

IQWiG-Berichte – Nr. 499

# Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

## Abschlussbericht

Auftrag: N15-06 Version: 1.0

Stand: 29.03.2017

## Impressum

### Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

### Thema:

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

### **Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

### **Datum des Auftrags:**

30.07.2015

### **Interne Auftragsnummer:**

N15-06

### **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: <u>berichte@iqwig.de</u> Internet: <u>www.iqwig.de</u>

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung "alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen" offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular "Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte" erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A10 dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

### Externe Sachverständige

- Henning Kunter, Evangelisches Krankenhaus Kalk, Köln
- Nicole Skoetz, Universitätsklinikum Köln, Köln
- Nicola Maria Köhler, Universitätsklinikum Köln, Köln

### Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>

- Sandra Molnar
- Marco Knelangen
- Mandy Kromp
- Fülöp Scheibler
- Sibylle Sturtz

**Schlagwörter:** Hochenergetische Stoßwellen, Fasciitis Plantaris, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** High-Energy Shock Waves, Fasciitis – Plantar, Benefit Assessment, Systematic Review

\_

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

### Kernaussage

### Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit extrakorporaler Stoßwellentherapie bei Patienten mit Fersenschmerz (bei plantarer Fasziitis) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Bezüglich der Vergleichsintervention ist keine Einschränkung gegeben.

#### **Fazit**

Insgesamt wurden 29 Studien ausgewertet. Bei einer weiteren Studie wurden keine Daten ausgewertet, weil der Unterschied der Anteile an nicht ausgewerteten Patienten zwischen den Gruppen zu hoch war. Weitere 20 Studien wurden nicht herangezogen, da hier die Analgetikaeinnahme weder einheitlich vorgegeben noch erfasst und in die Auswertung mit einbezogen wurde (Kointerventionsbias). Die ausgewerteten Studien enthielten Ergebnisse zu den Endpunkten Schmerz, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und unerwünschte Therapiewirkungen. Nur 1 Studie berichtete den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Endpunkt gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben) wurde in keiner der Studien berichtet. Bezüglich des Endpunkts unerwünschte Therapiewirkungen wurde in keinem der Vergleiche ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder einen Schaden abgeleitet. Alle unerwünschten Therapiewirkungen, die in den Studien berichtet wurden, wurden als nicht schwerwiegend eingestuft.

### ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen

Zur Nutzenbewertung der ESWT im Vergleich zu Scheinbehandlungen konnten 15 Studien ausgewertet werden. Insgesamt ergab sich für den Endpunkt Schmerz ein Beleg für einen Nutzen zugunsten der ESWT, der aus statistisch signifikanten Effekten sowohl zu frühen als auch zu späten Auswertungszeitpunkten resultierte. Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zeigten sich für den frühen Auswertungszeitraum (6 Wochen bis 6 Monate) und für den späten Auswertungszeitraum (6 Monate bis 5 Jahre) statistisch signifikante Effekte zugunsten der ESWT. Insgesamt wurde ein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet, der auf dem frühen Auswertungszeitpunkt basiert. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich zum frühen Auswertungszeitpunkt ein statistisch signifikanter Effekt, dessen klinische Relevanz jedoch nicht gegeben war. Deswegen wurde kein Anhaltspunkt abgeleitet.

### ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen

Insgesamt wurden 8 Studien ausgewertet. Für den Vergleich ESWT versus Glukokortikoidinjektion lagen 3 Studien vor. Für alle anderen Vergleiche konnte nur je 1 Studie ausgewertet werden.

Beim Vergleich ESWT versus Operation (endoskopische Plantarfasziotomie) ergab sich für die Endpunkte Schmerz und körperlicher Funktionsstatus kein Anhaltspunkt für einen

höheren oder geringeren Nutzen der ESWT aus dem frühen und späten Auswertungszeitpunkt.

Beim Vergleich ESWT versus Ultraschall ergab sich für den Endpunkt Schmerz ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ESWT, der auf den frühen und späten Auswertungszeitpunkten beruht.

Beim Vergleich ESWT versus Ultraschall in Kombination mit Dehnübungen ergab sich für den Endpunkt Schmerz kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Beim Vergleich ESWT versus Dehnübungen ergab sich für den Endpunkt Schmerz ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ESWT, der aus dem frühen Auswertungszeitpunkt resultierte. 1 weitere Studie für diesen Vergleich ist unveröffentlicht, sodass Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden kann.

Beim Vergleich ESWT versus Glukokortikoidinjektion ergab sich für den Endpunkt Schmerz ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ESWT, der aus den frühen Auswertungszeitpunkten resultierte. 3 weitere Studien sind bisher unveröffentlicht, sodass ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden kann.

Beim Vergleich ESWT versus konventionelle Behandlung, bestehend aus einer Iontophorese mit Analgetikaeinnahme, ergab sich für die Endpunkte Schmerz und körperlicher Funktionsstatus jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ESWT auf Basis des frühen Auswertungszeitpunkts.

### Vergleiche von ESWT-Varianten

Insgesamt konnten für diese Vergleiche 6 Studien, von denen 1 Studie 3-armig war, verwendet werden.

- 4 Studien verglichen eine ESWT mit höherer versus eine ESWT mit niedrigerer Gesamtenergiedosis. Die Gesamtenergiedosen wurden in den jeweiligen Studien auf unterschiedliche Weise, d. h. über Sitzungsanzahl, Impulsanzahl und Energieflussdichte variiert. 3 dieser Studien zeigten signifikante Vorteile einer höheren gegenüber einer niedrigeren Gesamtenergiedosis, wobei Letztere in allen Vergleichsgruppen auffällig niedrig dosiert war. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um Vergleiche mit Scheinbehandlungen und nicht um Dosis-Wirkungs-Vergleiche handelte. Eine empfehlenswerte Gesamtenergiedosis war aus den Ergebnissen nicht ableitbar.
- 3 Studien untersuchten andere Varianten der ESWT (fluoroskopische versus symptomorientierte Lokalisierung des Applikationsortes, Anwendung der ESWT mit versus ohne Lokalanästhesie (LA) und Verteilung der Gesamtenergiedosis auf weniger versus mehr Therapiesitzungen). In keinem der 3 Vergleiche fand sich ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen.

## Inhaltsverzeichnis

			Seite
Ke	rnaus	sage	iii
Tal	bellen	verzeichnis	xiii
Ab	bildu	ngsverzeichnis	xx
Ab	kürzu	ngsverzeichnis	xxii
1	Hi	ntergrund	1
2	Fra	ngestellung	3
3	Me	thoden	4
4	Erg	gebnissegebnisse	7
4	<b>l.1</b>	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
4	1.2	Überblick der ausgewerteten Studien	8
4	1.3	Ergebnisse ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen	9
	4.3.	Charakteristika der für die Bewertung eingeschlossenen Studien	9
	4.3.2	Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte	12
	4.3.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene	13
	4.3.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	14
	4.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	18
4	1.4	Ergebnisse ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen	18
	4.4.	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	18
	4.4.2	Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte	21
	4.4.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene	22
	4.4.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	22
	4.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	24
4	1.5	Ergebnisse zu Vergleichen von ESWT-Varianten	25
	4.5.	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	25
	4.5.2	Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte	26
	4.5.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene	27
	4.5.4	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	28
	4.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	30
4	<b>l.6</b>	Studien unklarer Relevanz	
4	<b>1.</b> 7	Landkarte der Beleglage	31
5	Eir	ordnung des Arbeitsergebnisses	33
6	Faz	<i>r</i> it	34

Details des B	erichts	36
A1 Projekt	verlauf	36
A1.1 Zeit	licher Verlauf des Projekts	36
A1.2 Dok	umentation der Änderungen im Projektverlauf	36
A2 Details	der Methoden	39
A2.1 Met	hodik gemäß Berichtsplan	39
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	39
A2.1.1	1 Population	39
A2.1.1	2 Prüf- und Vergleichsintervention	39
A2.1.1	.3 Patientenrelevante Endpunkte	39
A2.1.1	4 Studientypen	39
A2.1.1	5 Studiendauer	40
A2.1.1	.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	40
A2.1.1	7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	40
A2.1.2	Informationsbeschaffung	
A2.1.2	.1 Bibliografische Recherche	41
A2.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien	41
A2.1.2	.3 Systematische Übersichten	41
A2.1.2	4 Öffentlich zugängliche Studienregister	41
A2.1.2	.5 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	41
A2.1.2	6 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen	41
A2.1.2	7 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.	42
A2.1.2	8 Informationen aus Anhörungen	42
A2.1.2	9 Selektion relevanter Studien	42
A2.1.2	.10 Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen	42
A2.2 Info	ormationsbewertung	43
A2.2.1	Informationssynthese und -analyse	44
A2.2.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	44
A2.2.3	Metaanalysen	44
A2.2.4	Aussagen zur Beleglage	45
A2.2.5	Sensitivitätsanalysen	46
A2.2.6	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	46
<b>A2.3</b> Spe	zifizierungen und Änderungen der Methodik	47
A3 Details	der Ergebnisse	49
A3.1 Info	ormationsbeschaffung	49

	A3.1.1 Pri	märe Suchquellen	49
	A3.1.1.1	Bibliografische Recherche	49
	A3.1.1.2	Öffentlich zugängliche Studienregister	51
	A3.1.2 We	itere Suchquellen	53
	A3.1.2.1	Systematische Übersichten	53
	A3.1.2.2	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	53
	A3.1.2.3	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	54
	A3.1.2.4	Anhörung	54
	A3.1.2.5	Autorenanfragen	54
	A3.1.3 Res	sultierender Studienpool	56
	A3.1.4 Stu	dien unklarer Relevanz	59
A	3.2 ESWT	versus nicht aktive Vergleichsinterventionen	59
	A3.2.1 Stu	diendesign und Studienpopulationen	60
	A3.2.2 Ein	schätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	79
	A3.2.3 Erg	ebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	81
	A3.2.3.1	Schmerz	83
	A3.2.3.1	.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz	83
	A3.2.3.	.2 Ergebnisse zum Morgenschmerz	84
	A3.2.3.	.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit	91
	A3.2.3.1	.4 Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit	92
	A3.2.3.	.5 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerz allgemein	101
	A3.2.3.	.6 Ergebnisse zu Schmerz allgemein	102
	A3.2.3.2	Zusammenfassung Effektaussagen und Nutzenaussage für den Endpunkt Schmerz	108
	A3.2.3.3	Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	108
	A3.2.3.3	3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	109
	A3.2.3.3	3.2 Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	110
	A3.2.3.4	Übersicht über die Ableitung der Nutzenaussage für den körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	120
	A3.2.3.5	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)	120
	A3.2.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	120
	A3.2.3.6		
	A3.2.3.6	5.2 Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	A3.2.3.7	Unerwünschte Therapiewirkungen	123

	A3	.2.3.7.1		rzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten erapiewirkungen	. 124
	A3	.2.3.7.2		gebnisse zu unerwünschten Therapiewirkungen	
				cht über die Effektaussagen zum Vergleich ESWT versus nicht	
				Vergleichsinterventionen	. 126
A3.	3 ES	SWT vei	rsus	aktive Vergleichsinterventionen	. 127
A	3.3.1	Studie	ndesi	gn und Studienpopulationen	. 127
A	3.3.2	Einsch	ätzuı	ng des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	. 139
A	3.3.3	Ergebr	nisse	zu patientenrelevanten Endpunkten	. 140
	A3.3.	3.1 ES	SWT	versus Operation	. 142
	A3	.3.3.1.1	Sch	nmerz	. 142
	A	<b>A</b> 3.3.3.1.	1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz	. 142
	A	<b>A</b> 3.3.3.1.	.1.2	Ergebnisse zum Morgenschmerz	. 143
	A3	.3.3.1.2		rperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des lichen Lebens	. 144
	A	A3.3.3.1.	.2.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	s 144
	A	A3.3.3.1.	.2.2	Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	. 145
	A3	.3.3.1.3		sundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am uflichen und sozialen Leben)	. 147
	A3	.3.3.1.4	Ges	sundheitsbezogene Lebensqualität	. 147
	A3	.3.3.1.5	Un	erwünschte Therapiewirkungen	. 147
	A	A3.3.3.1.	.5.1	Verzerrungspotenzial zum Endpunkt unerwünschte Therapiewirkungen	. 147
	A	43.3.3.1.	.5.2	Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Therapiewirkungen	. 148
	A3.3.	3.2 ES	WT	versus Ultraschall	. 148
	A3	.3.3.2.1	Sch	nmerz	. 148
	A	43.3.3.2.	1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz	. 149
	A	<b>A</b> 3.3.3.2.	.1.2	Ergebnisse zum Morgenschmerz	. 150
	A3	.3.3.2.2		rperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des lichen Lebens	. 151
	A3	.3.3.2.3		sundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am uflichen und sozialen Leben)	. 151
	A3	.3.3.2.4	Ges	sundheitsbezogene Lebensqualität	. 151
	A3	.3.3.2.5	Un	erwünschte Therapiewirkungen	. 151
	A	A3.3.3.2.	.5.1	Verzerrungspotenzial zum Endpunkt unerwünschte	
				Therapiewirkungen	
				Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Therapiewirkungen	
	A3.3.	3.3 ES	WT	versus Glukokortikoidinjektionen	. 152

A3.3.3.3.1	Schmerz	152
A3.3.3.3.1	.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz	153
A3.3.3.3.1	.2 Ergebnisse zum Morgenschmerz	154
A3.3.3.3.1	.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit	156
A3.3.3.3.1	.4 Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit	157
A3.3.3.3.1	.5 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerz allgemein	159
A3.3.3.3.1	.6 Ergebnisse zu Schmerz allgemein	160
A3.3.3.3.1	.7 Nutzenaussage Schmerz	161
	Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	161
	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)	161
A3.3.3.3.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	162
A3.3.3.3.5	Unerwünschte Therapiewirkungen	162
A3.3.3.3.5	.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Therapiewirkungen	162
A3.3.3.3.5	.2 Ergebnisse zu unerwünschten Therapiewirkungen	163
A3.3.3.4 ESV	VT versus Ultraschall und Dehnübungen	163
A3.3.3.4.1	Schmerz	164
A3.3.3.4.2	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz	164
A3.3.3.4.2	.1 Ergebnisse zum Morgenschmerz	165
A3.3.3.4.2	.2 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerz allgemein	166
A3.3.3.4.2	.3 Ergebnisse zu Schmerz allgemein	166
	Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	167
	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)	167
A3.3.3.4.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	167
A3.3.3.4.6	Unerwünschte Therapiewirkungen	168
A3.3.3.4.6	.1 Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Therapiewirkungen	168
A3.3.3.5 ESV	VT versus Dehnübungen	169
A3.3.3.5.1	Schmerz	169
A3.3.3.5.1	.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz	169
A3.3.3.5.1	.2 Ergebnisse zum Morgenschmerz	170
A3.3.3.5.1	.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerz allgemein	171
A3.3.3.5.1	.4 Ergebnisse zu Schmerz allgemein	172
	Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	175

	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am eruflichen und sozialen Leben)	175
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	Jnerwünschte Therapiewirkungen	
	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Therapiewirkungen	
A3.3.3.5.5.2	2 Ergebnisse zu unerwünschten Therapiewirkungen	
	T versus konventionelle Behandlung	
A3.3.3.6.1 S	chmerz	177
A3.3.3.6.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit	177
A3.3.3.6.1.2	2 Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit	178
A3.3.3.6.1.3	3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerz allgemein	179
A3.3.3.6.1.4	Frgebnisse zu Schmerz allgemein	179
	Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des iglichen Lebens	180
A3.3.3.6.2.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebe	ns 180
A3.3.3.6.2.2	2 Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	181
	Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am eruflichen und sozialen Leben)	182
A3.3.3.6.4 C	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	182
A3.3.3.6.5 U	Jnerwünschte Therapiewirkungen	182
	nmenfassung Effektaussagen ESWT versus aktive leichsinterventionen	182
A3.4 Vergleiche vo	on ESWT-Varianten	184
A3.4.1 Studiende	esign und Studienpopulationen	185
A3.4.2 Einschätz	rung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	195
A3.4.3 Ergebniss	se zu patientenrelevanten Endpunkten	196
A3.4.3.1 ESW	T mit höherer versus niedrigerer Gesamtenergiedosis	198
A3.4.3.1.1 S	chmerz	198
A3.4.3.1.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz	199
A3.4.3.1.1.2	2 Ergebnisse zum Morgenschmerz	200
A3.4.3.1.1.3	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu     Druckschmerzempfindlichkeit	201
A3.4.3.1.1.4	Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit	202
A3.4.3.1.1.5	Nutzenaussage Schmerz	204
	Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des iglichen Lebens	205

**A4** 

		r Stellungnahmen	
		exion des Vorgehens	
		gleich zu internationalen Leitlinien	
		gleich zu anderen systematischen Übersichten	
A3.4.3.7		nenfassung Effektaussagen zu ESWT-Varianten	
A3.4.3.6.		ogruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	
A3.4.3.6.		erwünschte Therapiewirkungen	
A3.4.3.6	Gesund	lheitsbezogene Lebensqualität	222
		heitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am chen und sozialen Leben)	222
A3.4.3	.4.2.2	Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	
A3.4.3	Ū	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Leb	
A3.4.3.4.		rperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des lichen Lebens	219
A3.4.3	.4.1.6	Ergebnisse zu Schmerz allgemein	217
A3.4.3	.4.1.5	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerz allgemein.	
A3.4.3	.4.1.4	Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit	
A3.4.3	.4.1.3	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit	213
A3.4.3		Ergebnisse zum Morgenschmerz	212
		Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz	
		nmerz	
]	Behand	llungsprotokollen	
		bei gleicher Gesamtenergiedosis mit unterschiedlichen	
A3.4.3	.3.1.2	Ergebnisse zu unerwünschten Therapiewirkungen	
A3.4.3	.3.1.1	Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Therapiewirkungen	209
A3.4.3.3.	.1 Un	erwünschte Therapiewirkungen	208
A3.4.3.3	Gesund	lheitsbezogene Lebensqualität	208
		heitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am chen und sozialen Leben)	208
A3.4.3	.1.2.3	Nutzenaussage körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	208
A3.4.3	.1.2.2	Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	
A3.4.3	.1.2.1	Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Leb	ens 205

	Extrakorporale	e Stoßwell	lentherapie	beim I	Fersenschmer
--	----------------	------------	-------------	--------	--------------

A4.4.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials  A4.4.2 Vergleiche von ESWT-Varianten  A4.4.3 Einbezug von Studien in Metaanalysen  A4.4.3.1 Ergebnisse der Studie Haake 2003  A4.4.3.2 Ergebnisse der Studie Abt 2002  A4.4.3.3 Kennzeichnung der geschätzten Standardabweichungen  A5 Literatur  A6 Studienlisten  A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien  A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten  A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen  A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten  A7 Verwendete Instrumente  A8 In den Bericht eingeschlossene nicht dargestellte Studien des Typs 2a und 2b.  A9.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.  A9.2 Suche in Studienregistern				
A4.4.3 Einbezug von Studien in Metaanalysen		A4.4.	Bewertung des Verzerrungspotenzials	230
A4.4.3.1 Ergebnisse der Studie Haake 2003  A4.4.3.2 Ergebnisse der Studie Abt 2002  A4.4.3.3 Kennzeichnung der geschätzten Standardabweichungen  A5 Literatur  A6 Studienlisten  A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien  A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten  A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen  A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA  übermittelten Dokumenten  A7 Verwendete Instrumente  A8 In den Bericht eingeschlossene nicht dargestellte Studien des Typs 2a und 2b.  A9.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken  A9.2 Suche in Studienregistern		A4.4.	Vergleiche von ESWT-Varianten	231
A4.4.3.2 Ergebnisse der Studie Abt 2002		A4.4.	Einbezug von Studien in Metaanalysen	231
A4.4.3.3 Kennzeichnung der geschätzten Standardabweichungen  A5 Literatur  A6 Studienlisten  A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien  A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten  A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen  A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten  A7 Verwendete Instrumente  A8 In den Bericht eingeschlossene nicht dargestellte Studien des Typs 2a und 2b.  A9 Suchstrategien  A9.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken  A9.2 Suche in Studienregistern		A4.	4.3.1 Ergebnisse der Studie Haake 2003	231
A6 Studienlisten  A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien  A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten  A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen  A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA  übermittelten Dokumenten  A7 Verwendete Instrumente  A8 In den Bericht eingeschlossene nicht dargestellte Studien des Typs 2a und 2b.  A9 Suchstrategien  A9.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken		A4.	4.3.2 Ergebnisse der Studie Abt 2002	232
A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien		A4.	4.3.3 Kennzeichnung der geschätzten Standardabweichungen	232
A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien	<b>A5</b>	Lite	atur	233
A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten  A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	<b>A6</b>	Stud	ienlisten	246
A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	A	6.1	iste der eingeschlossenen Studien	246
A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten  A7 Verwendete Instrumente  A8 In den Bericht eingeschlossene nicht dargestellte Studien des Typs 2a und 2b  A9 Suchstrategien  A9.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken  A9.2 Suche in Studienregistern	A	6.2	iste der gesichteten systematischen Übersichten	251
übermittelten Dokumenten	A	6.3	iste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	253
A7 Verwendete Instrumente	A	6.4	iste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA	
A8 In den Bericht eingeschlossene nicht dargestellte Studien des Typs 2a und 2b A9 Suchstrategien		į	bermittelten Dokumenten	256
A9 Suchstrategien	<b>A7</b>	Verv	vendete Instrumente	257
A9.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken	<b>A8</b>	In d	en Bericht eingeschlossene nicht dargestellte Studien des Typs 2a und	2b 258
A9.2 Suche in Studienregistern	<b>A9</b>	Such	strategien	265
_		9.1	uchstrategien in bibliografischen Datenbanken	265
	Α			
A10 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte		9.2		269
A10.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständiger	A			

