate K, Coffey M, Damilakis J, del Rosario Perez M et al. Ethical aspects in the use of radiation in medicine: update from ICRP Task Group 109. Ann ICRP 2020; 49 (1_suppl): 143-153.
48. Deutscher Bundestag. BT-Drs. 17/10488, Entwurf eines Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten [online]. [Zugriff: 20.08.2021]. URL: <https://dserver.bundestag.de/btd/17/104/1710488.pdf>.
49. Katzenmeier C. Beck'sche Online Kommentare [online]. 2022.
50. Birck L. Anm. zu AG Frankfurt a. M., Urteil vom 22.03.2019 - 31 C 2664/18 (23). MedR 2020: 938-941.
51. BGH. VersR 2017: 432.
52. Laufs A, Katzenmeier C, Lipp V. Arztrecht. München: C.H. Beck; 2021.
53. Keine Körperverletzung durch einmalige Röntgenuntersuchung RÖFo;2019: 873-875.
54. Spickhoff A. Kommentar zum Medizinrecht. München: C.H.BECK; 2018.
55. BGH. 2 StR 397/97. 03.12.1997.
56. AG Paderborn. Az 58a C 155/17. 15.03.2019.
57. VG Stuttgart. Urteil vom 11.05.2012-4 KL 3381/11 2012.
58. Ulsenheimer K. Arztstrafrecht. Heidelberg: C.F. Müller Verlag; 2015.
59. Schönke, Schröder. Strafgesetzbuch: StGB, Kommentar (30. Auflage). München: C.H.Beck; 2019.
60. Laufs, Kern, Rehborn. Handbuch des Arztrechts. München: C.H. Beck Verlag; 2019.

61. BGH VersR. 2003: 581, 584.

62. KBV. Tarif der Krankenversorgung der Bundesbahnbeamten [online]. [Zugriff: 13.05.2022]. URL: https://www.kvb.bund.de/SharedDocs/Downloads/DE/krankenversorgung/rechtsgrundlagen/Tarif_2020_Nachtrag_1.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

63. BSG NJW. 1999: 1805.

64. European Network for Health Technology Assessment. Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model; version 3.0 [online]. 25.01.2016 [Zugriff: 23.12.2020]. URL: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf>.

65. 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.

66. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Littlewood A, Marshall C, Metzendorf MI et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. [Zugriff: 20.01.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

67. Glanville J, Fleetwood K, Yellowlees A, Kaunelis D, Mensinkai S. Development and Testing of Search Filters to Identify Economic Evaluations in MEDLINE and EMBASE [online]. [Zugriff: 20.01.2021]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0490_Search_Filters_for_Economic_Evaluations_mg_e.pdf.

A7 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 [64] 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 31). Für die Darstellung der Topics werden die Originalbezeichnungen der Domänen des Core Models verwendet.

Tabelle 31: Domänen des EUnetHTA Core Models

| EUnetHTA-Domäne | Informationen in den Abschnitten |
|---|--|
| Health Problem and Current Use of the Technology (CUR) | Hintergrund Kapitel 1 |
| Description and technical characteristics of technology (TEC) | |
| Safety (SAF) | Nutzenbewertung Abschnitt 3.1; Kapitel 4; Abschnitt A2.1; Abschnitt A3 |
| Clinical Effectiveness (EFF) | |
| Costs and economic evaluation (ECO) | Gesundheitsökonomische Bewertung Abschnitt 3.2; Kapitel 5; Abschnitt A2.2; Kapitel A4 |
| Ethical analysis (ETH) | Ethische Aspekte Abschnitt 3.3; Abschnitt 6.1; Abschnitt A2.3; Abschnitt A5.1 |
| Patients and Social aspects (SOC) | Soziale Aspekte Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.2; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.2 |
| Legal aspects (LEG) | Rechtliche Aspekte Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.3; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.3 |
| Organisational aspects (ORG) | Organisatorische Aspekte Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.4; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.4 |

A8 Studienlisten

A8.1 Studienlisten Nutzenbewertung

A8.1.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

Ball C, Izadi D, Verjee LS, Chan J, Nanchahal J. Systematic review of non-surgical treatments for early Dupuytren's disease. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17(1): 345.

Fuiano M, Mosca M, Caravelli S, Massimi S, Benedetti MG, Di Caprio F et al. Current concepts about treatment options of plantar fibromatosis: A systematic review of the literature. *Journal of Foot & Ankle Surgery* 2019; 25(5): 559-564.

Kadhun M, Smock E, Khan A, Fleming A. Radiotherapy in Dupuytren's disease: a systematic review of the evidence. *Journal of Hand Surgery: European Volume* 2017; 42(7): 689-692.

NICE. Radiation therapy for early Dupuytren's disease. Interventional procedures guidance [IPG573] [online]. 2016 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg573>.