### **Tabellenverzeichnis**

$\mathbf{S}$	Seite
Tabelle 1: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Matrix der Endpunkte	13
Tabelle 2: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Matrix der Endpunkte	21
Tabelle 3: Vergleiche von ESWT-Varianten – Matrix der Endpunkte	27
Tabelle 4: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen, aktive Vergleichsinterventionen und ESWT: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	32
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	
Tabelle 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	
Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	51
Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz	52
Tabelle 9: Öffentlich zugängliche Zulassungsdokumente der FDA	53
Tabelle 10: In Zulassungsdokumenten identifizierte relevante Dokumente	54
Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen	55
Tabelle 12: Studienpool der Nutzenbewertung	57
Tabelle 13: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	
Tabelle 14: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien	64
Tabelle 15: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der Studienpopulationen	71
Tabelle 16: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Anzahl und Intensität der ESWT-Sitzungen	75
Tabelle 17: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien	77
Tabelle 18: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Studienebene	80
Tabelle 19: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht über extrahierte und verwendbare patientenrelevante Endpunkte	82
Tabelle 20: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz	83
Tabelle 21: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1a) – Ergebnisse: Morgenschmerz (Responderanalysen)	84
Tabelle 22: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1b) – Ergebnisse: Morgenschmerz (Responderanalysen)	85
Tabelle 23: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1a) – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)	

Tabelle 24: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1b) – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)	87
Tabelle 25: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Druckschmerzempfindlichkeit	
Tabelle 26: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1b) – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (Responderanalysen)	93
Tabelle 27: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1a) – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (stetige Daten)	94
Tabelle 28: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1b) – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (stetige Daten)	95
Tabelle 29: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Subgruppenanalysen zum Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit aus Malay 2006	. 100
Tabelle 30: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Schmerz allgemein	. 101
Tabelle 31: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1a) – Ergebnisse: Schmerz allgemein (Responderanalysen)	. 102
Tabelle 32: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1b) – Ergebnisse: Schmerz allgemein (Responderanalysen)	. 102
Tabelle 33: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1a) – Ergebnisse: Schmerz allgemein (stetige Daten)	. 103
Tabelle 34: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1b) – Ergebnisse: Schmerz allgemein (stetige Daten)	. 104
Tabelle 35: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht Effektaussagen und Nutzenaussage Endpunkt Schmerz	. 108
Tabelle 36: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht der verwendeten Instrumente zur Erfassung des Endpunkts körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	. 109
Tabelle 37: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	. 110
Tabelle 38: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien des Typ 1a) – Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	. 111
Tabelle 39: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien des Typs 1b) – Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens (Responderanalysen)	
Tabelle 40: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien des Typs 1a) – Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens (stetige Daten)	. 113
Tabelle 41: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien des Typs 1b) – Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens (stetige Daten)	

Tabelle 42: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen: Subgruppenanalysen (Interaktionstest) zum Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	119
Tabelle 43: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht Effektaussagen und Nutzenaussage Endpunkt: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	120
Tabelle 44: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität	121
Tabelle 45: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse: gesundheitsbezogene Lebensqualität	122
Tabelle 46: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Therapiewirkungen	124
Tabelle 47: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen: Übersicht über unerwünschte Therapiewirkungen	125
Tabelle 48: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	127
Tabelle 49: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	128
Tabelle 50: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien	130
Tabelle 51: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der Studienpopulationen	134
Tabelle 52: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Anzahl und Intensität der ESWT-Sitzungen	136
Tabelle 53: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien	137
Tabelle 54: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen: Verzerrungspotenzial auf	140
Tabelle 55: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen: Übersicht extrahierte und verwendbare patientenrelevante Endpunkte	141
Tabelle 56: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz	142
Tabelle 57: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen (Studie des Typs 1a) – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)	
Tabelle 58: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	
Tabelle 59: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens (Responderanalysen)	145
Tabelle 60: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens (stetige Daten)	146
Tabelle 61: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Therapiewirkungen	147

Tabelle 62: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht schwere unerwünschte Therapiewirkungen14	48
Tabelle 63: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz	49
Tabelle 64: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen (Studie des Typs 1a) – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)	50
Tabelle 65: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Therapiewirkungen	51
Tabelle 66: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht unerwünschte Therapiewirkungen	52
Tabelle 67: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz15	53
Tabelle 68: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen (Studien des Typs 1a) – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)	54
Tabelle 69: ESWT versus aktive Vergleichsintervention – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Druckschmerzempfindlichkeit15	56
Tabelle 70: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse:  Druckschmerzempfindlichkeit (stetige Daten)	57
Tabelle 71: ESWT versus aktive Vergleichsintervention – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Schmerz allgemein15	59
Tabelle 72: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (stetige Daten)16	60
Tabelle 73: ESWT versus Glukokortikoidinjektionen – Übersicht Effektaussagen: Endpunkt Schmerz	61
Tabelle 74: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Therapiewirkungen	62
Tabelle 75: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht unerwünschte Therapiewirkungen	63
Tabelle 76: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz	
Tabelle 77: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen (Studien des Typs 1b) – Ergebnisse: Morgenschmerz (Responderanalysen)	65
Tabelle 78: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Schmerz allgemein	
Tabelle 79: ESWT versus. aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse: Schmerz allgemein (Responderanalysen)	
Tabelle 80: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Therapiewirkungen	
Tabelle 81: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht unerwünschte  Therapiewirkungen	
Tabelle 82: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz	

Tabelle 83: ESWT versus aktive Vergleichsintervention (Studie des Typs 1b) – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)	170
Tabelle 84: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Schmerz allgemein	171
Tabelle 85: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse: Schmerz allgemein (stetige Daten)	172
Tabelle 86: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Therapiewirkungen	176
Tabelle 87: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht schwere unerwünschte Therapiewirkungen	176
Tabelle 88: ESWT versus aktive Vergleichsintervention – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Druckschmerzempfindlichkeit	177
Tabelle 89: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen: Ergebnisse – Druckschmerzempfindlichkeit (Responderanalysen)	178
Tabelle 90: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Druckschmerzempfindlichkeit	179
Tabelle 91: ESWT versus aktive Vergleichsintervention: Ergebnisse – Schmerz allgemein (Responderanalysen)	179
Tabelle 92: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – keine aktive Vergleichsintervention	180
Tabelle 93: ESWT versus aktive Vergleichsintervention: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus (stetige Daten)	181
Tabelle 94: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	183
Tabelle 95: Vergleiche von ESWT-Varianten – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	185
Tabelle 96: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien	187
Tabelle 97: Vergleiche von ESWT-Varianten – Charakterisierung der Studienpopulationen	189
Tabelle 98: Vergleiche von ESWT-Varianten – Anzahl und Intensität der ESWT-Sitzungen	192
Tabelle 99: Vergleiche von ESWT-Varianten – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien	194
Tabelle 100: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Studienebene	195
Tabelle 101: Vergleiche von ESWT-Varianten – Übersicht extrahierte und verwendbare patientenrelevante Endpunkte	197
Tabelle 102: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz	199
Tabelle 103: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)	

Tabelle 104: Vergleiche von ESWT-Varianten–Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Druckschmerzempfindlichkeit	201
Tabelle 105: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (stetige Daten)	202
Tabelle 106: Vergleiche von ESWT-Varianten – Übersicht der verwendeten Instrumente zur Erfassung des körperlichen Funktionsstatus	205
Tabelle 107: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	205
Tabelle 108: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: körperlicher Funktionsstatus einschl. Aktivitäten des täglichen Lebens (stetige Daten)	
Tabelle 109: Vergleiche von ESWT-Varianten: Ergebnisse – körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens (Responderanalysen)	
Tabelle 110: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Therapiewirkungen – aktive Vergleichsintervention	
Tabelle 111: Vergleiche von ESWT-Varianten – Übersicht unerwünschte Therapiewirkungen	209
Tabelle 112: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz	211
Tabelle 113: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)	212
Tabelle 114: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Druckschmerzempfindlichkeit	213
Tabelle 115: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (stetige Daten)	214
Tabelle 116: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Schmerz allgemein	216
Tabelle 117: Vergleiche von ESWT-Varianten: Ergebnisse – Schmerz allgemein (Responderanalysen)	217
Tabelle 118: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: Schmerz allgemein (stetige Daten)	218
Tabelle 119: Vergleiche von ESWT-Varianten – Übersicht der verwendeten Instrumente zur Erfassung des körperlichen Funktionsstatus	219
Tabelle 120: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	220
Tabelle 121: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: körperlicher Funktionsstatus einschl. Aktivitäten des täglichen Lebens (stetige Daten)	
Tabelle 122: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – keine aktive Vergleichsintervention	
Tabelle 123: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Ereignisse	

P-411-	C4 - O 11	41	17 1
Hytrakornoraie	STORWALLEN	rneranie nei	m Hercencenmerz
Landiborate	D to D W CHCH	merabie bei	m Fersenschmerz

Tabelle 124: Vergleiche von ESWT-Varianten – Übersicht unerwünschte	
Therapiewirkungen	223
Tabelle 125: Vergleiche von ESWT-Varianten – Übersicht Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	
Tabelle 126: Verwendete Instrumente	257
Tabelle 127: In den Bericht eingeschlossene nicht dargestellte Studien des Typs 2a und 2b	261

## Abbildungsverzeichnis

Seite
Abbildung 1: Flowchart der eingeschlossenen und ausgewerteten Studien
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion 50
Abbildung 3: ESWT versus Scheinbehandlung – Morgenschmerz – früher Zeitpunkt – Responderanalysen
Abbildung 4: ESWT versus Scheinbehandlung – Morgenschmerz – früher Zeitpunkt – stetige Daten (mit Haake 2003)
Abbildung 5: ESWT versus Scheinbehandlung – Morgenschmerz – früher Zeitpunkt – stetige Daten (ohne Haake 2003)
Abbildung 6: ESWT versus Scheinbehandlung – Morgenschmerz – später Zeitpunkt – Responderanalysen
Abbildung 7: ESWT versus Scheinbehandlung – Druckschmerzempfindlichkeit – früher Zeitpunkt – Responderanalysen
Abbildung 8: ESWT versus Scheinbehandlung – Druckschmerzempfindlichkeit – früher Zeitpunkt – stetige Daten (mit Haake 2003)
Abbildung 9: ESWT versus Scheinbehandlung – Druckschmerzempfindlichkeit – früher Zeitpunkt – stetige Daten (ohne Haake 2003)
Abbildung 10: ESWT versus Scheinbehandlung – Schmerz allgemein – früher Zeitpunkt – Responderanalysen
Abbildung 11: ESWT versus Scheinbehandlung – Schmerz allgemein – früher Zeitpunkt – stetige Daten
Abbildung 12: ESWT versus Scheinbehandlung – Schmerz allgemein – später Zeitpunkt – Responderanalysen
Abbildung 13: ESWT versus Scheinbehandlung – Schmerz allgemein – später Zeitpunkt – stetige Daten
Abbildung 14: ESWT versus Scheinbehandlung – körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – früher Zeitpunkt – Responderanalysen (mit Haake 2003)
Abbildung 15: ESWT versus Scheinbehandlung – körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – früher Zeitpunkt – Responderanalysen (ohne Haake 2003)
Abbildung 16: ESWT versus Scheinbehandlung – körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – früher Zeitpunkt – stetige Daten
Abbildung 17: ESWT versus Scheinbehandlung – körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – später Zeitpunkt – Responderanalysen 118
Abbildung 18: ESWT versus Scheinbehandlung – körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – später Zeitpunkt – stetige Daten
Abbildung 19: Subgruppenanalysen (Interaktionstest) zum Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – später Zeitpunkt – Responderanalysen

A1 11 1 1 1 NIC 0C	W : 10
Abschlussbericht N15-06	Version 1.0
Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz	29.03.2017
Abbildung 20: ESWT versus aktive Vergleichsbehandlung –	
Druckschmerzempfindlichkeit – früher Zeitpunkt –stetige Daten	158

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOFAS	American Orthopaedic Foot and Ankle Society
BMI	Body-Mass-Index
DIGEST	Deutschsprachige Internationale Gesellschaft für Extrakorporale Stoßwellentherapie
ESWT	extrakorporale Stoßwellentherapie
FDA	Food and Drug Administration
FFI	Foot Function Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hz	Hertz
ICD	International Classification of Diseases
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LA	Lokalanästhesie
mJ	Millijoule
MID	Minimal important Difference
MRT	Magnetresonanztomografie
NSAID	nicht steroidale Entzündungshemmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short-Form 36
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
VAS	visuelle Analogskala

### 1 Hintergrund

Der Begriff Fersenschmerz bezeichnet sowohl ein Symptom als auch ein Krankheitsbild. Das Krankheitsbild Fersenschmerz kann definiert werden als eine Reizung und Entzündungsreaktion der Plantaraponeurose am Fersenbein. Übliche Begriffe hierfür sind Fersensporn oder plantare Fasziitis. Im Folgenden wird der Begriff Fersenschmerz (bei plantarer Fasziitis) zur Bezeichnung des Krankheitsbildes verwendet. Fersenschmerzen hingegen bezeichnen das Symptom.

Fersenschmerzen können verschiedene Ursachen haben, beispielsweise neurologische, spezifisch entzündliche oder akut traumatische Erkrankungen [1]. Dem Fersenschmerz-Syndrom dagegen liegen primär mechanische Einflüsse zugrunde [2,3]. Auch wenn die genaue Pathophysiologie der Erkrankung noch nicht aufgeklärt ist, geht man derzeit davon aus, dass repetitive Mikrotraumata mit nachfolgenden Entzündungsreaktionen einen degenerativen Umbau des Gewebes herbeiführen [4,5]. Das Risiko für Fersenschmerz ist erhöht, wenn biomechanisch ungünstige Einflussfaktoren vorliegen, insbesondere Fußfehlstellungen und Übergewicht [6,7].

Betroffene haben in erster Linie Anlaufschmerzen beim Gehen sowie Schmerzen nach längeren oder größeren Belastungen [8-11]. Nach Überstreckung des Fußes können diese Schmerzen noch verstärkt werden [9,10]. Insgesamt sind Betroffene in ihrer täglichen Bewegung, beispielsweise beim Treppensteigen [10], eingeschränkt und haben eine verminderte allgemeine und fußspezifische Lebensqualität [8].

In Nordamerika erkranken ungefähr 10 % der Bevölkerung einmal in ihrem Leben an plantarem Fersenschmerz [9,12]. In Deutschland werden jährlich etwa 2000 Fälle mit Fersensporn (ICD-10-Code M77.3) stationär behandelt [13].

Üblicherweise erfolgt die Diagnose von plantarem Fersenschmerz durch Abtasten der Ferse. Druckschmerz lässt sich dabei typischerweise an der medial-plantaren Region auslösen. Sofern Symptomatik und Untersuchungsbefund nicht eindeutig sind, kann die Diagnose durch den sonografischen Nachweis einer Verdickung der Plantaraponeurose abgesichert werden [14]. Ein plantarer Fersensporn kann durch eine seitliche Röntgenaufnahme festgestellt werden [15], wobei man heute aber weiß, dass ein solcher Fersensporn kein sicheres diagnostisches Kriterium für das Fersenschmerz-Syndrom ist [1]. Eine Magnetresonanztomografie (MRT) kann nötig werden, um andere Ursachen der Schmerzen, beispielsweise eine Stressfraktur, auszuschließen [4].

In einer relevanten Zahl von Fällen verschwindet der Schmerz ohne Behandlung [16]. Häufig kann Fersenschmerz konservativ behandelt werden. Die konservative Behandlung besteht beispielsweise aus speziellen Orthesen (Einlagen) zur Entlastung des Fußes. Hinzu kommen Dehnübungen, die Einnahme von nicht steroidalen Entzündungshemmern, lokale Injektionen von Steroiden, Physiotherapie oder eine Kombination dieser Behandlungen [1,16-20]. Stellt sich nach ungefähr 6 Monaten konservativer Therapie keine Verbesserung ein, wird in der

Regel die extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) oder ein operativer Eingriff angeboten [1,3,21].

Die Stoßwellentherapie wurde erstmals zur Zertrümmerung von Nierensteinen (Lithotripsie) angewendet. Bei der ESWT werden nach Auftragen eines Gels auf das zu behandelnde Gewebe von außen mit einem Gerät Druckwellen verabreicht. In der Behandlung von Fersenschmerz sind die fokussierte und die radiale ESWT aufgrund ihrer Wirkmechanismen grundsätzlich zu unterscheiden. Bei der radialen ESWT, auch ballistische oder unfokussierte ESWT genannt, werden pneumatisch mechanische Impulse erzeugt. Dabei werden keine Stoßwellen, sondern Druckwellen eingesetzt. Ein wesentliches Charakteristikum von Druckwellen ist der im Vergleich zu Stoßwellen niedrigere Druck (0,1-1 MPa) mit einer Eindringtiefe von 3 bis 3,5 cm [22]. Die Druckwellen werden strahlenförmig, ähnlich wie bei einem Megafon [9], auf das betreffende Gewebe gerichtet. Der Begriff der Druckwellentherapie wäre in diesen Fällen korrekter. Im medizinischen Sprachgebrauch hat sich jedoch der Begriff der radialen ESWT etabliert [23]. Bei der fokussierten ESWT wird elektrische (elektrohydraulische, elektromagnetische oder piezoelektrische) Energie in mechanische Energie umgewandelt [22]. Der höhere Druck (10–100 MPa), als Charakteristikum einer Stoßwelle, ermöglicht durch das Einstellen eines Fokus am Zielpunkt eine größere Eindringtiefe. In der Anwendung werden fokussierte Stoßwellen auf einen Punkt gerichtet.

Unabhängig von der Art der ESWT sind die physikalischen Effekte abhängig von der Energie, die eingesetzt wird [9]. Bei 0,1 mJ/mm² soll sich die Ausbildung von Stressfasern in der Zelle zeigen und ab 0,3 mJ/mm² sollen histologische Zellschäden sichtbar sein [24]. Bereits eine ESWT niedriger Energieflussdichte (< 0,2 mJ/mm²) ist schmerzhaft, wird aber in der Regel gut vertragen [9]. Eine höhere Energieflussdichte (> 0,2 mJ/mm²) erfordert gewöhnlich eine Betäubung [9]. Neuere Studien zeigen jedoch, dass die Anwendung lokaler Betäubung die Wirkung der ESWT möglicherweise reduzieren könnte [25,26]. Nebenwirkungen können kurzzeitige stärkere Schmerzen, lokale Schwellungen, Rötungen und Hämatome sein [9]. Die Gesamtenergiedosis der angewendeten ESWT kann errechnet werden, indem man ein Produkt aus der Anzahl der Behandlungssitzungen, der Energieflussdichte und der Impulszahl bildet.

In der Anwendung der ESWT kann die genaue Applikationsstelle am Fuß entweder anhand der lokalen Druckschmerzhaftigkeit oder mittels Sonografie festgelegt werden. Hierbei ist der schmerzhafteste Punkt nicht notwendigerweise sonografisch auffällig und umgekehrt [9].

Eine durchschnittliche Therapiesitzung dauert ungefähr zwischen 5 und 60 Minuten und findet 3- bis 5-mal in einem Intervall von 1 bis 2 Wochen statt. Durch die ESWT wird unter anderem die Bildung von Zytokinen angeregt [27,28]. Dadurch soll der Zellumsatz verstärkt und die Heilung von Bindegewebe beschleunigt werden.

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

### 2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit extrakorporaler Stoßwellentherapie bei Patienten mit Fersenschmerz (bei plantarer Fasziitis) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Bezüglich der Vergleichsintervention ist keine Einschränkung gegeben.

#### 3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patienten mit Fersenschmerz (bei plantarer Fasziitis). Die Prüfintervention bildete die Anwendung der ESWT. Als Vergleichsintervention galt jegliche Vergleichsintervention.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Schmerz
- körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens
- gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Therapiewirkungen (z. B. Hämatome, Schmerzen während der Therapie)

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

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie öffentlich zugängliche Dokumente der Food and Drug Administration, durch den G-BA übermittelte Dokumente, Informationen aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellte Dokumente gesichtet. Zudem wurden die Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst.

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)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 (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor" getroffen.

Bei der Bewertung der Endpunkte ist zu beachten, dass durch einen differenziellen Analgetikakonsum in den Gruppen ein Kointerventionsbias auftreten kann. Denn durch die alleinige Einnahme von Analgetika ist das Erreichen von Schmerzfreiheit möglich. Wenn das Vorliegen von Bias nicht ausgeschlossen werden kann, muss von einer hohen potenziellen Verzerrung ausgegangen werden. Die Ergebnisse aller Endpunkte können dann für einen belastbaren Therapievergleich nicht mehr herangezogen werden.

Daher wurden alle eingeschlossenen Studien in folgende 4 Typen eingeteilt:

- 1a: keine Analgetika erlaubt
- 1b: Analgetika nach Behandlung erlaubt und dafür adjustiert oder Konsum nachvollziehbar gering und zwischen den Gruppen vergleichbar
- 2a: Keine Angabe zur Analgetikaeinnahme
- 2b: Analgetika erlaubt, jedoch nicht nachvollziehbar wie viele Patienten diese verwendet haben

Bei Studien des Typs 1b wurde geprüft, ob der Anteil der Patienten, die Analgetika einnahmen, weniger als 30 % betrug und der Unterschied der Patienten mit Analgetika-einnahme zwischen den Gruppen nicht größer als 15 Prozentpunkte war. Für die Nutzenbewertung wurden nur Studien des Typs 1a und 1b herangezogen und ihre Ergebnisse, sofern hinsichtlich der Endpunktoperationalisierungen möglich, gemeinsam ausgewertet. Die Studien des Typs 2a und 2b wurden nicht extrahiert und sind in Kapitel A8 aufgeführt.

Wenn mehrere Auswertungszeitpunkte in einer Studie gegeben waren, wurden ein früher und ein später Zeitpunkt berücksichtigt. Der frühe Zeitpunkt beinhaltet die Zeitspanne von 6 Wochen bis 6 Monate. Bei mehreren Auswertungszeitpunkten flossen primär die Ergebnisse nach 3 Monaten in die Auswertungen ein. Der späte Zeitpunkt umfasst die Zeitspanne von 6 Monaten bis 5 Jahre. In die Auswertungen flossen primär die Ergebnisse nach 12 Monaten ein.

In der Endpunktkategorie Schmerz wurden alle Schmerzoperationalisierungen aus den ausgewerteten Studien betrachtet und in 5 Kategorien eingeteilt (Schmerz allgemein, Morgenschmerz, Druckschmerzempfindlichkeit, Schmerz bei Aktivität, Abend-/Ruheschmerz). Die Ableitung der Beleglage erfolgte auf Basis der am häufigsten berichteten Schmerzoperationalisierungen (Morgenschmerz, Druckschmerzempfindlichkeit und Schmerz allgemein). Daher wurden auch nur diese 3 Schmerzendpunkte dargestellt und zur Nutzenbewertung herangezogen. In der Endpunktkategorie körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens wurde eine Operationalisierung pro Studie extrahiert. Wenn mehrere Operationalisierungen in einer Studie verwendet wurden, wurde primär der Roles and Maudsley Score als Bewertungsgrundlage herangezogen.

Wenn Angaben zur Varianz von Effektschätzern fehlten, wurden die fehlenden Daten aus den vorhandenen Angaben berechnet oder zumindest geschätzt [29]. Standen für einen Endpunkt Responderanalysen und stetige Daten zur Verfügung, wurden zur Ableitung der Beleglage die Ergebnisse der Responderanalysen den Ergebnissen auf Basis stetiger Daten vorgezogen. Subgruppenanalysen wurden ebenfalls vorzugsweise auf Basis von Responderanalysen durchgeführt.

### 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab 53 Publikationen zu 50 Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 09.11.2016 statt.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen wurden 8 zusätzliche relevante Dokumente zu 4 Studien identifiziert. Informationen aus Autorenanfragen flossen in die Bewertung ein.

In Studienregistern wurden 15 weitere Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte. Des Weiteren wurden 9 laufende Studien identifiziert.

Insgesamt wurden somit 50 randomisierte kontrollierte Studien (61 Dokumente) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert. Allerdings waren die Daten aus einer Studie nicht verwertbar, weil der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 % war (Hawamdeh 2016). Die Daten weiterer 20 Studien konnten nicht verwendet werden, weil die Analgetikaeinnahme nicht einheitlich vorgegeben war oder bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde (Kointerventionsbias; siehe Kapitel A8). Zur Beantwortung der Fragestellung für die Nutzenbewertung wurden 29 Studien (38 Dokumente) ausgewertet. Eine Übersicht ist in Abbildung 1 dargestellt.

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

#### 29.03.2017

### 4.2 Überblick der ausgewerteten Studien

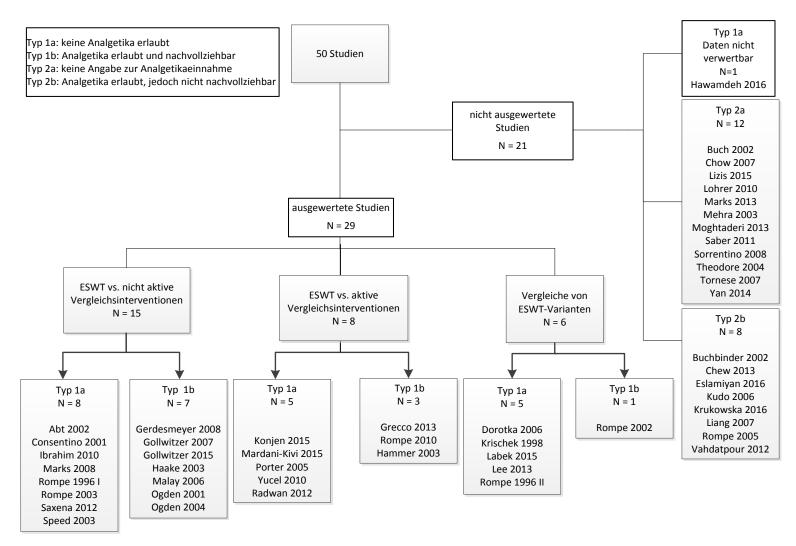


Abbildung 1: Flowchart der eingeschlossenen und ausgewerteten Studien

### 4.3 Ergebnisse ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen

### 4.3.1 Charakteristika der für die Bewertung eingeschlossenen Studien

Alle Studien schlossen Patienten mit klinisch bestätigtem plantarem Fersenschmerz ein, die eine Schmerzsymptomatik von 3 Monaten oder länger aufwiesen und somit als chronisch erkrankt galten. Darüber hinaus war eine vorherige erfolglose konservative Therapie aus einem oder mehreren Therapieansätzen Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie. Die angewendeten konservativen Therapieansätze wurden in den wenigsten Studien beschrieben. Des Weiteren wurde in dem größten Teil der Studien der Applikationsort der ESWT durch Feststellen des schmerzhaftesten Druckpunkts an der Ferse ermittelt.

In der Studie **Abt 2002** [31] wurden 36 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren, Fersensporn und einer durchschnittlichen Symptomdauer von 19 Monaten einer ESWT oder einer Scheinbehandlung randomisiert zugeordnet. In beiden Studienarmen erhielten die Patienten in 1 bis 2 Sitzungen eine ESWT beziehungsweise Scheinbehandlung mit Lokalanästhesie (LA) in einem Intervall von 6 Wochen. Die fokussierte ESWT wurde mit einer Energieflussdichte von 0,08 mJ/mm² bei 1000 Impulsen angewendet. Insgesamt betrug die verabreichte Gesamtenergiedosis 160 mJ/mm². Die Scheinbehandlung erfolgte mit einer energieabsorbierenden Folie. Darüber hinaus wurden den Patienten beider Gruppen Einlagen verschrieben.

Bei Cosentino 2001 [32] wurden 60 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren, Fersensporn und einer durchschnittlichen Symptomdauer von 8,4 Monaten einer ESWT oder einer Scheinbehandlung zugeordnet. Beide Gruppen erhielten 6 Sitzungen mit einer ESWT beziehungsweise Scheinbehandlung in einem Intervall von 7 bis 10 Tagen und Einlagen. Ob eine LA durchgeführt wurde, wird nicht berichtet. Der Applikationsort wurde sonografisch festgestellt. Die fokussierte ESWT beinhaltete eine Energieflussdichte zwischen 0,03 und 0,4 mJ/mm² bei 1200 Impulsen. Die verabreichte Gesamtenergiedosis betrug maximal 2880 mJ/mm². Der verwendete Druck war nicht angegeben. In der Scheinbehandlungsgruppe wurde eine ESWT ohne Energieflussdichte (= 0 mJ/mm²) eingesetzt.

In der Studie **Gerdesmeyer 2008** [33] wurden 252 Patienten in eine ESWT- und eine Scheinbehandlungsgruppe randomisiert. Im Durchschnitt waren die Patienten 52 Jahre alt und wiesen durchschnittlich seit 25 Monaten Symptome auf. Applikationsort für die ESWT war der schmerzhafteste Druckpunkt, der durch Ertasten festgestellt wurde. Beide Gruppen erhielten die Behandlung in 3 Sitzungen mit 2-wöchigem Abstand. Die radiale ESWT beinhaltete eine Energieflussdichte von 0,16 mJ/mm² bei 2000 Impulsen. Insgesamt erhielt die ESWT-Gruppe eine effektive Gesamtenergiedosis von 960 mJ/mm². Die Scheinbehandlung erfolgte mittels eines Placeboschallkopfs, der die Übertragung von Druckwellen verhinderte.

In der Studie **Gollwitzer 2007** [34] wurden 40 Patienten von durchschnittlich 56 Jahren (Interventionsgruppe) und 59 Jahren (Vergleichsgruppe) in eine ESWT- und eine Schein-

behandlungsgruppe randomisiert. Im Durchschnitt wiesen die Patienten eine Symptomdauer von 12 Monaten auf. In der Studie **Gollwitzer 2015** [35] wurden 250 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 49 Jahren einer ESWT- oder Scheinbehandlungsgruppe randomisiert zugeordnet. Applikationsort war der schmerzhafteste Druckpunkt. Die Behandlungen erfolgten in 3 Sitzungen in einem wöchentlichen Abstand. Die fokussierte ESWT beinhaltete eine Energieflussdichte von 0,25 mJ/mm² bei 2000 Impulsen. Insgesamt erhielten die ESWT-Gruppen in beiden Studien eine effektive Gesamtenergiedosis von 1500 mJ/mm². In der Studie Gollwitzer 2007 erfolgte die Scheinbehandlung mit einer Folie mit Luftkammern, die die Druckenergie absorbierte. In der Studie Gollwitzer 2015 verhinderte in der Scheinbehandlungsgruppe ein luftgefüllter Abstandshalter die Übertragung von Stoßwellen.

In der Studie **Haake 2003** [36] wurden 272 Patienten mit Fersensporn und einem Durchschnittsalter von 53 Jahren einer ESWT- oder Scheinbehandlungsgruppe randomisiert zugeordnet. Im Median hatten beide Behandlungsgruppen seit 13 Monaten Symptome. Beide Gruppen erhielten unter Anwendung von LA in 3 Sitzungen mit 2-wöchentlichem Abstand eine ESWT. Die ESWT beinhaltete einen Druck von 13,7 MPa und eine Energieflussdichte von 0,22 mJ/mm² bei 4000 Impulsen. Insgesamt betrug die verabreichte effektive Gesamtenergiedosis 2640 mJ/mm². Die Scheinbehandlung erfolgte mit einer Folie mit Luftkammern, die die Druckenergie absorbierte.

In der Studie **Ibrahim 2010** [37,38] wurden 50 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 53 Jahren, von denen 77 % einen Fersensporn hatten, einer ESWT oder einer Scheinbehandlung zugeordnet. Angaben zur Symptomdauer fehlen, allerdings musste eine vorangegangene konservative Therapie, bestehend aus 2 oder mehr Glukokortikoidinjektionen und 12 Physiotherapieeinheiten, über 6 Monate hinaus erfolglos gewesen sein. Beide Gruppen erhielten die Behandlung ohne LA in 2 Sitzungen in einem Abstand von 1 Woche. Es wurden radiale Stoßwellen mit einem Druck von 0,35 MPa und einer Energieflussdichte von 0,16 mJ/mm² bei 2000 Impulsen eingesetzt. Insgesamt betrug die verabreichte effektive Gesamtenergiedosis 640 mJ/mm². In der Scheinbehandlungsgruppe wurde eine Klammer um die Ferse angebracht, die die Impulsübertragung verhinderte.

Malay 2006 [39] randomisierte in einem Verhältnis von 2:1 172 Patienten in eine ESWT-oder Scheinbehandlungsgruppe. Die Patienten waren im Durchschnitt 51 Jahre alt und wiesen durchschnittlich seit 28,8 Monaten Symptome auf. Ohne Anwendung einer LA erhielten beide Gruppen einmalig eine fokussierte ESWT mit 3800 Impulsen beziehungsweise eine Scheinbehandlung. Angaben zum verwendeten Druck und zu der angewendeten Energieflussdichte finden sich in den Dokumenten nicht. Die Scheinbehandlung erfolgte mittels einer mit Schaumstoff isolierten Kontaktmembran am ESWT-Gerät, wodurch die Stoßwellen absorbiert wurden.

Bei Marks 2008 [40] wurden 25 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren einer ESWT oder einer Scheinbehandlung randomisiert zugeordnet. In einem Intervall von 3 Tagen wurden 3 Sitzungen in beiden Behandlungsgruppen durchgeführt. Dabei wurden radiale

Stoßwellen mit einem Druck von 0,25 MPa und einer Energieflussdichte von 0,16 mJ/mm<sup>2</sup> bei 500 bzw. 2000 Impulsen angewendet. Insgesamt betrug die verabreichte effektive Gesamtenergiedosis 720 mJ/mm<sup>2</sup>. Die Scheinbehandlung erfolgte mit einer Energieflussdichte von nahezu 0 mJ/mm<sup>2</sup>.

In der Studie **Ogden 2001** [41] wurden 260 und in der Studie **Ogden 2004** [42] 293 Patienten einer ESWT- oder Scheinbehandlungsgruppe randomisiert zugeordnet. Einen Fersensporn wiesen in der Studie Ogden 2001 in der Interventionsgruppe 66,9 % und in der Vergleichsgruppe 67,7 % auf. In beiden Studien erhielten alle Patienten unter LA einmalig entweder eine fokussierte ESWT mit 1500 Impulsen oder eine Scheinbehandlung. Bei Ogden 2004 betrug die Energieflussdichte zwischen 0,12 und 0,22 mJ/mm² und die effektive Gesamtenergiedosis 320 mJ/mm². Angaben zum Druck lagen nicht vor. In den Scheinbehandlungsgruppen wurde kein Kontaktgel aufgetragen und ein Styroporblock an der Kopplungsmembran angebracht, dessen Hohlräume die Stoßwellen absorbierten.

Rompe 1996 I [43] randomisierte 36 Patienten mit Fersensporn und einem Durchschnittsalter von 49 Jahren in eine ESWT- oder Scheinbehandlungsgruppe. Symptome wiesen die Patienten in der ESWT-Gruppe im Median seit 16 Monaten und in der Scheinbehandlungsgruppe im Median seit 22 Monaten auf. Es wurden 3 Sitzungen wöchentlich durchgeführt. Angewendet wurde eine fokussierte ESWT mit einer Energieflussdichte von 0,06 mJ/mm² bei 1000 Impulsen. Insgesamt betrug die verabreichte effektive Gesamtenergiedosis 180 mJ/mm². Die Autoren machten keine Angaben zum Druck. In der Scheinbehandlungsgruppe wurde kein Ultraschallgel angewendet und der Zylinder des ESWT-Gerätes 1 cm entfernt von der Haut gehalten, um die Impulsübertragung zu vermeiden. Patienten, die bereits Einlagen trugen, durften diese während der Studie weiter tragen.

In der Studie **Rompe 2003** [44] wurden 45 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 42 Jahren der ESWT- oder Scheinbehandlungsgruppe randomisiert zugeordnet. Im Durchschnitt wiesen die Patienten beider Gruppen seit 19 Monaten Symptome auf. Die Patienten erhielten die ESWT bzw. Scheinbehandlung am C-Bogen an der Ferse ohne LA. Die Behandlung erfolgte in beiden Gruppen in 3 Sitzungen 1-mal pro Woche. In der ESWT-Gruppe wurde in den 3 Sitzungen jeweils ein Druck von 5,5 MPa, 7,9 MPa und 11 MPa bei einer Energieflussdichte von 0,04 mJ/mm², 0,09 mJ/mm² und 0,16 mJ/mm² und durchgängig 2100 Impulsen angewendet. Insgesamt betrug die effektive Gesamtenergiedosis 609 mJ/mm². Die Scheinbehandlungsgruppe erhielt die Behandlung mit einer absorbierenden Auflage und ohne Ultraschallgel. In beiden Behandlungsgruppen war es erlaubt, bereits getragene Einlagen weiter zu verwenden.

Bei **Speed 2003** [45] wurden 88 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren und einer Symptomdauer von durchschnittlich 15,2 Monaten einer ESWT oder Scheinbehandlung randomisiert zugeordnet. Der Applikationsort wurde sonografisch und anschließend durch Ertasten der maximalen Druckschmerzempfindlichkeit festgestellt und die jeweilige Behandlung ohne LA durchgeführt. Die fokussierte ESWT erfolgte in 3 Sitzungen in einem

Abstand von 1 Monat. Die angewendete Energieflussdichte beinhaltete 0,12 mJ/mm² bei 1500 Impulsen. Insgesamt betrug die verabreichte effektive Gesamtenergiedosis 540 mJ/mm². Zum Druck machten die Studienautoren keine Angaben. Die Scheinbehandlung erfolgte mit einer niedrigen Energieflussdichte von 0,04 mJ/mm² und ohne Kopplungsgel und Kontakt zur Haut.

In der Studie **Saxena 2012** [46] wurden 25 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 48 Jahren ohne die genaue Angabe der Symptomdauer einer ESWT- oder Scheinbehandlungsgruppe randomisiert zugeordnet. Die Behandlung erfolgte in beiden Gruppen ohne LA. Angaben zum angewendeten Druck fehlten. Daher blieb unklar, ob radiale oder fokussierte Stoßwellen eingesetzt wurden. Die angewendete Energieflussdichte betrug 0,24 mJ/mm² bei 2000 Impulsen. Insgesamt erhielt die ESWT-Gruppe eine effektive Gesamtenergiedosis von 1440 mJ/mm². In der Scheinbehandlungsgruppe wurde ein Placebogerätekopf verwendet, der die Übertragung von Druckwellen blockierte. Patienten mit bereits getragenen Einlagen durften diese weiter verwenden.

### 4.3.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Aus allen 15 Studien für diesen Vergleich konnten patientenrelevante Endpunkte ausgewertet werden. Eine Übersicht wird in Tabelle 1 gegeben.

Tabelle 1: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Matrix der Endpunkte

Vergleich Studie	Schmerz	körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)	gesundheitsbezogene Lebensqualität	unerwünschte Therapie- wirkungena
ESWT versus Scheinbe				T	
Abt 2002	• <sup>b</sup>	● <sup>d</sup>			
Cosentino 2001	•°				•
Gerdesmeyer 2008	•°	● <sup>c</sup>		•°	•
Gollwitzer 2007	•°	•°			•
Gollwitzer 2015	•°	•°			•
Haake 2003	•°	● <sup>c</sup>			•
Ibrahim 2010	• <sup>b</sup>	● <sup>b</sup>			•
Malay 2006	•°	● <sup>c</sup>			•
Marks 2008	● <sup>d</sup>				
Ogden 2001	•°				•
Ogden 2004	•°				•
Rompe 1996 I	•°	•°			
Rompe 2003	• d	● <sup>d</sup>			•
Speed 2003	•°				•
Saxena 2012	● <sup>d</sup>	● <sup>d</sup>			•

### 4.3.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Beim Vergleich der ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen wurde bei den Studien Abt 2002, Ibrahim 2010, Saxena 2012, Gollwitzer 2007 und Gollwitzer 2015 sowie Haake 2003 das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet. Bei den Studien Cosentino 2001, Gerdesmeyer 2008, Malay 2006, Ogden 2001 und Ogden 2004, Marks 2008, Rompe 1996 I und Rompe 2003 sowie Speed 2003 wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingeschätzt. In den meisten dieser Studien blieb unklar, wie die Randomisierungssequenzen jeweils erzeugt wurden und die Verdeckung der Gruppen-

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Daten für den gesamten Studienzeitraum extrahiert

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Daten zum frühen und zum späten Zeitpunkt verwendbar

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Daten zum frühen Zeitpunkt verwendbar

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Daten zum späten Zeitpunkt verwendbar

zuteilung erfolgte. In Ogden 2004 wurden dazu zwar ausführliche Angaben gemacht, allerdings wich die Ergebnisdarstellung in erheblichem Maß von der geplanten Methodik ab, sodass von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden musste.

In den Studien Cosentino 2001, Rompe 1996 I, Rompe 2003, Saxena 2012 und Speed 2003 fehlte darüber hinaus die Verblindung von Patient und behandelndem Arzt oder entsprechende Maßnahmen waren nicht ausreichend oder Angaben fehlten hierzu. In der Studie Marks 2008 wurde trotz Angaben zur Verblindung der Patienten nicht von einer erfolgreichen Verblindung ausgegangen. Zusätzlich wurden in dieser Studie die Ergebnisse der Endpunkte nicht zu den a priori festgelegten Zeitpunkten berichtet, sodass keine Aussage über die Veränderung vom Studienbeginn bis zum geplanten Nachbeobachtungszeitpunkt möglich war und eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden konnte. Bei Gerdesmeyer 2008 und Malay 2006 resultierte das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor allem aus den diskrepanten Angaben, die in den Ergebnispublikationen und den Zulassungsunterlagen der Food and Drug Administration (FDA) vorlagen, sodass von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden musste.

Ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde nur bei der Studie Ibrahim 2010 für die Endpunkte Schmerz allgemein, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und unerwünschte Therapiewirkungen festgestellt. Die Ergebnisse der Studien Gollwitzer 2007 und Gollwitzer 2015 sowie Haake 2003 bezüglich aller betrachteten Endpunkte wurden mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet. Bei den anderen Studien führte eine nicht adäquate ITT-Auswertung zur Abwertung auf Endpunktebene oder das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlug sich direkt auf die Endpunktebene nieder.

#### 4.3.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In den Studien, die die ESWT mit einer Scheinbehandlung verglichen, konnten die Endpunkte Schmerz, körperlicher Funktionsstatus (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Therapiewirkungen ausgewertet werden. Es wurden jeweils ein früher Zeitpunkt und ein später Zeitpunkt extrahiert. Der frühe Zeitpunkt umfasst den Zeitraum zwischen 6 Wochen und 6 Monaten, der späte Zeitpunkt umfasst den Zeitraum 6 Monate bis 5 Jahre nach der Behandlung.

Vor der Darstellung der Ergebnisse pro Endpunkt wird an dieser Stelle bereits hervorgehoben, dass die Ergebnisse der Studie Haake 2003 sich in allen erhobenen Endpunkten qualitativ von den Ergebnissen der anderen Studien unterscheiden. Zwischen den Studien variierten die verwendeten Parameter (Impulsanzahl und Energieflussdichte) während der ESWT. Ein eindeutiger die Heterogenität erklärender Faktor konnte nicht identifiziert werden. Aufgrund des systematischen und konsistenten Unterschieds zu den anderen Studien wurde die Studie Haake 2003 im Rahmen von Sensitivitätsanalysen weiter untersucht. Alle Ergebnisse, die zur Nutzenaussage herangezogen wurden, sind im Folgenden je Endpunkt dargestellt. Im

Anschluss erfolgt erst die Aussage zur Beleglage auf Effektebene und danach die Nutzenaussage.