Keine der systematischen Übersichten wurde als aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

A8.1.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen

Nicht EN2 (Prüfintervention)

Bayat A. Connective tissue diseases: A nonsurgical therapy for Dupuytren disease. *Nature Reviews Rheumatology* 2010; 6(1): 7-8.

van der Veer WM, Hamburg SM, de Gast A, Niessen FB. Recurrence of plantar fibromatosis after plantar fasciectomy: single-center long-term results. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2008; 122(2): 486-491.

Nicht EN3 (Vergleichsintervention)

Seegenschmiedt MH, Olschewski T, Guntrum F. [Optimization of radiotherapy in Dupuytren's disease. Initial results of a controlled trial]. *Strahlenther Onkol* 2001; 177(2): 74-81.

Seegenschmiedt MH, Olschewski T, Guntrum F. Radiotherapy optimization in early-stage Dupuytren's contracture: first results of a randomized clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(3): 785-798.

Weinzierl G, Flugel M, Geldmacher J. [Lack of effectiveness of alternative non-surgical treatment procedures of Dupuytren contracture]. *Chirurg* 1993; 64(6): 492-494.

Nicht EN4 (Studientyp)

Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Born AD, Sauer R. [Radiotherapy in the early stage of Dupuytren's disease. The indications, technic and long-term results]. Strahlenther Onkol 1997; 173(1): 27-35.

Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Sauer R. Radiotherapy for prevention of disease progression in early-stage Dupuytren's contracture: initial and long-term results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36(4): 891-897.

A8.2 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung

A8.2.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

Ball C, Izadi D, Verjee LS, Chan J, Nanchahal J. Systematic review of non-surgical treatments for early dupuytren's disease. BMC Musculoskeletal Disorders 2016; 17(1): 345.

Fuiano M, Mosca M, Caravelli S, Massimi S, Benedetti MG, Di Caprio F et al. Current concepts about treatment options of plantar fibromatosis: A systematic review of the literature. Journal of Foot &Ankle Surgery 2019; 25(5): 559-564.

Kadhun M, Smock E, Khan A, Fleming A. Radiotherapy in Dupuytren's disease: a systematic review of the evidence. Journal of Hand Surgery: European Volume 2017; 42(7): 689-692.

NICE. Radiation therapy for early Dupuytren's disease. Interventional procedures guidance [IPG573] [online]. 2016. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg573>. [Zugriff: 20.08.2021].

Keine dieser systematischen Übersichten beinhaltet eine gesundheitsökonomische Evaluation zum Thema des Berichts.

A8.2.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema

Nicht EÖ1

NICE. Radiation therapy for early Dupuytren's disease. Interventional procedures guidance [IPG573] [online]. 2016 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg573>.

A8.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten

A8.3.1 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten

Ball C, Izadi D, Verjee LS, Chan J, Nanchahal J. Systematic review of non-surgical treatments for early dupuytren's disease. BMC Musculoskelet Disord 2016; 17(1): 345.

Fuiano M, Mosca M, Caravelli S, Massimi S, Benedetti MG, Di Caprio F et al. Current concepts about treatment options of plantar fibromatosis: A systematic review of the literature. Journal of Foot &Ankle Surgery 2019; 25(5): 559-564.

Kadhum M, Smock E, Khan A, Fleming A. Radiotherapy in Dupuytren's disease: a systematic review of the evidence. *Journal of Hand Surgery: European Volume* 2017; 42(7): 689-692.

NICE. Radiation therapy for early Dupuytren's disease. *Interventional procedures guidance [IPG573]* [online]. 2016 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg573>.

A8.3.2 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten

Descatha A., Jauffret P., Chastang J-F., Roquelaure Y., A. L.. Should we consider Dupuytren's contracture as work-related? A review and meta-analysis of an old debate." *BMC musculoskeletal disorders* 2011: 1296.

A8.3.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten

Keine Körperverletzung durch einmalige Röntgenuntersuchung. *RöFo* 2019: 873-875.

Birck L.. Anmerkung zu AG Frankfurt a. M., Urteil vom 22.03.2019 - 31 C 2664/18 (23). *MedR* 2020: 938-941.

Deutscher Bundestag. BT-Drs. 17/10488, Entwurf eines Gesetzes zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten [online]. 2012 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: <https://dserver.bundestag.de/btd/17/104/1710488.pdf>.

Helios Klinikum Bad Saarow. Strahlentherapie gutartiger Erkrankungen[online]. [Zugriff: 03.05.2022]. URL: www.helios-gesundheit.de/kliniken/bad-saarow/unser-angebot/unsere-fachbereiche/radioonkologie-und-strahlenheilkunde/strahlentherapie-gutartiger-erkrankungen.

Katzenmeier C. Beck'sche Online Kommentare [online] 2022 [Zugriff: 20.08.2021].