# **Endpunkt Schmerz**

Der größte Teil der Studien berichtete Daten zu den Schmerzoperationalisierungen Morgenschmerz, Druckschmerzempfindlichkeit und Schmerz allgemein. Daher wurden diese 3 Schmerzoperationalisierungen für die Nutzenaussage herangezogen. Die beiden Schmerzoperationalisierungen Abend- / Ruheschmerz und Aktivitätsschmerz wurden in den wenigsten Studien erhoben und sind daher nicht dargestellt und in die Nutzenaussage eingeflossen. Die Ergebnisse wiesen jedoch in die gleiche Richtung, wie die anderen Schmerzoperationalisierungen.

#### Morgenschmerz (früher Zeitpunkt)

Der Endpunkt Morgenschmerz wurde in 9 Studien zum frühen Zeitpunkt berichtet. 5 Studien präsentierten Responderanalysen, die metaanalytisch zusammengefasst wurden. Der Gesamtschätzer für die Studien (Gollwitzer 2007 und Gollwitzer 2015), die eine hohe Ergebnissicherheit aufwiesen, zeigte einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der ESWT. Es wurde ein Beleg für einen Effekt zugunsten der ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung abgeleitet. 7 Studien berichteten stetige Daten, die zusammengefasst werden konnten. In den Analysen mit und ohne Haake 2003 zeigte sich hohe Heterogentität, sodass kein gemeinsamer Effekt berechnet wurde. Die Effekte waren mäßig gleichgerichtet. Insgesamt widersprechen die Ergebnisse dieser Analysen jedoch nicht dem Ergebnis der Analyse auf Basis von Responderanalysen.

# Morgenschmerz (später Zeitpunkt)

2 Studien (Abt 2002 und Rompe 2003) berichteten den Endpunkt Morgenschmerz mit Responderanalysen und stetigen Daten zum späten Zeitpunkt. Die Ergebnisse konnten jeweils metaanalytisch zusammengefasst werden. In der Metaanalyse auf Basis stetiger Daten war der gemeinsame Effektschätzer statistisch signifikant zugunsten der ESWT. Beide Studien wiesen eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit auf, sodass insgesamt ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung abgeleitet wurde. Die metaanalytische Zusammenfassung der stetigen Daten bestätigt dieses Ergebnis.

#### Druckschmerzempfindlichkeit (früher Zeitpunkt)

9 Studien berichteten den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit zum frühen Zeitpunkt. 5 Studien präsentierten Responderanalysen, die metaanalytisch zusammengefasst wurden. Der Gesamtschätzer für beide Studien mit hoher Ergebnissicherheit (Gollwitzer 2007 und Gollwitzer 2015) war statistisch signifikant zugunsten der ESWT. Es wurde ein Beleg für einen Effekt zugunsten der ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung abgeleitet. 6 Studien berichteten stetige Daten, die zusammengefasst werden konnten. In den Analysen mit und ohne Haake 2003 zeigte sich hohe Heterogenität, sodass kein gemeinsamer Effekt berechnet

wurde. Die Effekte waren mäßig gleichgerichtet. Insgesamt widersprechen die Ergebnisse dieser Analysen nicht dem Ergebnis der Metaanalyse auf Basis von Responderanalysen.

#### Druckschmerzempfindlichkeit (später Zeitpunkt)

Nur 1 Studie (Abt 2002) berichtete Daten für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit zum späten Zeitpunkt. Der Gruppenunterschied war statistisch signifikant und auch klinisch relevant zugunsten der ESWT-Gruppe. Es wurde ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der ESWT für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit abgeleitet.

#### Schmerz allgemein (früher Zeitpunkt)

6 Studien berichteten den Endpunkt Schmerz allgemein zum frühen Zeitpunkt. 3 Studien präsentierten Responderanalysen, die metaanalytisch zusammengefasst werden konnten. Der Gesamtschätzer der beiden Studien (Gollwitzer 2007 und Gollwitzer 2015), die eine hohe Ergebnissicherheit aufwiesen, war nicht statistisch signifikant. Bei Betrachtung des gesamten Studienpools zeigte sich ein gleichgerichtetes Ergebnis mit statistisch signifikantem Effekt zugunsten der ESWT. Es wurde ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der ESWT abgeleitet. 4 Studien berichteten stetige Daten, die zusammengefasst werden konnten. Das Ergebnis dieser Analyse widerspricht insgesamt nicht dem Ergebnis der Metaanalyse auf Basis von Responderanalysen.

## Schmerz allgemein (später Zeitpunkt)

3 Studien berichteten den Endpunkt Schmerz allgemein zum späten Zeitpunkt. 2 Studien präsentierten Responderanalysen, die zusammengefasst werden konnten (Ibrahim 2010 und Marks 2008). Bei Betrachtung der Studie Ibrahim 2010, die eine hohe Ergebnissicherheit aufwies, zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der ESWT. Beide Studien zusammen zeigten heterogene Effekte. Daher konnte insgesamt ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der ESWT abgeleitet werden. 3 Studien präsentierten stetige Daten, die zusammengefasst werden konnten. Insgesamt widerspricht das Ergebnis nicht dem Ergebnis der Metaanalyse, die auf Responderanalysen basiert.

#### **Nutzenaussage Endpunkt Schmerz**

Für den Endpunkt Schmerz zeigte sich beim Morgenschmerz zu einem frühen Zeitpunkt ein Beleg für einen Effekt zugunsten der ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung. Die Ergebnisse der übrigen Schmerzoperationalisierungen zeigten sowohl zum frühen, als auch zum späten Zeitpunkt, in die gleiche Richtung. Daher wurde insgesamt für den Endpunkt Schmerz ein Beleg für einen Nutzen zugunsten der ESWT ableitet.

# Körperlicher Funktionsstatus (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens)

#### Früher Zeitpunkt

Den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus berichteten 7 Studien zum frühen Zeitpunkt. 4 Studien präsentierten Responderanalysen, die metaanalytisch zusammengefasst wurden. In der Analyse mit Haake 2003 zeigten die drei Studien mit hoher Ergebnissicherheit

(Gollwitzer 2007, Gollwitzer 2015 und Haake 2003) ein heterogenes Ergebnis, sodass kein gemeinsamer Effekt berechnet wurde. Die Effekte waren nicht gleichgerichtet. In der Metaanalyse ohne Haake 2003 zeigten die Studien mit hoher Ergebnissicherheit (Gollwitzer 2007 und Gollwitzer 2015) ein homogenes Ergebnis mit einem statistisch signifikanten Effekt zugunsten der ESWT. Da die Ergebnisse mit und ohne Haake 2003 unterschiedlich sind und die Heterogenität nicht erklärbar ist, wird für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zum frühen Zeitpunkt insgesamt nur ein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet. Das Ergebnis basierend auf stetigen Daten widerspricht nicht dem Ergebnis der Analyse, die auf Responderanalysen basiert.

# Später Zeitpunkt

4 Studien berichteten den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zum späten Zeitpunkt. 2 Studien (Saxena 2012 und Abt 2002) präsentierten Responderanalysen, die zusammengefasst werden konnten. Die beiden Studien zeigten keine gleich gerichteten Effekte, ein gemeinsamer Effektschätzer wurde nicht berechnet. 3 Studien präsentierten stetige Daten, die zusammengefasst werden konnten. Die Studie Ibrahim 2010 mit hoher Ergebnissicherheit zeigte einen statistisch signifikanten Effekt. Es wurde ein Hinweis für einen Effekt zugunsten der ESWT beim Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zum späten Zeitpunkt abgeleitet.

# Nutzenaussage körperlicher Funktionsstatus

Insgesamt wurde für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung abgeleitet, der insbesondere auf dem Effekt zum frühen Auswertungszeitpunkt beruht.

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In 1 Studie (Gerdesmeyer 2008) zeigte sich für die körperliche und mentale Dimension des Short-Form 36 (SF-36) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der ESWT. Die klinische Relevanz des Effekts konnte jedoch nicht abgesichert werden, sodass kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der ESWT abgeleitet wurde.

#### **Unerwünschte Therapiewirkungen**

12 von 15 Studien berichteten den Endpunkt unerwünschte Therapiewirkungen. In 4 dieser Studien wurden schwere unerwünschte Therapiewirkungen berichtet. Bei Speed 2003 erlitt 1 Patient in der ESWT-Gruppe während der Therapie eine Synkope. In Haake 2003 wurde in der Scheinbehandlungsgruppe über eine Thrombose berichtet. Bei Malay 2006 wiesen 2 Patienten eine gerätebezogene Quetschung auf. In der Studie Ogden 2001 trat bei 1 Patienten in der ESWT-Gruppe ein Plantarfaszienriss auf.

In 2 Studien (Cosentino 2001 und Saxena 2012) wurde berichtet, dass keine unerwünschten Therapiewirkungen auftraten. In den restlichen Studien wurde über unerwünschte Therapiewirkungen wie Rötungen und Hämatome, Schmerzen und Unwohlsein während der Therapie berichtet. Solche unerwünschten Therapiewirkungen sind nicht als schwerwiegend

einzustufen. Daher wurde insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Schaden der ESWT abgeleitet.

#### 4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Aus 1 Studie (Malay 2006) lagen für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit Subgruppenanalysen vor für die potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht, Vorhandensein eines Fersensporns und Alter. Für die Merkmale Geschlecht und Vorhandensein eines Fersensporns lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor ( $p \le 0,2$ ). Da es sich jedoch nur um 1 von insgesamt 15 Studien handelte, wurde kein Hinweis auf Subgruppeneffekte abgeleitet.

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Dauer der Erkrankung, zeitliche Dauer der Therapieform und Art der Therapieform lagen in keiner Studie Auswertungen vor.

Interaktionstests zwischen den ausgewerteten Studien konnten für den potenziellen Effektmodifikator Art der ESWT (radial oder fokussiert) durchgeführt werden. Für die Endpunkte Morgenschmerz, Druckschmerzempfindlichkeit, Schmerz allgemein und körperlicher Funktionsstatus ergab sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation in den Gruppen. Daher wurde kein Hinweis auf Subgruppeneffekte abgeleitet.

Für den potenziellen Effektmodifikator Applikationsort konnte für den Endpunkt Morgenschmerz ein Interaktionstest zwischen den ausgewerteten Studien durchgeführt werden. Es zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Daher wurde kein Hinweis auf einen Subgruppeneffekt abgeleitet.

Für den potenziellen Effektmodifikator Anwendung von Lokalanästhesie konnten Interaktionstests zwischen den ausgewerteten Studien für die Endpunkte Morgenschmerz und körperlicher Funktionsstatus durchgeführt werden. Beim Endpunkt Morgenschmerz zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Beim Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation (p = 0.035) bei der Auswertung von 2 Studien auf Basis von Responderdaten. Bei der Auswertung von 3 Studien auf Basis stetiger Daten zeigte sich hingegen kein Hinweis auf eine Effektmodifikation (p = 0.915). Daher wurde insgesamt kein Hinweis auf einen Subgruppeneffekt für die Gabe von LA abgeleitet.

#### 4.4 Ergebnisse ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen

# 4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

In diesem Abschnitt sind die Charakteristika der ausgewerteten Studien für den Vergleich ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen dargestellt. Zu Anfang sind die Gemeinsamkeiten aller Studien aufgeführt. Anschließend sind die wichtigsten Charakteristika der Studien je Vergleich beschrieben.

Die meisten Studien schlossen ausschließlich Patienten ein, die eine chronische Schmerzsymptomatik mit plantarem Fersenschmerz seit 3 Monaten oder länger aufwiesen.

Alle Studien schlossen nur Patienten ein, bei denen eine vorherige konservative Therapie bestehend aus einem oder mehreren Therapieansätzen erfolglos war. Die angewendeten konservativen Therapieansätze wurden in den wenigsten Studien beschrieben. Nur die beiden Studien Mardani-Kivi 2015 und Rompe 2010 schlossen Patienten mit akutem plantarem Fersenschmerz ein. In beiden Studien wiesen die Patienten eine Schmerzsymptomatik von weniger als 6 Wochen Dauer auf und erhielten zuvor keine andere konservative Therapie. Darüber hinaus wurde in dem größten Teil der Studien der Applikationsort der ESWT durch Feststellen des schmerzhaftesten Druckpunkts an der Ferse bestimmt.

Bei **Radwan 2012** [47] wurden 65 Patienten mit durchschnittlich 39 Jahren und einer durchschnittlichen Symptomdauer von 17,7 Monaten einer Behandlung entweder mit ESWT oder endoskopischer Plantarfasziotomie randomisiert zugeordnet. Während der ESWT war der Patient sediert. In einer einmaligen Behandlung erhielt die ESWT-Gruppe eine fokussierte ESWT mit einer Energieflussdichte von 0,12 mJ/mm² bei den ersten 100 Impulsen und einer Energieflussdichte von 0,22 mJ/mm² bei 1400 weiteren Impulsen. Insgesamt betrug die effektive Gesamtenergiedosis 320 mJ/mm². In der Vergleichsgruppe wurde unter Voll- oder Rückenmarksnarkose endoskopisch der medialseitige Anteil der Plantarfaszie nahe dem Fersenbein teilweise reseziert.

In der Studie **Konjen 2015** [48] wurden 30 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahren und einer Symptomdauer von durchschnittlich 16,2 Monaten einer ESWT oder einer Ultraschalltherapie randomisiert zugeordnet. LA wurde in keiner der beiden Gruppen angewendet. Die ESWT-Gruppe erhielt 6 Sitzungen in wöchentlichem Abstand. Die angewendete radiale ESWT beinhaltete einen Druck von 0,2 MPa bei 2000 Impulsen. Angaben zur Energieflussdichte fehlen, daher konnte die Gesamtenergiedosis nicht errechnet werden. In der Vergleichsgruppe erhielt der Patient 3-mal pro Woche eine Ultraschalltherapieeinheit. Insgesamt erfolgten in der Vergleichsgruppe 18 Ultraschalleinheiten. Die Ultraschalltherapie beinhaltete eine Frequenz von 3 MHz bei einer Intensität von 0,5 bis 1 Watt/cm². Zusätzlich nahmen beide Behandlungsgruppen an einem konventionellen Rehabilitationsprogramm teil, das aus einer allgemeinen Gesundheitsberatung, Dehnübungen und Schuhmodifikationen für Patienten mit Plattfüßen bestand.

Mardani-Kivi 2015 [49] randomisierte 84 Patienten in eine ESWT-Gruppe oder eine Gruppe, die eine Glukokortikoidinjektion erhielt. Das Durchschnittsalter betrug 44 Jahre und die Patienten wiesen seit weniger als 6 Wochen Symptome auf. In der ESWT-Gruppe war keine LA erlaubt. Die Patienten in der ESWT-Gruppe erhielten in 3 Sitzungen eine fokussierte ESWT in einem wöchentlichen Abstand. Je Sitzung betrug die angewendete Energieflussdichte 0,15 mJ/mm² bei 2000 Impulsen. Insgesamt erhielt der Patient eine Gesamtenergiedosis von 900 mJ/mm². In der Vergleichsgruppe erfolgte am schmerzhaftesten Druckpunkt der Ferse eine Glukokortikoidinjektion mit LA.

In der Studie **Porter 2005** [50] wurden 132 Patienten einer ESWT oder einer Glukokortikoidinjektionstherapie randomisiert zugeteilt. Die Patienten waren durchschnittlich

39 Jahre alt und wiesen im Durchschnitt seit 13,7 Monaten Symptome auf. In der Interventionsgruppe erhielten die Patienten eine fokussierte ESWT ohne LA in einem wöchentlichen Abstand. Die Energieflussdichte betrug 0,08 mJ/mm² bei 1000 Impulsen, die Gesamtenergiedosis 240 mJ/mm². In der Vergleichsgruppe erfolgte am schmerzhaftesten Druckpunkt der Ferse eine Glukokortikoidinjektion mit LA. In beiden Behandlungsgruppen war es erlaubt, bereits getragene Einlagen weiter zu verwenden. Zusätzlich erhielten die Patienten beider Gruppen ein Dehnungsprogramm.

Yucel 2010 [51] randomisierte 60 Patienten in eine ESWT-Gruppe oder eine Gruppe, die eine Glukokortikoidinjektion erhielt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 44 Jahre und die Patienten wiesen durchschnittlich 39 Wochen Symptome auf. In der ESWT-Gruppe wurde während der ESWT eine LA angewendet. Die Patienten erhielten eine fokussierte ESWT mit 3000 Impulsen. Angaben zum angewendeten Druck und weitere nötige Angaben, um die Gesamtenergiedosis zu berechnen, fehlten. In der Vergleichsgruppe erhielten die Patienten am schmerzhaftesten Druckpunkt des Fußes eine Glukokortikoidinjektion mit LA.

In der Studie **Grecco 2013** [52,53] wurden 40 Patienten randomisiert einer ESWT- oder einer Vergleichsgruppe, die eine Ultraschallbehandlung und Dehnübungen erhielt, zugeteilt. Alle Patienten wiesen mindestens seit 3 Monaten Symptome auf. In der ESWT-Gruppe erhielten alle Patienten in 3 Sitzungen eine radiale ESWT bei 2000 Impulsen und einer Frequenz von 6 Hertz (Hz). Die ESWT beinhaltete einen Druck von 0,3 MPa. Angaben zur verwendeten Energieflussdichte fehlen, sodass keine Gesamtenergiedosis errechnet werden konnte. In der Vergleichsgruppe erfolgten eine Ultraschallbehandlung mit einer Intensität von 1,2 W/cm² und einer Frequenz von 1,0 Hz und anschließend Dehnübungen nach Anleitung durch einen Physiotherapeuten. Diese Behandlung fand 2-mal pro Woche und insgesamt 10-mal statt. Darüber hinaus sollten die Patienten die Dehnübungen zu Hause fortführen.

In der Studie **Rompe 2010** [54] wurden 102 Patienten mit einem Durchschnittsalter von insgesamt 51 Jahren randomisiert einer ESWT- oder einer Dehnübungsgruppe zugeteilt. Alle Patienten wiesen seit weniger als 6 Wochen Symptome und damit eine akute Symptomatik auf. Die ESWT-Gruppe erhielt in 3 wöchentlichen Sitzungen eine radiale ESWT mit 0,4 MPa Druck und einer Energieflussdichte von 0,16 mJ/mm² bei 2000 Impulsen. Insgesamt betrug die verabreichte Gesamtenergiedosis 960 mJ/mm². In der Kontrollgruppe erfolgten über einen Zeitraum von 8 Wochen 3-mal täglich Dehnübungen gemäß einem Protokoll. Die korrekte Durchführung wurde durch einen Prüfer kontrolliert. Darüber hinaus wurden die Patienten gebeten, ihre Übungen in einem Übungstagebuch festzuhalten.

In der Studie **Hammer 2003** [55,56] wurden 47 Patienten mit Fersensporn und einem Durchschnittsalter von 50 Jahren randomisiert 2 Behandlungsgruppen zugeteilt. Die Interventionsgruppe erhielt in 3 wöchentlichen Behandlungen eine fokussierte ESWT mit einer Energieflussdichte von 0,2 mJ/mm<sup>2</sup> bei 3000 Impulsen. Insgesamt betrug die verabreichte Gesamtenergiedosis 1800 mJ/mm<sup>2</sup>. In der Vergleichsgruppe erfolgte eine konventionelle Behandlung, bestehend aus einer Iontophorese und der Einnahme von

Analgetika. In der Studie fand ein geplantes Cross-over nach 12 Wochen von der konventionellen Behandlung zur ESWT statt. Für die Nutzenbewertung wurden für den Vergleich ESWT versus konventionelle Behandlung die Daten der ESWT-Gruppe nach 12 Wochen mit den Daten der Vergleichsgruppe vor der ESWT-Behandlung miteinander verglichen.

# 4.4.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Tabelle 2 gibt einen Überblick über 7 Studien, aus denen patientenrelevante Endpunkte herangezogen wurden.

Tabelle 2: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Matrix der Endpunkte

Vergleich			,, E				
Studie	Schmerz	körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)	gesundheitsbezogene Lebensqualität	unerwünschte Therapiewirkungen <sup>a</sup>		
ESWT versus Operation							
Radwan 2012	• <sup>b</sup>	• <sup>b</sup>			•		
ESWT versus Ultra	schalltherapie						
Konjen 2015	● <sup>b</sup>				•		
ESWT versus Gluke	okortikoidinjekti	on					
Mardani-Kivi 2015	•°						
Porter 2005	● <sup>b</sup>				•		
Yucel 2010	•°				•		
ESWT versus Ultra		ingen					
Grecco 2013	● <sup>b</sup>				•		
ESWT versus Dehnübungen							
Rompe 2010	● <sup>b</sup>				•		
ESWT versus konventionelle Behandlung							
Hammer 2003	•°	•°					
•: Daten extrahiert ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie							

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Daten für den gesamten Studienzeitraum extrahiert

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Daten zum frühen und späten Zeitpunkt verwendbar

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Daten zum frühen Zeitpunkt verwendbar

#### 4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studien Konjen 2015 (ESWT versus Ultraschalltherapie) und Radwan 2012 (ESWT versus Operation) als niedrig eingestuft. Aufgrund fehlender Angaben bleibt unklar, ob eine Verblindung der Patienten und Endpunkterheber erfolgreich durchgeführt werden konnte. Da es sich bei diesen Endpunkten um Schmerzen und körperlichen Funktionsstatus handelte, wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Die Studien Mardani-Kivi 2015, Porter 2005 und Yucel 2010 (ESWT versus Glukokortikoidinjektion) wiesen ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf. Bei Mardani-Kivi 2015 und Yucel 2010 fehlten Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung (Allocation Concealment) und zur Verblindung von Patient und behandelndem Arzt. Bei der Studie Mardani-Kivi 2015 war zudem unklar, wie mit Protokollverletzern umgegangen und welcher statistische Test zur Auswertung der Studienergebnisse verwendet wurde. In den Studien Porter 2005 und Yucel 2010 fehlten Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz. Außerdem erfolgte keine Verblindung der Patienten und der behandelnden Ärzte. In allen 3 Studien schlug sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf der Endpunktebene nieder.

Die Studien Grecco 2013 (ESWT versus Ultraschall und Dehnübungen) und Rompe 2010 wiesen auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Auch die Studie Hammer 2003 (ESWT versus konventionelle Behandlung) wies ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene auf. In allen Studien resultierte dies vor allem aus den fehlenden Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung und zur Verblindung von Patient und behandelndem Arzt. Bei Grecco 2013 wurden zudem nicht alle Ergebnisse der ausgewerteten Endpunkte dargestellt. In den beiden Ergebnispublikationen der Studie Hammer 2003 wurden nicht alle erhobenen und ausgewerteten Endpunkte berichtet. Daher kann bei beiden Studien (Grecco 2013 und Hammer 2003) eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden. Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlug sich auf die Endpunktebene nieder.

#### 4.4.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse nach den jeweiligen Vergleichen geordnet dargestellt sowie für alle Endpunkte eine Aussage zur Beleglage getroffen.

#### **ESWT** versus Operation (plantare Fasziotomie)

In der Studie Radwan 2010 zeigte sich weder für den **Endpunkt Schmerz** noch für den **Endpunkt körperlicher Funktionsstatus** zum frühen oder späten Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher konnte insgesamt für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der ESWT im Vergleich zur Operation abgeleitet werden. In der ESWT-Gruppe berichteten 2 von 34

Patienten über unerwünschte Therapiewirkungen (Kribbeln und Rötungen). Es wurde kein Anhaltspunkt für einen Schaden der ESWT im Vergleich zur Operation abgeleitet.

#### **ESWT versus Ultraschall**

In Konjen 2015 zeigte sich für den **Endpunkt Schmerz** sowohl zum frühen als auch zum späten Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied, der auch klinisch relevant war. Die Ergebnisse der Studie Konjen 2015 wiesen eine niedrige Ergebnissicherheit auf, sodass ein Anhaltspunkt auf einen höheren Nutzen zugunsten der ESWT im Vergleich zur Ultraschalltherapie abgeleitet werden konnte.

In der Studie Konjen 2015 wurden keine **unerwünschten Therapiewirkungen** berichtet, daher ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden der ESWT im Vergleich zum Ultraschall.

### ESWT versus Glukokortikoidinjektionen

Aus den 3 Studien Mardani-Kivi 2015, Porter 2005 und Yucel 2010 konnten die Endpunkte Morgenschmerz, Druckschmerzempfindlichkeit und Schmerz allgemein ausgewertet werden. Beim Endpunkt Morgenschmerz zeigten 2 Studien zum frühen Zeitpunkt statistisch signifikante Effekte zuungunsten der ESWT, die auch klinisch relevant waren. Zu keinem anderen Zeitpunkt und bei keinem weiteren Schmerzendpunkt zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede. Insgesamt wurde für den **Endpunkt Schmerz** ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ESWT im Vergleich zur Glukokortikoidinjektion abgeleitet, der auf dem Effekt zum frühen Zeitpunkt beruht.

Zusätzlich machten die Studien Porter 2005 und Yucel 2010 Angaben zu **unerwünschten Therapiewirkungen**. In keiner der beiden Studien wurden schwerwiegende Therapiewirkungen berichtet. Es wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ESWT abgeleitet.

#### ESWT versus Ultraschall plus Dehnübungen

Für die Studie Grecco 2013 konnten Daten für die Endpunkte Morgenschmerz und Schmerz allgemein ausgewertet werden. Die Ergebnisse zu Aktivitätsschmerz sind nicht dargestellt, weil Aktivitätsschmerz bei den wenigsten Studien erhoben wurde. Die Ergebnisse zu Aktivitätsschmerz wiesen jedoch in die gleiche Richtung, wie die Ergebnisse zu Morgenschmerz und Schmerz allgemein. Für die Endpunkte Morgenschmerz und Schmerz allgemein waren die Ergebnisse weder zum frühen noch zum späten Zeitpunkt statistisch signifikant. Daher wurde insgesamt für den Endpunkt Schmerz kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen zugunsten einer der Interventionen abgeleitet. Es wurden keine **unerwünschten Therapiewirkungen** beobachtet, daher wurde kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden einer der Interventionen abgeleitet.

#### ESWT versus Dehnübungen

Die Studie Rompe 2010, die eine niedrige Ergebnissicherheit aufwies, berichtete die Endpunkte Morgenschmerz und Schmerz allgemein. Bei beiden Schmerzoperationalisierungen lag nur zum frühen Zeitpunkt ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten der ESWT vor. Zum späten Zeitpunkt bestand kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen. In der Summe lag zum frühen Zeitpunkt für die Endpunkte Morgenschmerz und Schmerz allgemein ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der ESWT vor. Für den späten Zeitpunkt lag kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten einer Therapie vor. Die Aussagesicherheit des Endpunktes Schmerz wurde nicht heruntergestuft. Insgesamt wurde für den **Endpunkt Schmerz** ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ESWT im Vergleich zu Dehnübungen abgeleitet. Beim Endpunkt **unerwünschte Therapiewirkungen** wurden in der ESWT-Gruppe Rötungen an der Applikationsstelle des Stoßwellengerätes und Schmerzen während der Therapie berichtet. In der Vergleichsgruppe wurden keine unerwünschten Therapiewirkungen berichtet. Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden einer Intervention.

#### ESWT versus konventionelle Behandlung

Die Studie Hammer 2003, die eine niedrige Ergebnissicherheit aufwies, berichtete Daten zu den Endpunkten Druckschmerzempfindlichkeit, Schmerz allgemein und Aktivitätsschmerz zum frühen Zeitpunkt. Die Ergebnisse zu Aktivitätsschmerz sind nicht dargestellt, weil Aktivitätsschmerz in den wenigsten Studien erhoben wurde. Die Ergebnisse wiesen jedoch in die gleiche Richtung, wie die Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit und Schmerz allgemein. Für die beiden Endpunkte Druckschmerzempfindlichkeit und Schmerz allgemein lag ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der ESWT vor. Daher wurde für den Endpunkt Schmerz insgesamt ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ESWT im Vergleich zur konventionellen Behandlung, bestehend aus einer Iontophorese mit Analgetikaeinnahme, abgeleitet. Beim Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der ESWT. Daher wurde auch für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ESWT im Vergleich zur konventionellen Behandlung, bestehend aus einer Iontophorese mit Analgetikaeinnahme, abgeleitet. Es wurden keine unerwünschten Therapiewirkungen berichtet.

#### 4.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Bei der Gegenüberstellung der ESWT und aktiven Vergleichsinterventionen lagen zu 2 Vergleichen Ergebnisse aus Subgruppenanalysen vor. Beim Vergleich ESWT versus Glukokortikoide zeigte sich kein Hinweis auf Effektmodifikation bei den Merkmalen Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) für den Endpunkt Schmerz. Für den Vergleich ESWT versus konventionelle Behandlung zeigte sich kein Hinweis auf Effektmodifikation für die Merkmale Länge des Fersensporns, BMI und Schuhgröße. Daher wurde kein Hinweis auf Subgruppeneffekte abgeleitet.

#### 4.5 Ergebnisse zu Vergleichen von ESWT-Varianten

# 4.5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Nachfolgend sind die Charakteristika der Studien aufgeführt, in denen die Varianten der ESWT miteinander verglichen wurden. Zuerst sind die Studien dargestellt, in denen eine höhere mit einer niedrigeren effektiven Gesamtenergiedosis verglichen wurde (Krischek 1998, Rompe 1996 II, Rompe 2002 und Labek 2005 [jeweils 2 Studienarme verglichen]). Im Anschluss sind die Studien abgebildet, in denen beide Studienarme insgesamt die gleiche effektive Gesamtenergiedosis erhielten, bei sonst unterschiedlichen Behandlungsprotokollen (Dorotka 2006, Labek 2005 [ein dritter Studienarm verglichen], Lee 2013). Die Studie Labek 2005 war 3-armig, sodass ihre Ergebnisse für beide oben genannten Vergleiche herangezogen werden konnten.

In der Studie **Labek 2005** [57] wurden 60 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren und einer durchschnittlichen Symptomdauer von 16,7 Monaten in 3 Studienarme randomisiert. An 3 aufeinanderfolgenden Tagen erhielt Gruppe A eine ESWT mit einer effektiven Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm<sup>2</sup> ohne LA, Gruppe B von 810 mJ/mm<sup>2</sup> mit LA und Gruppe C von 405 mJ/mm<sup>2</sup> mit LA. Welcher Druck in den 3 Gruppen jeweils angewendet wurde, ging aus der Publikation nicht hervor.

#### ESWT mit höherer versus niedrigerer Gesamtenergiedosis

In die Studie **Krischek 1998** [58] wurden 50 Patienten mit Fersensporn und einer Symptomdauer von jeweils 22 und 23 Monaten im Median (Interventions- und Kontrollgruppe) eingeschlossen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 55 Jahre. Beide Behandlungsgruppen erhielten eine ESWT in 3 Sitzungen mit wöchentlichem Abstand. Die Energieflussdichte betrug in beiden Gruppen 0,08 mJ/mm², in der einen Behandlungsgruppe bei 500 Impulsen, in der anderen bei 100 Impulsen. Insgesamt erhielt die eine Behandlungsgruppe eine effektive Gesamtenergiedosis von 120 mJ/mm², die Vergleichsgruppe von 24 mJ/mm². Angaben über den Druck waren der Publikation nicht zu entnehmen, sodass unklar ist, ob eine fokussierte oder radiale ESWT angewendet wurde.

In der Studie **Rompe 1996 II** [59] wurden 100 Patienten randomisiert, die ein Durchschnittsalter von 47 Jahren und jeweils seit 8 und 10 Monaten im Median Symptome aufwiesen. Beide Behandlungsgruppen erhielten in 3 Sitzungen mit wöchentlichem Abstand eine fokussierte ESWT ohne LA. Die Energieflussdichte betrug 0,08 mJ/mm², in der einen Behandlungsgruppe bei 3000 Impulsen, in der anderen bei 30 Impulsen. Insgesamt erhielt die erste Behandlungsgruppe eine ESWT mit einer effektiven Gesamtenergiedosis von 720 mJ/mm², die Vergleichsgruppe von 7,2 mJ/mm².

In der Studie **Rompe 2002** [60] wurden 112 Patienten mit Fersensporn 2 Gruppen mit unterschiedlicher ESWT-Intensität zugeordnet. Im Mittel waren die Patienten 47 Jahre alt. Alle Patienten wiesen seit mehr als 10 Monaten Symptome auf. Beide Gruppen erhielten eine fokussierte ESWT ohne LA in 3 Sitzungen mit wöchentlichem Abstand. Die Energiefluss-

dichte betrug in beiden Gruppen 0,08 mJ/mm<sup>2</sup>, in einer Gruppe bei 1000 Impulsen, in der anderen bei 10 Impulsen. Insgesamt erhielt die erste Behandlungsgruppe eine effektive Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm<sup>2</sup> und die Vergleichsgruppe von 2,4 mJ/mm<sup>2</sup>.

#### ESWT mit unterschiedlichen Behandlungsprotokollen

In der Studie **Dorotka 2006** [61] wurden 42 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren randomisiert auf 2 Studienarme aufgeteilt. Beide Behandlungsgruppen erhielten eine fokussierte ESWT ohne LA in 3 Sitzungen mit wöchentlichem Abstand. In beiden Gruppen betrug die Energieflussdichte 0,08 mJ/mm² bei 1000 Impulsen und die effektive Gesamtenergiedosis 240 mJ/mm². Der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen bestand in der Feststellung des Applikationsortes für die ESWT. In der Interventionsgruppe wurde der Applikationsort fluoroskopisch, in der Vergleichsgruppe durch Patientenfeedback ermittelt.

In der Studie **Lee 2013** [62] wurden 60 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 53 Jahren und einer durchschnittlichen Symptomdauer von 11 Monaten randomisiert. Die eine Behandlungsgruppe erhielt 6 ESWT-Sitzungen mit einer Energieflussdichte von 0,08 mJ/mm² bei 1000 Impulsen, die andere 3 ESWT-Sitzungen mit 0,16 mJ/mm² bei 1000 Impulsen. Die Gesamtenergiedosis war mit 480 mJ/mm² in beiden Gruppen gleich. Keiner der Patienten erhielt eine LA. Angaben über den Druck waren der Publikation nicht zu entnehmen, sodass unklar ist, ob eine fokussierte oder radiale ESWT angewendet wurde.

# 4.5.2 Übersicht der vorhandenen bewertungsrelevanten Endpunkte

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, die aus den 6 Studien, in denen verschiedene Varianten der ESWT verglichen wurden, extrahiert werden konnten.

Tabelle 3: Vergleiche von ESWT-Varianten – Matrix der Endpunkte

Studie	Schmerz	körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)	gesundheitsbezogene Lebensqualität	unerwünschte Therapiewirkungen	
ESWT mit höherer vs. niedrigerer Gesamtenergiedosis						
Krischek 1998	•°	• <sup>b, c</sup>				
Rompe 1996 II	•°	•°			•	
Rompe 2002	• a	•a			•	
Labek 2005 <sup>b</sup>	•°				•	
	ESWT m	it unterschiedliche	en Behandlungspr	otokollen		
Dorotka 2006	• <sup>c</sup>	•°			•	
Labek 2005 <sup>d</sup>	•°				•	
Lee 2013	•°	•°			•	
•: Daten extrahier ESWT: extrakorpo		erapie				

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Daten zum späten Zeitpunkt verwendbar

### 4.5.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Die Studien Dorotka 2006, Krischek 1998, Labek 2005, Lee 2013, Rompe 1996 II und Rompe 2002 wiesen auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial auf, da Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlten. Zudem wurde in keiner der Studien die Verblindung von Patient und / oder behandelndem Arzt vorgenommen bzw. wurden keine Angaben dazu gemacht.

Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlug sich direkt auf die Endpunktebene nieder. Bei Rompe 1996 II war zusätzlich das ITT-Prinzip verletzt, da 19 von 119 Patienten nicht nachbeobachtet wurden und unklar blieb, welcher Behandlungsgruppe sie zugeordnet waren. In der Studie Labek 2005 ist unklar, ob sich die berichteten Ergebnisse auf die Anzahl der Personen oder auf die Anzahl der Fersen bezogen. Auch ist unklar, ob eine adäquate statistische Auswertungsmethode angewendet wurde und wie mit 4 Studienabbrechern umgegangen wurde.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Vergleich der ESWT-Varianten Gruppe A vs. Gruppe B und Gruppe B vs. Gruppe C

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Daten zum frühen Zeitpunkt verwendbar

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Vergleich der Varianten Gruppe A vs. Gruppe C

#### 4.5.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Alle 6 Studien, in denen ESWT-Varianten miteinander verglichen wurden, enthielten auswertbare Daten zu den Endpunkten Schmerz und körperlicher Funktionsstatus (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens). Alle Studien mit Ausnahme der Studie Krischek 1998 machten Angaben zu unerwünschten Therapiewirkungen.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Studien dargestellt, in denen die Varianten der ESWT miteinander verglichen wurden. Zuerst sind die Studien aufgeführt, in denen eine höhere mit einer niedrigeren effektiven Gesamtenergiedosis verglichen wurde. Im Anschluss sind die Studien abgebildet, in denen beide Studienarme insgesamt die gleiche effektive Gesamtenergiedosis erhielten bei sonst unterschiedlichen Behandlungsprotokollen.

#### Höhere Gesamtenergiedosis versus niedrigere Gesamtenergiedosis

Die Studien Krischek 1998, Rompe 1996 II, Rompe 2002 und Labek 2005 verglichen verschiedene ESWT-Varianten mit unterschiedlichen Gesamtenergiedosen. Diese wurden jedoch auf unterschiedliche Weise, d. h. über Sitzungsanzahl, Impulsanzahl und Energieflussdichte variiert. Daher wurde keine metaanalytische Betrachtung der Ergebnisse vorgenommen.

Beim Endpunkt Morgenschmerz zeigte sich in der Studie Labek 2005 nur beim Vergleich niedrigere Gesamtenergiedosis ohne LA (405 mJ/mm²) versus höhere Gesamtenergiedosis mit LA (810 mJ/mm²) ein statistisch signifikanter, jedoch klinisch nicht relevanter Effekt zugunsten der niedrigeren Dosierung. Daher konnte für den Endpunkt Morgenschmerz kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden.

Für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit zeigte sich in 2 Studien (Krischek 1998 und Labek 2005) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In 2 weiteren Studien (Rompe 1996 II und Rompe 2002) war der Unterschied hingegen statistisch signifikant und klinisch relevant. Zum frühen Zeitpunkt konnte auf Basis der Studie Rompe 1996 II ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten einer höheren Gesamtenergiedosis (720 mJ/mm²) gegenüber einer niedrigeren (7,2 mJ/mm²) abgeleitet werden. Zum späten Zeitpunkt konnte auf Basis der Studie Rompe 2002 ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten einer Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm² im Vergleich zu einer Gesamtenergiedosis von 2,4 mJ/mm² abgeleitet werden.

Die Studie Krischek 1998 berichtete darüber hinaus den Endpunkt Aktivitätsschmerz. Der Endpunkt Abend-/Ruheschmerz wurde in den Studien von Rompe 1996 II und Rompe 2002 berichtet. Die Ergebnisse der Endpunkte Aktivitätsschmerz und Abend-/Ruheschmerz sind nicht dargestellt, da die beiden Endpunkte bei weniger Studien erhoben wurden. Die Ergebnisse zu Aktivitätsschmerz und Abend-/Ruheschmerz wiesen jedoch in die gleiche Richtung, wie die Ergebnisse zu Morgenschmerz und Druckschmerzempfindlichkeit.

Insgesamt wurde für den **Endpunkt Schmerz** kein Anhaltspunkt für einen Nutzen für die Gabe einer höheren Gesamtenergiedosis abgeleitet. In allen 4 Studien war die Gesamtenergiedosis in den Vergleichsgruppen auffallend niedrig. Sie war sogar so viel niedriger als in den aktiven Armen der Studien, dass es fraglich erscheint, ob es sich in diesen Studien tatsächlich um Dosis-Wirkungs-Vergleiche oder eher um Vergleiche gegen Scheinbehandlungen handelte.

Beim **Endpunkt körperlicher Funktionsstatus** (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens) konnten Daten aus den Studien Krischek 1998, Rompe 1996 II und Rompe 2002 verwendet werden.

In der Studie Krischek 1998 zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Gruppen. In der Studie Rompe 1996 II zeigte sich zum frühen Zeitpunkt ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied. In Rompe 2002 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zum späten Zeitpunkt. Insgesamt ergab sich für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der ESWT ohne Anwendung von LA mit einer höheren Gesamtenergiedosis (720 mJ/mm² bzw. 240 mJ/mm²) im Vergleich zu einer niedrigeren Gesamtenergiedosis ohne LA (7,2 mJ/mm² bzw. 2,4 mJ/mm²).

Auch für den **Endpunkt körperlicher Funktionsstatus** fanden sich in allen 3 Studien auffallend niedrige Gesamtenergiedosen. Wie auch beim Endpunkt Schmerz wurde daher für die Gabe einer höheren im Vergleich zu einer niedrigeren Gesamtenergiedosis kein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet.

In den Studien Labek 2005, Rompe 1996 II und Rompe 2002 wurden in keiner Behandlungsgruppe unerwünschte Therapiewirkungen beobachtet. In Rompe 2002 wurde berichtet, dass die Therapie als unangenehm bewertet wurde. Da die **unerwünschten Therapiewirkungen** insgesamt nicht als schwerwiegend einzustufen sind, wurde kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden zugunsten einer ESWT-Variante abgeleitet.

#### Vergleich von ESWT-Varianten mit unterschiedlichen Behandlungsprotokollen

In den Studien Dorotka 2006, Labek 2005 und Lee 2013 erhielten jeweils beide Behandlungsgruppen die gleichen effektiven Gesamtenergiedosen (Dorotka 2006: 240 mJ/mm²; Labek 2005: 405 mJ/mm²; Lee 2013: 480 mJ/mm²) bei sonst unterschiedlichen Behandlungsprotokollen (unterschiedlicher Applikationsort, fluoroskopisch versus Patientenfeedback; unterschiedliche Behandlungsanzahl bei unterschiedlicher Energieflussdichte; Anwendung von LA).

Aus den Studien Labek 2005 und Lee 2013 wurde der Endpunkt Morgenschmerz ausgewertet. Der Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit wurde von allen 3 Studien berichtet und verwendet. Die Studien Dorotka 2006 und Lee 2013 berichteten Daten zum Endpunkt Schmerz allgemein.

Die Studie Lee 2013 berichtete den Endpunkt Abend-/Ruheschmerz, dessen Ergebnisse nicht dargestellt sind, da nur Lee 2013 diesen Endpunkt erhob. Die Ergebnisse zu Abend-/Ruheschmerz wiesen jedoch in die gleiche Richtung, wie die Ergebnisse zu Morgenschmerz, Druckschmerzempfindlichkeit und Schmerz allgemein.

Bei keinem Vergleich der ESWT-Varianten mit unterschiedlichen Behandlungsprotokollen bei jeweils gleicher Gesamtenergiedosis zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Daher wurde insgesamt für die **Endpunkte Schmerz** und **körperlicher Funktionsstatus** kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen einer der ESWT-Varianten abgeleitet.