KBV. Tarif der Krankenversorgung der Bundesbahnbeamten [online]. 2019 [Zugriff: 13.05.2022]. URL: https://www.kvb.bund.de/SharedDocs/Downloads/DE/krankenversorgung/rechtsgrundlagen/Tarif_2020_Nachtrag_1.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

Laufs, Kern, Rehborn. . *Handbuch des Arztrechts*, München: C.H. Beck Verlag München 2019.

Laufs A, Katzenmeier C, Lipp V. *Arztrecht*. München, C.H. Beck 2021.

Schönke and Schröder. *Strafgesetzbuch: StGB, Kommentar* (30. Auflage). München: C.H.Beck; 2019.

Spickhoff A.. *Kommentar zum Medizinrecht*, München: C.H.BECK 2018.

Ulsenheimer K. *Arztstrafrecht*, Heidelberg: C.F. Müller Verlag Heidelberg: 2015.

Zentrum für Radio- und Strahlentherapie. Gutartige Erkrankungen. Bestrahlung bei gutartigen Erkrankungen[online]. [Zugriff: 03.05.2022]. URL: <https://radio-strahlentherapie.de/schmerztherapie-schmerzbestrahlung-gutartige-erkrankungen/gutartige-erkrankungen/>.

BGH. VersR 2017: 432.

BGH. 2 StR 397/97. 03.12.1997.

AG Paderborn. Az 58a C 155/17. 15.03.2019.

VG Stuttgart. Urteil vom 11.05.2012-4 KL 3381/11 2012.

BGH VersR. 2003: 581, 584.

BSG NJW. 1999: 1805.

A8.3.4 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten

NICE. Radiation therapy for early Dupuytren's disease. Interventional procedures guidance [IPG573] [online]. 2016 [Zugriff: 20.08.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg573>.

A9 Suchstrategien

A9.1 Suchstrategien zur Nutzenbewertung

A9.1.1 Bibliografische 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 [65] – 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 |

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to October 21, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre[66] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2019 revision)

| # | Searches |
|----|--|
| 1 | Dupuytren Contracture/ |
| 2 | Fibromatosis, Plantar/ |
| 3 | *Fibroma/ |
| 4 | (dupuytren* or fibromatos#s*).ti,ab. |
| 5 | or/1-4 |
| 6 | radiotherapy.fs. |
| 7 | *Radiotherapy/ |
| 8 | radiotherap*.ti,ab. |
| 9 | (radiation* adj3 (therapy or treatment*)).ti,ab. |
| 10 | or/6-9 |
| 11 | randomized controlled trial.pt. |
| 12 | controlled clinical trial.pt. |
| 13 | (randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab. |
| 14 | drug therapy.fs. |
| 15 | or/11-14 |
| 16 | 15 not (exp animals/ not humans.sh.) |
| 17 | exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/ |
| 18 | ((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp. |
| 19 | or/17-18 |
| 20 | (animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/ |
| 21 | hi.fs. or case report.mp. |
| 22 | or/20-21 |
| 23 | 19 not 22 |
| 24 | 5 and 10 and (16 or 23) |
| 25 | 24 and (english or german or multilingual or undetermined).lg. |

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations October 21, 2021

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | (dupuytren* or fibromatos#s*).ti,ab. |
| 2 | radiotherap*.ti,ab. |
| 3 | (radiation* and (therapy or treatment*)).ti,ab. |
| 4 | or/2-3 |
| 5 | and/1,4 |
| 6 | (animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/ |
| 7 | hi.fs. or case report.mp. |
| 8 | or/6-7 |
| 9 | 5 not 8 |
| 10 | 9 and (english or german or multilingual or undetermined).lg. |

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2021 October 21

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [65]– Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

| # | Searches |
|----|---|
| 1 | dupuytren contracture/ |
| 2 | plantar fibromatosis/ |
| 3 | fibromatosis/ |
| 4 | (dupuytren* or fibromatos#s*).ti,ab. |
| 5 | or/1-4 |
| 6 | radiotherapy/ |
| 7 | rt.fs. |
| 8 | radiotherap*.ti,ab. |
| 9 | (radiation* adj3 (therapy or treatment*)).ti,ab. |
| 10 | or/6-9 |
| 11 | (random* or double-blind*).tw. |
| 12 | placebo*.mp. |
| 13 | or/11-12 |
| 14 | and/5,10,13 |
| 15 | 14 not medline.cr. |
| 16 | 15 not (exp animal/ not exp human/) |
| 17 | 16 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt. |
| 18 | 17 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg. |