In allen 3 Studien zu diesem Vergleich wurde berichtet, dass in keiner der Behandlungsgruppen **unerwünschte Therapiewirkungen** aufgetreten waren. Es wurde kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden abgeleitet.

#### 4.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für den Vergleich von ESWT-Varianten lagen nur aus der Studie Dorotka 2006 (Applikationsort fluoroskopisch versus Patientenfeedback) Daten für potenzielle Effekt-modifikatoren und Subgruppenmerkmale vor.

In dieser Studie wurde der potenzielle Effektmodifikator Dauer der Behandlung ausgewertet. In der einen ESWT-Gruppe dauerte die gesamte Behandlung im Durchschnitt 36 Minuten, in der anderen ESWT-Gruppe 22 Minuten. Laut den Autoren ist der Unterschied statistisch signifikant (p < 0,001). Weitere notwendige Angaben zum Vergleich fehlen, um das Ergebnis bewerten zu können. Daher wurde kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen für eine der ESWT-Varianten abgeleitet.

Darüber hinaus berichtete Dorotka 2006, dass die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und BMI keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf die Ergebnisse hatten. Es wurde kein Hinweis auf Subgruppeneffekte abgeleitet.

#### 4.6 Studien unklarer Relevanz

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden insgesamt 9 laufende und 6 abgeschlossene Studien identifiziert. Ob diese Studien das Fazit des vorliegenden Berichts verändern könnten, kann aktuell nicht ausreichend sicher beurteilt werden. Im Folgenden sind diese Studien, den Vergleichen nach geordnet, kurz beschrieben.

#### ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen

Es wurde keine laufende Studie identifiziert. 1 abgeschlossene Studie wurde identifiziert, in der die ESWT mit einer Scheinbehandlung verglichen wurde [63]. Für diese Studie liegt keine Vollpublikation vor. Eine Autorenanfrage blieb unbeantwortet.

#### ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen

Insgesamt laufen 6 Studien, die die ESWT mit einer aktiven Vergleichsintervention vergleichen.

In 2 Studien wird die ESWT mit Dry Needling (trockenem Nadeln; Methode nicht näher beschrieben) verglichen [64,65]. 2 weitere Studien untersuchen den Unterschied zwischen ESWT und Kinesiologie [66] und zwischen ESWT und Physiotherapie [67]. In einer weiteren Studie wird die ESWT mit Injektionen mit plättchenreichem Plasma verglichen [68].

Für den Vergleich ESWT mit Glukokortikoidinjektionen wurden 1 laufende [69] und weitere 3 abgeschlossene Studien identifiziert [70-72]. Für den Vergleich der ESWT mit Dehnübungen ist eine abgeschlossene Studie identifiziert worden [73]. Für keine der abgeschlossenen Studien liegen Vollpublikationen vor. Autorenanfragen blieben unbeantwortet.

# Vergleiche von ESWT-Varianten

Zurzeit laufen 3 Studien, in denen unterschiedliche Varianten der ESWT verglichen werden [75-77]. Autorenanfragen blieben bisher unbeantwortet. Eine weitere identifizierte Studie, in der ESWT-Varianten miteinander verglichen werden, ist bereits abgeschlossen [78]. Für diese Studie liegt keine Vollpublikation vor.

#### 4.7 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 4 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte bzw. Endpunktkategorien für alle Vergleiche.

Tabelle 4: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen, aktive Vergleichsinterventionen und ESWT: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Vergleich	Schmer- zen	körperlicher Funktionsstatus einschließlich Akti- vitäten des täg- lichen Lebens	gesundheits- bezogenes soziales Funktions- niveau	gesundheits- bezogene Lebens- qualität	unerwünschte Therapie- wirkungen	
ESWT vs. Scheinbe- handlung	ΠΠa	₽ <sup>a</sup>	-	⇔ <sup>b</sup>	(⇔)	
ESWT vs. Operation	<b>⇔</b>	⇔	-	-	(⇔)	
ESWT vs. Ultraschall- therapie	<b>₽</b> °	-	-	-	(⇔)	
ESWT vs. Glukokortikoid- therapie	⅓ <sup>a</sup>	-	-	-	(⇔)	
ESWT vs. Ultraschall + Dehnübungen	⇔	-			(⇔)	
ESWT vs. Dehn- übungen	<b>⊿</b> a	-	-	-	(⇔)	
ESWT versus konventionelle Behandlung	₽ <sup>a</sup>	P <sup>a</sup>	-	-	-	
ESWT mit höherer vs. niedrigerer Gesamt- energiedosis	⇔	⇔	-	-	(⇔)	
ESWT mit unter- schiedlichen Behandlungs- protokollen	⇔	⇔	-	-	(⇔)	

- ↑↑: Beleg für einen Nutzen zugunsten der ESWT im Vergleich zur Kontrollgruppe
- 1: Hinweis auf einen Nutzen zugunsten der ESWT im Vergleich zur Kontrollgruppe
- U: Hinweis auf einen geringeren Nutzen der ESWT im Vergleich zur Kontrollgruppe
- ⊅: Anhaltspunkt f
  ür einen Nutzen zugunsten der ESWT im Vergleich zur Kontrollgruppe
- ∆: Anhaltspunkt für einen Nutzen zuungunsten der ESWT im Vergleich zur Kontrollgruppe
- ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg zugunsten der ESWT oder der Kontrollgruppe
- (⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg zugunsten der ESWT oder der Kontrollgruppe bei unzureichenden Datenlage
- -: keine Daten berichtet
- vs.: versus
- a: Beruht auf dem frühen Auswertungszeitpunkt (6 Wochen bis 6 Monate).
- b: Das Ergebnis ist statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant.
- c: Beruht auf dem frühen und späten Auswertungszeitpunkt (6 Monate bis 5 Jahre).

# 5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Die vorliegende Nutzenbewertung zeigt, dass die ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung bei Patienten mit chronischem plantarem Fersenschmerz die Schmerzen reduzieren und den körperlichen Funktionsstatus verbessern kann.

Im Vergleich zu aktiven Interventionen zeigte sich kein klares Bild: Im Vergleich zur Ultraschall- oder zu einer konventionellen Behandlung (bestehend aus einer Iontophorese mit Analgetikabehandlung) zeigte die ESWT bei Patienten mit chronischen Schmerzen hinsichtlich des Endpunkts Schmerz Vorteile. Bei anderen aktiven Vergleichsinterventionen (Ultraschall plus Dehnübungen, plantare Fasziotomie) zeigte sie weder Vor- noch Nachteile. Im Vergleich zu Glukokortikoidinjektionen (akut und chronisch erkrankte Patienten) und zu Dehnübungen (akut erkrankte Patienten) erwies sich die ESWT sogar als nachteilig.

Die wenigsten Studien beschrieben die Art der eingesetzten ESWT (fokussiert oder radial), Anwendung von LA, die Kombination mit anderen Behandlungen und deren zeitliche Abfolge in ausreichender Detailtiefe. Daher konnten diese potenziellen Effektmodifikatoren nicht hinreichend untersucht werden.

Aus direkten Vergleichen verschiedener Varianten der ESWT zeigte sich, dass eine höhere Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm² bzw. 720 mJ/mm² im Vergleich zu einer deutlich niedrigeren (2,4 mJ/mm² bzw. 7,2 mJ/mm²) hinsichtlich der Endpunkte Schmerz und körperlicher Funktionsstatus einen Vorteil zeigt; der Vergleich von 120 mJ/mm² mit 24 mJ/mm² zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied.

Darüber hinaus ist unklar, ob in den 3 Studien die Dosis-Wirkungs-Beziehungen untersucht wurden oder ob eher von einem Vergleich mit Scheinbehandlung auszugehen ist, da in den Vergleichsarmen so geringe Gesamtenergiedosen angewendet wurden, dass ein Effekt fraglich erscheint. In einer der 3 Studien interpretieren die Autoren selbst die Kontrollintervention mit einer dreimaligen Anwendung von 10 Impulsen zu 0,08 mJ/mm² (entsprechend einer Gesamtenergiedosis von 2,4 mJ/mm²) als mögliche Scheinbehandlung [59]. Studien, die die Wirksamkeit von vergleichbar niedrigen Energiedosen untersuchen, sind noch auf dem Stadium von Labor bzw. Tierversuchen [79-82].

Zusammenfassend bleibt daher unklar, nach welchem Behandlungsprotokoll eine ESWT, ggf. in Kombination mit anderen Behandlungen, die beste Wirkung erzielen könnte.

Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass es zu den beiden Vergleichen, in denen die ESWT unterlegen war (Glukokortikoidinjektionen und Dehnübungen), ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden kann. Für den Vergleich der ESWT mit Glukokortikoidinjektionen gab es neben den 3 hier ausgewerteten, 3 weitere Studien. Für den Vergleich mit Dehnübungen existiert neben 1 ausgewerteten Studie 1 weitere, unveröffentlichte Studie. Die Ergebnisse dieser Studien waren trotz Autorenanfragen nicht für diese Bewertung verfügbar.

#### 6 Fazit

Insgesamt wurden 29 Studien ausgewertet. Bei einer weiteren Studie wurden keine Daten ausgewertet, weil der Unterschied der Anteile an nicht ausgewerteten Patienten zwischen den Gruppen zu hoch war. Weitere 20 Studien wurden nicht herangezogen, da hier die Analgetikaeinnahme weder einheitlich vorgegeben noch erfasst und in die Auswertung mit einbezogen wurde (Kointerventionsbias). Die ausgewerteten Studien enthielten Ergebnisse zu den Endpunkten Schmerz, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und unerwünschte Therapiewirkungen. Nur 1 Studie berichtete den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der Endpunkt gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben) wurde in keiner der Studien berichtet. Bezüglich des Endpunkts unerwünschte Therapiewirkungen wurde in keinem der Vergleiche ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder einen Schaden abgeleitet. Alle unerwünschten Therapiewirkungen, die in den Studien berichtet wurden, wurden als nicht schwerwiegend eingestuft.

#### ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen

Zur Nutzenbewertung der ESWT im Vergleich zu Scheinbehandlungen konnten 15 Studien ausgewertet werden. Insgesamt ergab sich für den Endpunkt Schmerz ein Beleg für einen Nutzen zugunsten der ESWT, der aus statistisch signifikanten Effekten sowohl zu frühen als auch zu späten Auswertungszeitpunkten resultierte. Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zeigten sich für den frühen Auswertungszeitraum (6 Wochen bis 6 Monate) und für den späten Auswertungszeitraum (6 Monate bis 5 Jahre) statistisch signifikante Effekte zugunsten der ESWT. Insgesamt wurde ein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet, der auf dem frühen Auswertungszeitpunkt basiert. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich zum frühen Auswertungszeitpunkt ein statistisch signifikanter Effekt, dessen klinische Relevanz jedoch nicht gegeben war. Deswegen wurde kein Anhaltspunkt abgeleitet.

#### ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen

Insgesamt wurden 8 Studien ausgewertet. Für den Vergleich ESWT versus Glukokortikoidinjektion lagen 3 Studien vor. Für alle anderen Vergleiche konnte nur je 1 Studie ausgewertet werden.

Beim Vergleich ESWT versus Operation (endoskopische Plantarfasziotomie) ergab sich für die Endpunkte Schmerz und körperlicher Funktionsstatus kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der ESWT aus dem frühen und späten Auswertungszeitpunkt.

Beim Vergleich ESWT versus Ultraschall ergab sich für den Endpunkt Schmerz ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ESWT, der auf den frühen und späten Auswertungszeitpunkten beruht.

Beim Vergleich ESWT versus Ultraschall in Kombination mit Dehnübungen ergab sich für den Endpunkt Schmerz kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen.

Beim Vergleich ESWT versus Dehnübungen ergab sich für den Endpunkt Schmerz ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ESWT, der aus dem frühen Auswertungszeitpunkt resultierte. 1 weitere Studie für diesen Vergleich ist unveröffentlicht, sodass Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden kann.

Beim Vergleich ESWT versus Glukokortikoidinjektion ergab sich für den Endpunkt Schmerz ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen der ESWT, der aus den frühen Auswertungszeitpunkten resultierte. 3 weitere Studien sind bisher unveröffentlicht, sodass ein Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden kann.

Beim Vergleich ESWT versus konventionelle Behandlung, bestehend aus einer Iontophorese mit Analgetikaeinnahme, ergab sich für die Endpunkte Schmerz und körperlicher Funktionsstatus jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der ESWT auf Basis des frühen Auswertungszeitpunkts.

#### Vergleiche von ESWT-Varianten

Insgesamt konnten für diese Vergleiche 6 Studien, von denen 1 Studie 3-armig war, verwendet werden.

- 4 Studien verglichen eine ESWT mit höherer versus eine ESWT mit niedrigerer Gesamtenergiedosis. Die Gesamtenergiedosen wurden in den jeweiligen Studien auf unterschiedliche Weise, d. h. über Sitzungsanzahl, Impulsanzahl und Energieflussdichte variiert. 3 dieser Studien zeigten signifikante Vorteile einer höheren gegenüber einer niedrigeren Gesamtenergiedosis, wobei Letztere in allen Vergleichsgruppen auffällig niedrig dosiert war. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich um Vergleiche mit Scheinbehandlungen und nicht um Dosis-Wirkungs-Vergleiche handelte. Eine empfehlenswerte Gesamtenergiedosis war aus den Ergebnissen nicht ableitbar.
- 3 Studien untersuchten andere Varianten der ESWT (fluoroskopische versus symptomorientierte Lokalisierung des Applikationsortes, Anwendung der ESWT mit versus ohne Lokalanästhesie (LA) und Verteilung der Gesamtenergiedosis auf weniger versus mehr Therapiesitzungen). In keinem der 3 Vergleiche fand sich ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen.

#### **Details des Berichts**

# A1 Projektverlauf

# A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G BA) hat mit Schreiben vom 30.07.2015 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der extrakorporalen Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 21.08.2015 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan (Version 1.0) in der Version vom 23.10.2015 wurde am 02.11.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Hierzu konnten bis zum 30.11.2015 schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 01.04.2016) publiziert.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 03.11.2016, wurde am 10.11.2016 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 08.12.2016 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Argumente werden im Kapitel "Kommentare" des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument "Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht" zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

# A1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

# Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Kapitel 1 "Hintergrund" wurde um einige, in der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan vorgebrachte klinische Aspekte ergänzt beziehungsweise präzisiert. Diese sind in der "Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan" dokumentiert.

In Abschnitt A2.1.2.9 wurde ergänzt, dass Konferenzabstracts im Rahmen der bibliografischen Recherche ausgeschlossen werden. Des Weiteren wurden in Abschnitt A2.2.6 die "Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren" um einige in der Anhörung vorgebrachte Aspekte angepasst.

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan darüber hinaus redaktionelle Änderungen.

# Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Spezifizierungen der Methoden werden in Abschnitt A2.3 beschrieben.

#### Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Etwaige methodische Spezifizierung und Änderungen werden detailliert in Abschnitt A2.3 beschrieben.

Änderungen, die sich durch Aspekte aus der Anhörung ergeben haben, sind ausschließlich in Abschnitt A4.4. adressiert.

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich darüber hinaus folgende Änderungen:

# Aktualisierung der Literaturrecherche

#### Einschluss weiterer Studien

ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen

■ Einschluss 2 weiterer Studien (Hawamdeh 2016 [30]; Lizis 2015 [83]), die jedoch nicht ausgewertet wurden, da der Unterschied der Anteile nicht ausgewerteter Patienten zwischen den Gruppen zu groß war (siehe 4.3.1) bzw. nicht für Analgetikakonsum kontrolliert wurde (siehe A8)

#### ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen

- Die Studie Yucel 2010 [51] wurde für den Vergleich ESWT versus Glukokortikoidinjektionen eingeschlossen und ausgewertet (siehe A3.3.3.3).
- Die Studien Eslamian 2016 [84], Sorrentino 2008 [85] und Krukowska 2015 [86] wurden eingeschlossen, jedoch nicht ausgewertet (siehe A8) da Angaben zum Gebrauch von Analgetika fehlten.

# Einschluss weiterer systematischer Übersichten

 Ergänzung der systematischen Übersichten Landorf 2015 [87] und Yu 2016 [88] in Abschnitt A4.1

#### Aktualisierung der Recherche in Studienregistern

■ In Abschnitt A3.1.1.2 wurde der Studienregistereintrag der Studie Eslamian 2016 in Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente eingefügt.

In Abschnitt A3.1.1.2 wurden die Studienregistereinträge zu den Studien von Mokhtarian [69], Pekari [68], Kociuga [66], Rahbar [65], Vaseenon [67], Morral [78], Gengyan [77] in Tabelle 8 und Ibrahim 2010 in Tabelle 7 aufgeführt.

# Subjektiv berichtete Endpunkte – Änderung der Bewertung des Verzerrungspotenzials

Wenn eine Studie offen ist und weder der Patient noch der Endpunkterheber verblindet sind, kann bei subjektiv erhobenen Endpunkten wie Schmerz und k\u00f6rperlicher Funktionsstatus das Ergebnis verzerrt sein. Aus diesem Grund wurde bei Studien mit offenem Studiendesign bei subjektiv erhobenen Endpunkten das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene korrigiert und als hoch eingestuft. F\u00fcr den Abschlussbericht ergaben sich folgende \u00e4nderungen:

#### ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen

• Korrektur des Verzerrungspotenzials bei Saxena 2012 auf Endpunktebene. Es ergab sich keine Änderung in der Ableitung der Beleglage (siehe A3.2.3).

#### ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen

- Beim Vergleich ESWT versus Operation: Korrektur des Verzerrungspotenzials bei Radwan 2012 auf Endpunktebene. Es ergab sich keine Änderung in der Ableitung der Beleglage (siehe A3.3.3.1).
- Beim Vergleich ESWT versus Ultraschall: Korrektur des Verzerrungspotenzials bei Konjen 2015 auf Endpunktebene. Ein Hinweis wurde zu einem Anhaltspunkt zugunsten der ESWT herabgestuft (siehe A3.3.3.2)

#### Schätzung von Standardabweichung mittels Interquartilsabstand

Beim Vergleich ESWT versus nicht aktive Vergleichsbehandlung berichtete nur die Studie Abt 2002 den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit zum späten Zeitpunkt. Beim Vorbericht konnte aufgrund der fehlenden Angaben zu Varianzen keine Aussage zur klinischen Relevanz gemacht werden. Im Abschlussbericht konnten die Angaben zur Varianz mittels des Interquartilsabstandes geschätzt werden. Daher kann nun die klinische Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds beurteilt werden. Es wurde ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der ESWT für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit abgeleitet (siehe A3.2.3.1.4). Eine Änderung an der Nutzenaussage für den Endpunkt Schmerz war nicht erforderlich.

#### **A2** Details der Methoden

# A2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

# A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Gegenstand der Nutzenbewertung ist die Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz bei plantarer Fasziitis.

# A2.1.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patienten mit Fersenschmerz (bei plantarer Fasziitis) aufgenommen. Patienten mit einem Fersensporn, der asymptomatisch und röntgenologisch festgestellt war, wurden nicht eingeschlossen.

Nicht eingeschlossen werden Studien mit Patienten, deren Fersenschmerzen sich anderen Erkrankungen zuordnen lassen.

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

Die zu prüfende Intervention stellt die Anwendung der ESWT, einschließlich aller Varianten, an der Ferse dar.

Als Vergleichstherapie wird jegliche Vergleichsintervention betrachtet. Auch jegliche Variante der ESWT, beispielsweise radiale ESWT im Vergleich zu fokussierter ESWT, wird berücksichtigt.

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

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Schmerz
- körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens
- gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Therapiewirkungen (z. B. Hämatome, Schmerzen während der Therapie)

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

# A2.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnis-

unsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens oder Zusatznutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### A2.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

# A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Eins	Einschlusskriterien				
E1	Patienten mit Fersenschmerz (bei plantarer Fasziitis) (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)				
E2	Prüfintervention: Behandlung mit ESWT (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)				
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit jeglicher Vergleichsintervention (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)				
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert				
E5	randomisierte kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4)				
E6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>				
E7	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation				

a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [89] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind

# A2.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie).

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie

# A2.1.2 Informationsbeschaffung

# **A2.1.2.1** Bibliografische Recherche

Die systematische Recherche nach relevanten Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

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

# A2.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt A2.1.2.9).

# A2.1.2.3 Systematische Übersichten

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

#### A2.1.2.4 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

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

# A2.1.2.5 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht:

• Food and Drug Administration. Website. URL: <a href="http://www.fda.gov">http://www.fda.gov</a>

#### A2.1.2.6 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Unterlagen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

#### A2.1.2.7 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

### A2.1.2.8 Informationen aus Anhörungen

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### A2.1.2.9 Selektion relevanter Studien

# Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5) bewertet. Konferenzabstracts werden in diesem Schritt ausgeschlossen. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

#### A2.1.2.10 Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

#### **A2.2** Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

#### **Datenextraktion**

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

# Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

# A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

# B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als "niedrig" oder "hoch" eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als "niedrig" oder "hoch" eingestuft.

Falls diese Einstufung als "hoch" erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als "hoch" bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als "hoch" führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Für nicht randomisierte vergleichende Studien wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen.

#### **A2.2.1** Informations synthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

# A2.2.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [90].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [91].

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

# A2.2.3 Metaanalysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-

Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Metaanalysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [92,93]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Metaanalyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Metaanalysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [92].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [94]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \ge 0,2$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.2.5) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.2.6).

#### A2.2.4 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)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 (Zusatz-)Nutzen oder (höheren) Schaden vor" getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu differenzieren. 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. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien					
		1		$\geq 2$			
		(mit statistisch signifikantem Effekt)	homogen	heterogen			
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleich gerichtete Effekte <sup>a</sup>			
	Litekt)			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis-	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	ı	
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	1	
sicherheit	gering	_	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	_	_	

a: Gleich gerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.

# A2.2.5 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (Zusatz-)Nutzen attestiert wird.

#### A2.2.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.2.5 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, 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 von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effekt-

modifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Dauer der Erkrankung
- Art der Therapieform (fokussierte oder radiale ESWT, Energieflussdichte, Narkoseform etc.)
- zeitliche Dauer der Therapie (Anzahl und Dauer der Behandlungssitzungen etc.)

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 (Zusatz-)Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

# A2.3 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

#### Spezifizierungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Bei der Bewertung der Endpunkte ist zu beachten, dass durch einen differenziellen Analgetikakonsum in den Gruppen ein Kointerventionsbias auftreten kann. Denn durch die alleinige Einnahme von Analgetika ist das Erreichen von Schmerzfreiheit möglich. Wenn das Vorliegen eines solchen Bias nicht ausgeschlossen werden kann, muss von einer hohen potenziellen Verzerrung ausgegangen werden. Die Ergebnisse aller Endpunkte können dann für einen belastbaren Therapievergleich nicht mehr herangezogen werden. Daher wurden alle eingeschlossenen Studien in folgende 4 Typen eingeteilt:

- 1a: keine Analgetika erlaubt
- 1b: Analgetika nach Behandlung erlaubt und dafür adjustiert oder Konsum nachvollziehbar gering und zwischen den Gruppen vergleichbar
- 2a: Keine Angabe zur Analgetikaeinnahme
- 2b: Analgetika erlaubt, jedoch nicht nachvollziehbar wie viele Patienten diese verwendet haben

Bei Studien des Typs 1b wurde geprüft, ob der Anteil der Patienten, die Analgetika einnahmen weniger als 30 % betrug und der Unterschied der Patienten mit Analgetika-einnahme zwischen den Gruppen nicht größer als 15 Prozentpunkte war. Für die Nutzenbewertung wurden nur Studien des Typs 1a und 1b herangezogen und ihre Ergebnisse, sofern hinsichtlich der Endpunktoperationalisierungen möglich, gemeinsam ausgewertet. Die Studientypen 2a und 2b wurden nicht extrahiert und sind in Kapitel A8 aufgeführt.

Wenn mehrere Auswertungszeitpunkte in einer Studie gegeben waren, wurden ein früher und ein später Zeitpunkt dargestellt. Der frühe Zeitpunkt beinhaltet die Zeitspanne von 6 Wochen bis 6 Monate. Bei mehreren Auswertungszeitpunkten flossen primär die Ergebnisse nach 3 Monaten in die Auswertungen ein. Der späte Zeitpunkt umfasst die Zeitspanne von 6 Monaten bis 5 Jahre. In die Auswertungen flossen primär die Ergebnisse nach 12 Monaten ein.

In der Endpunktkategorie Schmerz wurden die mannigfaltigen Operationalisierungen des Endpunkts Schmerz in 5 Kategorien eingeteilt (Schmerz allgemein, Morgenschmerz, Druckschmerzempfindlichkeit, Schmerz bei Aktivität, Abend-/Ruheschmerz). Für die Nutzenbewertung wurden nur die 3 häufigsten Schmerzoperationalisierungen (Morgenschmerz, Druckschmerzempfindlichkeit und Schmerz allgemein) aus den ausgewerteten Studien extrahiert und Berechnungen und Metaanalysen durchgeführt. Auch die Ableitung der Beleglage erfolgte auf Basis dieser 3 am häufigsten verwendeten Schmerzoperationalisierungen. In der Endpunktkategorie körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens wurde nur eine Operationalisierung pro Studie extrahiert. Wenn mehrere Operationalisierungen in einer Studie verwendet wurden, wurde primär der Roles and Maudsley Score als Bewertungsgrundlage herangezogen.

Wenn Angaben zur Varianz von Effektschätzern fehlten, wurden die fehlenden Daten aus den vorhandenen Angaben berechnet oder zumindest geschätzt. Die Ersetzung fehlender Streuungsmaße erfolgte anhand von Informationen innerhalb (Berechnung anhand des Standardfehlers oder Konfidenzintervalls des Mittelwertes bzw. der Differenz der Behandlungsgruppe(n), des p-Werts des t-Tests, des Interquartilsabstandes [95] oder der Spannweite unter der Annahme einer zugrunde liegenden Normalverteilung der Daten [96]) bzw. außerhalb der Studie. Im zuletzt genannten Fall wurde die fehlende Standardabweichung regelhaft durch den Median der verfügbaren Streuungen in der Kontrollgruppe aus dem Pool der für die Metaanalyse relevanten Studien ersetzt. Die Robustheit der geschätzten Werte wurde geprüft durch einen Vergleich der Metaanalysen unter Verwendung des Medians bzw. des Maximums der geschätzten Standardabweichung. Dabei zeigten sich keine bedeutsamen Unterschiede. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Median dargestellt.

Standen für einen Endpunkt stetige Daten und Responderanalysen zur Verfügung, wurden die Ergebnisse der Responderanalysen den Ergebnissen auf Basis stetiger Daten, zur Aussage der Beleglage, vorgezogen. Subgruppenanalysen wurden ebenfalls vorzugsweise auf Basis der verfügbaren Responderanalysen durchgeführt.

Änderungen der Methoden im Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan Es wurden keine Änderungen vorgenommen.

Spezifizierungen der Methoden im Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht Es wurden keine Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden vorgenommen.

# A3 Details der Ergebnisse

# A3.1 Informationsbeschaffung

# A3.1.1 Primäre Suchquellen

# A3.1.1.1 Bibliografische Recherche

Abbildung 2 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. Die letzte Suche fand am 09.11.2016 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

29.03.2017

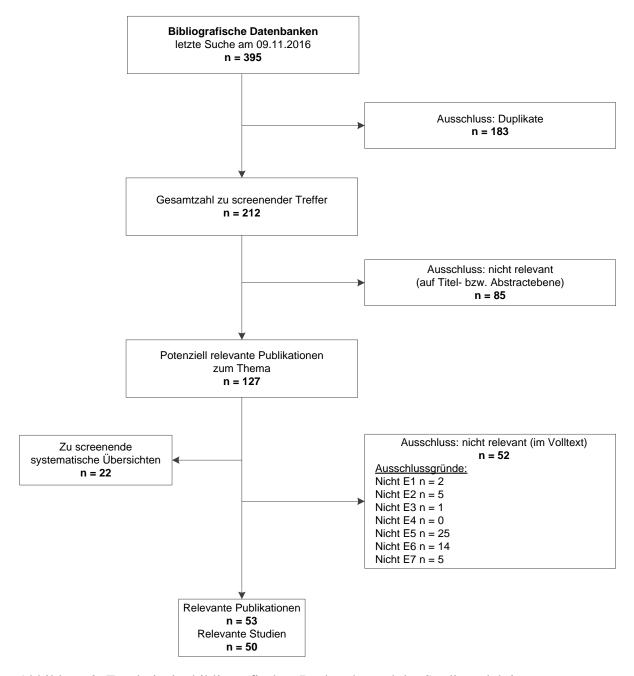


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

# A3.1.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 7):

Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studienregister ID	Studie (Vergleich)	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Irct201306163217n7	Eslamian 2016 (Glukokortikoid- injektionen)	Iranian Registry [97]	nein
NCT02679521	Ibrahim 2010	ClinicalTrials.gov [98]	nein
Irct201108097274n1	Mardani-Kivi 2015 (Glukokortikoid- injektionen)	Iranian Registry [74]	nein
Isrctn03438342	Rompe 2010 (Dehnübungen)	ISRCTN Registry [99]	nein
NCT00155324	Liang 2007 (ESWT)	ClinicalTrials.gov [100]	nein

Für die in Tabelle 8 dargestellten Studien konnte auf Basis der vorhandenen Informationen die Relevanz nicht abschließend geklärt werden. Es wurden Autorenanfragen gestellt (siehe Tabelle 11).

Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz

Studienregister ID <sup>a</sup>	Studie (Vergleich)	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden			
ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen							
Irct2012072910439n1	Sajadieh (Scheinbehandlung)	Iranian Registry [63]	abgeschlossen <sup>b</sup>	nein			
ESWT versus aktive V	ergleichsinterventione	n					
Irct2014030616865n1	Asheghan (Glukokortikoid- injektionen)	Iranian Registry [70]	abgeschlossen <sup>b</sup>	nein			
Irct201203069221n1	Maleki (Glukokortikoid- injektionen)	Iranian Registry [71]	abgeschlossen <sup>b</sup>	nein			
Isrctn51246098	Takimoto (Glukokortikoid- injektionen)	ISRCTN Registry [72]	abgeschlossen	nein			
Irct2016081029296N1	Mokhtarian (Glukokortikoid- injektionen)	Iranian Registry [69]	laufend	nein			
Isrctn11644582	Rompe (Dehnübungen; Dehnübungen + ESWT)	ISRCTN Registry [73]	abgeschlossen	nein			
NCT02668510	Pekari (Injektion mit plättchenreichem Plasma)	ClinicalTrials.gov [68]	laufend	nein			
Nct02934100	Kociuga (Kinesiologie)	ClinicalTrials.gov [66]	laufend	nein			
Irct201610014104n6	Rahbar (trockenem Nadeln)	Iranian Registry [65]	laufend	nein			
Tctr20161004001	Vaseenon (Physiotherapie)	Thai Clinical Trials Registry [67]	laufend	nein			
Tctr20140625001	Boonsin (trockenem Nadeln)	Thai Clinical Trials Registry [64]	laufend	nein			
Vergleiche von ESWT-Varianten							
NCT02608723	Morral (ESWT)	ClinicalTrials.gov [78]	abgeschlossen	nein			
ChiCTR-ICR- 15006857	Yin (ESWT)	Chinese Clinical Trials Registry [75]	laufend	nein			
ChiCTR-IPR- 16008417	Gengyan (ESWT)	Chinese Clinical Trials [77]	laufend	nein			
Actrn12612000260820	Njawaya (ESWT)	ANZCTR [76]	laufend	nein			

Tabelle 8: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz (Fortsetzung)

ISRCTN: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; ANZCTR: Australian New Zealand Clinical Trials Registry

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A9.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 10.11.2016 statt.

## A3.1.2 Weitere Suchquellen

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

## A3.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.2.

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

### A3.1.2.2 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der FDA wurden folgende öffentlich zugänglichen Zulassungsdokumente identifiziert (Tabelle 9):

Tabelle 9: Öffentlich zugängliche Zulassungsdokumente der FDA

Hersteller	Medizinprodukt	Dokumentart [Zitat]	Zulassungs- antragsnummer	Veröffentlichung
EMS Swiss DolorClast	extrakorporales Stoßwellengerät	FDA-Dokument [101,102]	P050004	08.05.2007
Orthospec Orthopedic ESWT	extrakorporales Stoßwellengerät	FDA-Dokument [103,104]	P040026	01.04.2005
HealthTronics OssaTron	extrakorporales Stoßwellengerät	FDA-Dokument [105,106]	P990086	20.07.2000
Dornier Epos Ultra	extrakorporales Stoßwellengerät	FDA-Dokument [107,108]	P000048	15.01.2002
FDA: Food and Drug Administration				

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Eine Studie unklarer Relevanz ist eine Studie, für die keines der in Tabelle 5 genannten Kriterien für den Studieneinschluss (ggf. mit Ausnahme des Vorliegens einer Vollpublikation) verletzt ist, aber auf Basis der vorliegenden Informationen nicht alle Kriterien eindeutig erfüllt sind.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Die Rekrutierung der Patienten ist laut Studienregistereintrag seit ungefähr 2 Jahren abgeschlossen. Die Nachbeobachtungszeit war für 8 bzw. 12 Wochen geplant, sodass angenommen wird, dass die Studie abgeschlossen ist.

Daraus wurden folgende relevante Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechercheschritte gefunden werden konnten (Tabelle 10):

Tabelle 10: In Zulassungsdokumenten identifizierte relevante Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]	
Gerdesmeyer 2008	FDA-Dokumente [101,102]	
Malay 2006	FDA-Dokumente [103,104]	
Ogden 2001	FDA-Dokumente [105,106]	
Theodore 2004	FDA-Dokumente [107,108]	
FDA: Food and Drug Administration		

### A3.1.2.3 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossene Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

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

## A3.1.2.4 Anhörung

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

### A3.1.2.5 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 11). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Orthometrix <sup>a</sup>	<ul> <li>Zugehörigkeit der Studie zum Premarket Approval P040039</li> <li>Verfügbarkeit von Ergebnispublikation und Studienregistereintrag</li> </ul>	nein	entfällt
Alavarez 2003; Lee 2003	Bitte um Ergebnisdarstellung getrennt für randomisierte Gruppen	nein	entfällt
Haupt 2002	<ul> <li>Nachfrage zur Anzahl der Patienten insgesamt, die in die multizentrische, prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studie eingeschlossen wurden</li> </ul>	nein	entfällt
Abt 2002	<ul> <li>genaue Bestandteile der 2. Therapie für die Placebogruppe</li> </ul>	nein	entfällt
Asheghan	<ul><li>Aktueller Stand der Studie</li><li>Verfügbarkeit von Studienergebnissen</li></ul>	nein	entfällt
Maleki	<ul><li>Aktueller Stand der Studie</li><li>Verfügbarkeit von Studienergebnissen</li></ul>	nein	entfällt
Sajadieh	<ul><li>Aktueller Stand der Studie</li><li>Verfügbarkeit von Studienergebnissen</li></ul>	nein	entfällt
Eslamian	<ul><li>Aktueller Stand der Studie</li><li>Verfügbarkeit von Studienergebnissen</li></ul>	nein	entfällt
Boonsin	<ul><li>Aktueller Stand der Studie</li><li>Verfügbarkeit von Studienergebnissen</li></ul>	nein	entfällt
Yin	<ul><li>Akteller Stand der Studie</li><li>Verfügbarkeit von Studienergebnissen</li></ul>	nein	entfällt
Rompe / Furia	<ul> <li>Aktueller Stand der Studie</li> <li>Verfügbarkeit von Studienergebnissen</li> <li>Verfügbarkeit des Studienberichts</li> <li>Die zuletzt erschienene Publikation [109]beinhaltet einen 2-armigen Vergleich. Laut Studienregistereintrag wurde ein 3-armiger Vergleich durchgeführt. Stand nach der Planung Ergebnisse des 3. Vergleichs zu veröffentlichen</li> </ul>	nein	entfällt
Takimoto	<ul><li>Aktueller Stand der Studie</li><li>Verfügbarkeit von Studienergebnissen</li></ul>	nein	entfällt
Njawaya	<ul><li>Aktueller Stand der Studie</li><li>Verfügbarkeit von Studienergebnissen</li></ul>	nein	entfällt

Tabelle 11: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Grecco 2013  Sind in der Publikation Greve 2009 die Zwischenergebnisse veröffentlicht und in der Publikation Grecco 2013 die finalen Ergebnisse?  Wie begründen sich die unterschiedlichen Patientenzahlen in beiden Publikationen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten?  In der ersten Publikation mit den Interimsergebnissen nach 3 Monaten wurden noch nicht alle Patienten nachbeobachtet.	Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
	Grecco 2013	<ul> <li>Zwischenergebnisse veröffentlicht und in der Publikation Grecco 2013 die finalen Ergebnisse?</li> <li>Wie begründen sich die unterschiedlichen Patientenzahlen in beiden Publikationen</li> </ul>	ja	beziehen sich auf die gleichen Patienten in einer Studie. Der Unterschied ist der Follow-up-Zeitraum.  In der ersten Publikation mit den Interimsergebnissen nach 3 Monaten wurden noch nicht alle Patienten

a: Das Premarket Approval wurde 2005 damals von der Firma Orthometrix eingereicht. Es ist unklar, ob diese Firma noch existiert.

## A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 50 relevante Studien (61 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 12). Die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A6.1. Zur Beantwortung der Fragestellung wurden 29 Studien (38 Dokumente) ausgewertet. Daten aus einer Studie waren nicht verwertbar, weil der Unterschied der Anteile nicht ausgewerteter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 % war (Hawamdeh 2016). Weitere 20 Studien wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da hier die Analgetikaeinnahme weder einheitlich vorgegeben noch erfasst und in die Auswertung einbezogen wurde (Kointerventionsbias, siehe Abschnitt A2.3). Diese Studien sind in Kapitel A8 beschrieben.

Tabelle 12: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie Verfügbare Dokumente						
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern	FDA- Zulassungsunterlagen (öffentlich zugänglich)			
zur Nutzenbewertung l	zur Nutzenbewertung herangezogen (Ausmaß von Kointerventionen gering und vergleichbar)					
	Studi	en Typ 1a				
ESWT vs. nicht aktive	Vergleichsinterventionen					
Abt 2002	ja [31]	nein	nein			
Cosentino 2001	ja [32]	nein	nein			
Hawamdeh 2016 <sup>a</sup>	ja [30]	nein	nein			
Ibrahim 2010	ja [37,38] <sup>b</sup>	nein	nein			
Marks 2008	ja [110]	nein	nein			
Rompe 1996 I	ja [43]	nein	nein			
Rompe 2003	ja [44]	nein	nein			
Saxena 2012	ja [46]	nein	nein			
Speed 2003	ja [45]	nein	nein			
ESWT vs. aktive Vergl	eichsinterventionen					
Radwan 2012	ja [47]	nein	nein			
Konjen 2015	ja [48]	nein	nein			
Mardani-Kivi 2015	ja [49]	nein	nein			
Porter 2005	ja [50]	nein	nein			
Yucel 2010	ja [51]	nein	nein			
Vergleiche von ESWT-	Varianten					
Dorotka 2006	ja [61]	nein	nein			
Krischek 1998	ja [58]	nein	nein			
Lee 2013	ja [62]	nein	nein			
Rompe 1996 II	ja [59]	nein	nein			
Labek 2005	ja [57]	nein	nein			
	Studi	en Typ 1b				
ESWT vs. nicht aktive Vergleichsinterventionen						
Gerdesmeyer 2008	ja [33]	nein	ja [101,102]			
Gollwitzer 2007	ja [34]	nein	nein			
Gollwitzer 2015	ja [35]	nein	nein			
Haake 2003	ja [36]	nein	nein			
Malay 2006	ja [39]	nein	ja [103,104]			
Ogden 2001	ja [41]	nein	ja [105,106]			
Ogden 2004	ja [42]	nein	nein			

Tabelle 12: Studienpool der Nutzenbewertung (Fortsetzung)

Studie	Verfügbare Dokumente				
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern	FDA- Zulassungsunterlagen (öffentlich zugänglich)		
ESWT vs. aktive Vergl	eichsinterventionen				
Grecco 2013	ja [52,53]	nein	nein		
Hammer 2003	ja [55,56]	nein	nein		
Rompe 2010	ja [54]	nein	nein		
Vergleiche von ESWT-	Varianten				
Rompe 2002	ja [60]	nein	nein		
nicht zur Nutzenbewer	tung herangezogen (Einflu	ss von Kointerventionen i	nicht nachvollziehbar)		
	Studi	en Typ 2a			
Buch 2002	ja [111]	nein	nein		
Chow 2007	ja [112]	nein	nein		
Lizis 2015	ja [83]	nein	nein		
Lohrer 2010	ja [113]	nein	nein		
Marks 2013	ja [110]	nein	nein		
Mehra 2003	ja [114]	nein	nein		
Moghtaderi 2014	ja [115]	nein	nein		
Saber 2012	ja [116]	nein	nein		
Sorrentino 2008	ja [85]	nein	nein		
Theodore 2004	ja [117]	nein	ja [107,108]		
Tornese 2008	ja [118]	nein	nein		
Yan 2014	ja [119]	nein	nein		
	Studi	en Typ 2b			
Buchbinder 2002	ja [120]	nein	nein		
Chew 2013	ja [121]	nein	nein		
Eslamian 2016	ja [84]	nein	nein		
Kudo 2006	ja [122]	nein	nein		
Krukowska 2015	ja [86]	nein	nein		
Liang 2007	ja [123]	nein	nein		
Rompe 2005	ja [25]	nein	nein		
Vahdatpour 2012	ja [124]	nein	nein		
FDA: Food and Drug Ac	lministration		•		

а т

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Daten aus der Studie Hawamdeh 2016 waren nicht verwertbar, weil der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 % war.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Die Ergebnisse der 2. Publikation (Ibrahim 2016) wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil es den Patienten nach 6 Monaten erlaubt war, Analgetika einzunehmen. Anhand der Publikation kann nicht nachvollzogen werden, wie viele Patienten je Behandlungsgruppe Analgetika eingenommen haben.

#### A3.1.4 Studien unklarer Relevanz

## ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen

Es wurde keine laufende Studie identifiziert. 1 Studie, in der die ESWT mit einer Scheinbehandlung verglichen wurde, ist abgeschlossen [63]. Für diese Studie liegt keine Vollpublikation vor. Eine Autorenanfrage blieb unbeantwortet.

## ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen

Insgesamt laufen 6 Studien, die die ESWT mit einer aktiven Vergleichsintervention vergleichen.

In 2 Studien wird die ESWT mit Dry Needling (trockenem Nadeln) verglichen [64,65]. 2 weitere Studien untersuchen den Unterschied zwischen ESWT und Kinesiologie [66] und zwischen ESWT und Physiotherapie [66][67]. In einer weiteren Studie wird die ESWT mit Injektionen mit "plättchenreichem Plasma" (Methode nicht weiter beschrieben) verglichen [68].

Für den Vergleich ESWT mit Glukokortikoidinjektionen läuft 1 Studie [69] und weitere 3 Studien sind abgeschlossen [70-72]. Für den Vergleich ESWT versus Dehnübungen ist eine Studie abgeschlossen [73]. Für keine der abgeschlossenen Studien liegen Vollpublikationen vor. Autorenanfragen blieben unbeantwortet.

### Vergleiche von ESWT-Varianten

Zurzeit laufen 3 Studien, in denen Varianten der ESWT verglichen werden [75-77]. Autorenanfragen blieben unbeantwortet. Eine weitere Studie in der ESWT-Varianten miteinander verglichen werden, ist abgeschlossen [78]. Für diese abgeschlossene Studie liegt keine Vollpublikation vor.