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 10 of 12, October 2021

| # | Searches |
|-----|--|
| #1 | [mh ^"Dupuytren Contracture"] |
| #2 | [mh ^"Fibromatosis, Plantar"] |
| #3 | [mh ^"Fibroma"] |
| #4 | (dupuytren* or fibromatos?s*):ti,ab |
| #5 | #1 or #2 or #3 or #4 |
| #6 | [mh /RT] |
| #7 | [mh ^"radiotherapy"] |
| #8 | radiotherap*:ti,ab |
| #9 | (radiation* near/1 (therapy or treatment*)):ti,ab |
| #10 | #6 or #7 or #8 or #9 |
| #11 | #5 and #10 |
| #12 | #11 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialssearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so |
| #13 | #12 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) |
| #14 | #13 in Trials |

A9.1.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

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

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

| |
|--|
| Suchstrategie |
| (dupuytren OR fibromatosis OR fibromatoses) AND (radiation OR radiotherapy) |

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

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

| |
|---|
| Suchstrategie |
| (dupuytren* OR fibromatosis OR fibromatoses) AND (radiation* OR radiotherapy) |

A9.2 Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to October 28, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Glanville [67] – Emory University (Grady)

| # | Searches |
|----|--|
| 1 | Dupuytren Contracture/ |
| 2 | Fibromatosis, Plantar/ |
| 3 | *Fibroma/ |
| 4 | (dupuytren* or fibromatos#s*).ti,ab. |
| 5 | or/1-4 |
| 6 | radiotherapy.fs. |
| 7 | *Radiotherapy/ |
| 8 | radiotherap*.ti,ab. |
| 9 | (radiation* adj3 (therapy or treatment*)).ti,ab. |
| 10 | or/6-9 |
| 11 | (economic\$ or cost\$).ti. |
| 12 | cost benefit analysis/ |
| 13 | treatment outcome/ and ec.fs. |
| 14 | or/11-13 |
| 15 | 14 not ((animals/ not humans/) or letter.pt.) |
| 16 | and/5,10,15 |

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2021 October 21

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Glanville [67] – Embase G

| # | Searches |
|----|--|
| 1 | dupuytren contracture/ |
| 2 | plantar fibromatosis/ |
| 3 | fibromatosis/ |
| 4 | (dupuytren* or fibromatos#s*).ti,ab. |
| 5 | or/1-4 |
| 6 | radiotherapy/ |
| 7 | rt.fs. |
| 8 | radiotherap*.ti,ab. |
| 9 | (radiation* adj3 (therapy or treatment*)).ti,ab. |
| 10 | or/6-8 |
| 11 | (Cost adj effectiveness).ab. |
| 12 | (Cost adj effectiveness).ti. |
| 13 | (Life adj years).ab. |
| 14 | (Life adj year).ab. |
| 15 | Qaly.ab. |
| 16 | (Cost or costs).ab. and Controlled Study/ |
| 17 | (Cost and costs).ab. |
| 18 | or/11-17 |
| 19 | and/5,10,18 |
| 20 | 19 not medline.cr. |
| 21 | 20 not (exp animal/ not exp human/) |
| 22 | 21 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt. |
| 23 | 22 and (english or german).lg. |

3. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

| # | Searches |
|----|--|
| 1 | "Dupuytren Contracture"[mh] |
| 2 | "Fibromatosis, Plantar"[mh] |
| 3 | "Fibroma"[mh] |
| 4 | (dupuytren* OR fibromatosis* OR fibromatoses)[Title] OR (dupuytren* OR fibromatosis* OR fibromatoses)[abs] |
| 5 | #4 OR #3 OR #2 OR #1 |
| 6 | "Radiotherapy"[mh] |
| 7 | (radiotherap*)[Title] OR (radiotherap*)[abs] |
| 8 | ((radiation* AND (therapy or treatment*)))[Title] OR ((radiation* AND (therapy or treatment*)))[abs] |
| 9 | #8 OR #7 OR #6 |
| 10 | #9 AND #5 |
| 11 | ((((radiation* AND (therapy or treatment*)))[Title] OR ((radiation* AND (therapy or treatment*)))[abs]) OR ((radiotherap*)[Title] OR (radiotherap*)[abs]) OR ("Radiotherapy"[mh])) AND (((dupuytren* OR fibromatosis* OR fibromatoses)[Title] OR (dupuytren* OR fibromatosis* OR fibromatoses)[abs]) OR ("Fibroma"[mh]) OR ("Fibromatosis, Plantar"[mh]) OR ("Dupuytren Contracture"[mh])) |

A10 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen und der Reviewerin

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen und des Reviewers bzw. der Reviewerin zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten 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 |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Vitali Gorennoi | nein |
| Frank Bruns | ja | ja | ja | ja | ja | nein | nein |
| Marcel Mertz | nein |
| Hannes Kahrass | nein |
| Christian Krauth | nein | ja | ja | nein | nein | nein | nein |
| Antje Kula | nein |
| Susanne Beck | nein |
| Anja Hagen | nein |

Reviewerin

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Brender, Ricarda | nein |

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?