### A3.2 ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen

In den folgenden 5 Tabellen werden die eingeschlossenen und ausgewerteten Studien für den Vergleich ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen dargestellt. Darin erfolgt eine Beschreibung der Charakteristika der Studien, der Ein- und Ausschlusskriterien, der Charakteristika der angewendeten Interventionen und der in den Studien untersuchten Populationen. Darüber hinaus sind die Parameter der angewendeten ESWT dargestellt.

# A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 13: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Nachbeobach- tungs- / Auswer- tungszeitpunkte <sup>a</sup>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte <sup>b</sup>
Studien Ty	vp 1a				
Abt 2002	RCT 2-armig mono- zentrisch	36	19, 32 und 48 Wochen nach der ersten Behandlung	Deutschland; 06/1999–08/2000	Schmerz, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens <sup>c</sup>
Cosentino 2001	RCT 2-armig mono- zentrisch	60	direkt und 1 und 3 Monate nach der Behandlung	Italien; k. A.	Schmerz, unerwünschte Therapiewirkungen <sup>c</sup>
Ibrahim 2010	RCT 2-armig mono- zentrisch	50	4, 12 und 24 Wochen nach der Behandlung	USA; 10/2007– 11/2008 <sup>d</sup>	Schmerz, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Therapiewirkungen <sup>c</sup>
Marks 2008	RCT 2-armig mono- zentrisch	25	6 Monate nach der Behandlung	Polen; k. A.	Schmerz, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens <sup>c</sup>
Rompe 1996 I	RCT 2-armig mono- zentrisch	36	3, 6, 12 und 24 Wochen nach der Behandlung <sup>e</sup>	Deutschland; k. A.	Schmerz, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens <sup>c</sup>
Rompe 2003	RCT 2-armig mono- zentrisch	45	6 und 12 Monate nach der Behandlung	Deutschland; k. A.	primär: Schmerz sekundär: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Therapiewirkungen
Speed 2003	RCT 2-armig mono- zentrisch	88	1 und 3 Monate nach der Behandlung	Großbritannien; k. A.	primär: Schmerz sekundär: unerwünschte Therapiewirkungen

Tabelle 13: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Nachbeobach- tungs- / Auswer- tungszeitpunkte <sup>f</sup>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte <sup>b</sup>
Saxena 2012	RCT 2-armig <sup>g</sup> mono- zentrisch	25	12 Monate nach der Behandlung	USA; 05/2006– 12/2008 <sup>d</sup>	Schmerz, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Therapiewirkungen <sup>c</sup>
Studien Ty	p 1b				
Gerdes- meyer 2008	RCT 2-armig multi- zentrisch	252 <sup>h</sup>	12 Wochen 12 Monate <sup>i</sup>	USA (3 Zentren) und Europa (5 Zentren); k. A.	primär: Schmerz sekundär: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schmerz, unerwünschte Therapiewirkungen
Gollwitzer 2007	RCT 2-armig mono- zentrisch	40	6, 12 Wochen	Deutschland; k. A.	primär: Schmerz sekundär: Schmerzen körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Therapiewirkungen
Gollwitzer 2015	RCT 2-armig multi- zentrisch	250	12 Wochen (Follow-up 1) 12 Monate (Follow-up 2) <sup>j</sup>	USA (5 Zentren); k. A.	primär: Schmerz, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens sekundär: Schmerz, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Therapiewirkungen

29.03.2017

Tabelle 13: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Nachbeobach- tungs- / Auswer- tungszeitpunkte <sup>k</sup>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte <sup>b</sup>
Haake 2003	RCT 2-armig multi- zentrisch	272	6 Wochen 12 Wochen 12 Monate	Deutschland (10 Zentren); 03/1999–02/2001	primär: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens sekundär: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens Schmerz unerwünschte Therapiewirkungen
Malay 2006	RCT 2-armig multi- zentrisch	172	1 Monat 2 Monate 3 Monate 6 Monate 12 Monate	USA (k. A.); 10/2003–12/2004	primär: Schmerz sekundär: Schmerz, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Therapiewirkungen
Ogden 2001	RCT 2-armig multi- zentrisch	260	4 Wochen 8 Wochen 12 Wochen 6 Monate <sup>1</sup> 9 Monate <sup>1</sup> 12 Monate <sup>1</sup>	USA (7 Zentren); k. A.	Schmerz körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, Verbrauch von schmerzlindernden Arzneimitteln, unerwünschte Therapiewirkungen <sup>c</sup>
Ogden 2004	RCT 2-armig multi- zentrisch	293 <sup>m</sup>	48 Stunden 1 Monat 2 Monate 3 Monate 6 Monate 9 Monate 12 Monate	USA; 1996–2003	primär: Schmerz körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Therapiewirkungen <sup>c</sup>

\_

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Nachbeobachtungszeitpunkte sind vollständig aufgeführt. In der Nutzenbewertung wurde der Fokus auf die Ergebnisse eines früheren und eines späteren Auswertungszeitpunkts gelegt, zu denen Daten berichtet und ausgewertet wurden.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu für diese Nutzenbewertung verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> In der Publikation wird nicht zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden, sodass hier lediglich die für den Bericht relevanten Endpunkte genannt werden.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Rekrutierungszeitraum angegeben

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Therapiewechsel der gesamten Kontrollgruppe nach 6 Wochen zur Behandlung mit ESWT

f Die Nachbeobachtungszeitpunkte sind vollständig aufgeführt. In der Nutzenbewertung wurde der Fokus auf die Ergebnisse eines früheren und eines späteren Auswertungszeitpunkts gelegt, zu denen Daten berichtet und ausgewertet wurden.

<sup>&</sup>lt;sup>g</sup> Ein dritter Behandlungsarm (Behandlung mit endoskopischer Plantarfasziotomie) wurde nicht randomisiert zugeteilt und für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht berücksichtigt.

<sup>&</sup>lt;sup>h</sup> Es wurden 252 Patienten randomisiert. 1 Patient erhielt aufgrund einer Spontanremission keine Therapie.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Nur Patienten, die zum Zeitpunkt des ersten Follow-ups ein ausreichendes, klinisch relevantes Therapieansprechen aufwiesen, setzten die zweite Follow-up-Phase fort, die 12 Monate nach der letzten Anwendung endete.

<sup>&</sup>lt;sup>j</sup> Ausschließlich Patienten, die vordefinierte Kriterien für einen Behandlungserfolg zum Zeitpunkt des ersten Follow-ups erfüllten, wurden bis zum zweiten Follow-up nach 12 Monaten nach der letzten Anwendung weiter beobachtet. Die Daten nach 12 Monaten konnten für die Nutzenbewertung nicht verwendet werden.

<sup>&</sup>lt;sup>k</sup> Die Nachbeobachtungszeitpunkte sind vollständig aufgeführt. In der Nutzenbewertung wurde der Fokus auf die Ergebnisse eines früheren und eines späteren Auswertungszeitpunkts gelegt, zu denen Daten berichtet und ausgewertet wurden.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Ausschließlich Patienten, die vordefinierte Kriterien für einen Behandlungserfolg zum Zeitpunkt des Followups nach 12 Wochen erfüllten, setzten die zweite Follow-up-Phase fort, die 12 Monate nach der letzten Anwendung endete. Die Daten nach 12 Monaten konnten für die Nutzenbewertung nicht verwendet werden. <sup>m</sup> Eingeschlossen wurden insgesamt 364 Patienten. 20 Patienten erhielten in Phase 1, weitere 51 Patienten in Phase 2 wissentlich eine ESWT. Diese Patienten wurden nicht randomisiert und ihre Ergebnisse entsprechend nicht berücksichtigt.

29.03.2017

Tabelle 14: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien

Studie (Vergleich)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Studien des Ty	rps 1a	
Abt 2002 (Scheinbehandlung)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis</li> <li>radiologisch nachgewiesener plantarer Fersensporn</li> <li>keine klinische Besserung unter herkömmlicher konservativer Therapie (&gt; 5 Monate)</li> <li>kortisoninjektionsfreies Intervall vor der ESWT von 4 Wochen</li> <li>keine vorausgegangene ESWT am Bewegungsapparat</li> </ul>	<ul> <li>Gerinnungsstörungen, lokale und generalisierte entzündliche Erkrankungen, Tumorleiden, Tarsaltunnelsyndrom, lokale pathologische, neurologische und vaskuläre Befunde</li> <li>Voroperationen an den Füßen</li> <li>Herzschrittmacher</li> </ul>
Cosentino 2001 (Scheinbe- handlung)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis über einem radiologisch nachgewiesenen Fersensporn</li> <li>erfolglose konservative Therapie (Einlagen, Injektion von Lokalanästhetika und Kortikosteroiden, Schmerzmittel und NSARs innerhalb von 6 Monaten vor der Überweisung)</li> </ul>	<ul> <li>rheumatoide Arthritis, Spondylarthritiden, kristallinduzierte Arthopathien</li> <li>neurologische Anomalien, Nerve Entrapment Syndrome,</li> <li>Tumorerkrankungen, Infektionen, Hautulzera, Bursitis</li> </ul>
Ibrahim 2010 (Scheinbehandlung)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis</li> <li>erfolglose konservative Therapieansätze länger als 6 Monate (einschließlich ≥ 2 Kortikosteroidinjektionen und 12 Physiotherapieeinheiten)</li> <li>therapiefreie Periode von ≥ 4 Wochen vor Rekrutierung in die Studie</li> </ul>	<ul> <li>bilaterale plantare Fasziitis</li> <li>Funktionsstörung im Knie oder Fußknöchel (zum Beispiel Instabilität), Arthrose oder Arthritis im Fuß</li> <li>Infektionen oder Tumoren in den unteren Extremitäten</li> <li>neurologische Anomalien, Nerve Entrapment Syndrome (zum Beispiel Tarsaltunnelsyndrom)</li> <li>vaskuläre Anomalien (zum Beispiel schwere Varikositis, chronische Ischämie)</li> <li>hämorrhagische Erkrankung, Diabetes</li> <li>vorherige chirurgische Behandlung eines Fersensporns, aktive Antikoagulationstherapie</li> </ul>
Marks 2008 (Scheinbehandlung)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis</li> <li>erfolglose konservative Therapie</li> </ul>	<ul> <li>lokale Entzündung oder Infektion, lokale Arthritis, neurologische Erkrankung</li> <li>Tumor</li> <li>Herzschrittmacher</li> <li>Antikoagulationstherapie</li> </ul>

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 14: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie (Vergleich)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Rompe 1996 I (Scheinbe- handlung)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis (Schmerzen seit mehr als 12 Monaten) und radiologisch nachgewiesenem Fersensporn</li> <li>erfolglose konservative oder operative Behandlung innerhalb von 6 Monaten</li> </ul>	<ul> <li>Funktionsstörung im Knie oder Fußknöchel, lokale Arthritis, generalisierte Polyarthritis, rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, Reiter-Syndrom, neurologische Anomalien, Nerve Entrapment Syndrome</li> <li>Infektionen oder Tumoren</li> </ul>
Rompe 2003 (Scheinbehandlung)	<ul> <li>Sportler (Läufer von ≥ 30 Meilen pro Woche) mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis (Schmerzen über 12 Monate)</li> <li>mindestens 3 hinsichtlich der Schmerzlinderung erfolglose nicht operative Therapieansätze von mehr als 6 Monaten:         <ul> <li>≥ 2 Physiotherapieeinheiten</li> <li>Einlagen</li> <li>mindestens 1 medikamentöser Behandlungsansatz</li> </ul> </li> </ul>	<ul> <li>Funktionsstörung im Knie oder Fußknöchel, lokale Arthritis, generalisierte Polyarthritis, rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, Reiter-Syndrom, neurologische Anomalien, Nerve Entrapment Syndrome</li> <li>vorherige Plantarfaszienoperation</li> <li>Infektionen oder Tumoren</li> <li>vorherige spontane oder steroidinduzierte Plantarfaszienruptur, bilateraler Fersenschmerz</li> <li>systemische Antikoagulationstherapie, NSADs zur Behandlung chronischer Erkrankungen</li> </ul>
Speed 2003 (Scheinbehandlung)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis (Schmerzen seit mehr als 3 Monaten)</li> </ul>	<ul> <li>weitere Fuß- oder Fußknöchelpathologie, Arthritis, diffuse Fersen-Pad-Druckempfindlichkeit</li> <li>lokale dermatologische Probleme, generalisierte Polyarthritis, neurologische Anomalien</li> <li>Antikoagulationstherapie</li> <li>vorherige Behandlung des betroffenen Fußes innerhalb von 6 Wochen</li> <li>Diabetes, Bindegewebs- oder Infektionserkrankung, Vaskulitis oder Krebserkrankung</li> </ul>

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 14: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie (Vergleich)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Saxena 2012 (Scheinbe- handlung)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis (seit ≥ 6 Monaten)</li> <li>mindestens 3 vorherige erfolglose Therapieansätze:</li> <li>Dehnübungen, Kühltherapie</li> <li>Einlagen</li> <li>Nachtschienen</li> <li>Physiotherapie</li> <li>Kortikosteroidinjektion und / oder NSAIDs</li> <li>sportlich aktiv</li> </ul>	<ul> <li>Kortikosteroidinjektionen innerhalb der letzten 6 Wochen oder Steroid- oder NSAR-Behandlung</li> <li>Wechsel der Schuhausstattung, Einlagen oder des Aktivitätslevels während der Behandlungsperiode (nicht der Studienperiode)</li> <li>entzündliche Arthropathien</li> <li>Nervenwurzelerkrankung</li> </ul>

29.03.2017

Tabelle 14: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie (Vergleich)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Studien des Ty	rps 1b	
Gerdesmeyer 2008 (Scheinbe- handlung)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis</li> <li>erfolglose konservative Therapie (≥ 6 Monate)</li> <li>Schmerzlevel zu Baseline ≥ 5 (VAS [0–10])</li> <li>Roles and Maudsley Score von 3 oder 4</li> <li>Mindestabstand zu vorangegangenen Behandlungen:         <ul> <li>6 Wochen seit Kortikosteroidinjektion</li> <li>4 Wochen seit Lokalanästhesie, Iontophorese, Ultraschall oder Elektromyostimulation</li> <li>1 Woche seit Einnahme von nicht steroidalem Antiphlogistikum</li> <li>2 Tage seit Schmerzmitteleinnahme</li> <li>2 Tage seit Anwendung von Hitze, Eis, Massage, Stretching oder dem Wechsel von Nachtschienen und Einlagen</li> </ul> </li> </ul>	<ul> <li>Vorhandensein eines Sehnenrisses oder neurologischer oder vaskulärer Insuffizienzen an der schmerzenden Ferse</li> <li>Vorhandensein einer Entzündung des oberen oder unteren Sprunggelenks</li> <li>rheumatische oder metabolische Vorerkrankungen sowie vorangegangene Kollagenose</li> <li>Vorhandensein eines Morbus Paget oder einer Atrophie des Fersenfettpolsters</li> <li>Vorhandensein einer Osteomyelitis (akut, subakut oder chronisch)</li> <li>vorangegangener Fersenbeinbruch</li> <li>Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden</li> <li>Vorhandensein einer Gerinnungsstörung und /oder Therapie mit Phenprocoumon, Acetylsalicylsäure oder Warfarin</li> <li>beidseitiger Fersenschmerz</li> <li>vorangegangene Operation der schmerzenden Ferse</li> <li>erfolglose vorangegangene Behandlung mit einem ähnlichen Stoßwellengerät</li> <li>vorangegangene Allergie oder Hypersensitivität gegenüber Bupivacain oder lokalanästhetischen Sprays</li> <li>(kürzlich) vorangegangene Infektion des Behandlungsareals</li> <li>vorangegangene periphere Neuropathie wie Nervenenge und Tarsaltunnelsyndrom</li> </ul>

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 14: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
(Vergleich)		
Gollwitzer 2007 (Scheinbe- handlung)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis</li> <li>erfolglose konservative Therapie (≥ 6 Monate)</li> <li>Schmerzlevel zu Baseline ≥ 5 (VAS [0–10])</li> <li>Roles and Maudsley Score von 3 oder 4</li> <li>Mindestabstand zu vorangegangenen Behandlungen:         <ul> <li>6 Wochen seit Kortikosteroidinjektion</li> <li>4 Wochen seit Lokalanästhesie, Iontophorese, Ultraschall oder Elektrotherapie</li> <li>1 Woche seit Einnahme von nicht steroidalem Antiphlogistikum</li> <li>2 Tage seit Anwendung von Hitze, Eis, Massage, Stretching (aktive oder passive Nachtschiene) und / oder dem Wechsel von Einlagen</li> </ul> </li> </ul>	<ul> <li>rheumatische oder andere systemische entzündliche Erkrankungen</li> <li>entzündliche Beschwerden des oberen und / oder unteren Sprunggelenks</li> <li>Sehnenrisse im Behandlungsareal</li> <li>neurologische oder vaskuläre Insuffizienzen</li> <li>Nerve Entrapment Syndrome</li> <li>Morbus Paget</li> <li>Atrophie des Fersenfettpolsters</li> <li>Osteomyelitis, aktive Infektion oder chronische Infektion im Behandlungsareal</li> <li>vorhergehender Fersenbeinbruch</li> <li>systemische Langzeitbehandlung mit Kortikosteroiden</li> <li>schwere kardiale oder Atemwegserkrankungen</li> <li>Gerinnungsstörungen oder Antikoagulation</li> <li>vorangegangene Operation für Fersenschmerz</li> <li>erfolglose vorangegangene ESWT</li> <li>beidseitiger Fersenschmerz</li> </ul>
Gollwitzer 2015 (Scheinbe- handlung)	■ identisch mit Gerdesmeyer 2008	■ identisch mit Gerdesmeyer 2008

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 14: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie (Vergleich)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Haake 2003 (Scheinbe- handlung)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis</li> <li>radiologisch nachgewiesener Fersensporn</li> <li>6-monatige konservative Behandlung (bestehend aus mindestens 2 lokalen Injektionen, 6 Sitzungen mit physikalischer Therapie sowie maßangefertigter Orthese)</li> <li>mindestens 4 behandlungsfreie Wochen vor der Einweisung</li> </ul>	<ul> <li>beidseitige plantare Fasziitis</li> <li>Fehlfunktion des Fußes oder Knöchels (z. B. Instabilität)</li> <li>Arthrose oder Arthritis des Fußes</li> <li>rheumatoide Arthritis, generalisierte Polyarthritis oder seronegative Arthropathie</li> <li>neurologische Fehlbildungen, Nerveneinklemmung (z. B. Tarsaltunnelsyndrom)</li> <li>Fehlbildungen der Gefäße (z. B. starke Krampfadern, chronische Ischämien)</li> <li>operative Behandlung des Fersensporns</li> </ul>
Malay 2006 (Scheinbehandlung)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis</li> <li>bestehende Symptome ≥ 6 Monate</li> <li>mindestens 4-monatige Behandlung durch einen zugelassenen Arzt</li> <li>Schmerzlevel ≥ 5 (gemessen mit VAS [0–10])</li> <li>mindestens 2 fehlgeschlagene pharmakologische (analgetische, entzündungshemmende oder sonstige) sowie 2 fehlgeschlagene nicht pharmakologische Therapien zur Schmerzlinderung</li> <li>Bereitschaft, auf die erwähnten Therapien für die folgenden Zeiträume vor Behandlungsbeginn zu verzichten:         <ul> <li>lokale Kortikosteroide: 6 Wochen</li> <li>nicht steroidale Antiphlogistika, Analgetika: 48 Stunden</li> <li>physikalische Therapie: 2 Wochen</li> </ul> </li> <li>Bereitschaft, mindestens 48 Stunden vor jeder Follow-up-Visite auf nicht steroidale Antiphlogistika oder Analgetika zu verzichten</li> </ul>	<ul> <li>vorheriger operativer Eingriff aufgrund plantarer Fasziitis oder eines Fersensporns</li> <li>Schmerzen aufgrund von Neuropathien, Tumoren oder Infektionen</li> <li>Risse in der Plantaraponeurose, beidseitige plantare Fasziitis, Infektion oder Tumor im zu behandelnden Bereich</li> </ul>

29.03.2017

Tabelle 14: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

(Vergleich)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Ogden 2001 (Scheinbe- nandlung)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis (Schmerzen seit ≥ 6 Monaten)</li> <li>mindestens 3 fehlgeschlagene konservative Behandlungen, bestehend aus mindestens 2 Durchgängen physikalischer Therapie, dem Gebrauch von Einlagen und mindestens 1 Durchgang pharmakologischer Behandlung. Bei vorausgegangener Kortisoninjektion ESWT-Behandlung erst durchführbar bei Vorliegen folgender Kriterien:</li> <li>Kortisoninjektion ≥ 4 Wochen zurückliegend</li> <li>Schmerzlevel ≥ 5 (VAS [0-10])</li> </ul>	<ul> <li>vorheriger operativer Eingriff an der Plantaraponeurose</li> <li>weitere Pathophysiologien wie seronegative Gelenkerkrankungen, Osteomyelitis, kürzliche Verletzungen oder dokumentierte Fuß- und Knöchelbrüche</li> <li>vorangegangene spontane oder durch Steroide ausgelöste Ruptur der Plantaraponeurose</li> </ul>
Ogden 2004 (Scheinbe- nandlung)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis</li> <li>mindestens 3 fehlgeschlagene konservative Behandlungen, mindestens bestehend aus 2 physikalischen Therapien, dem Gebrauch von Einlagen und mindestens 1 pharmakologischen Behandlung. Bei vorausgegangener Kortikosteroidinjektion: ESWT-Behandlung erst nach ≥ 4 Wochen durchführbar</li> <li>Schmerzlevel ≥ 5 (VAS [0-10])</li> </ul>	<ul> <li>vorangegangene, durch Kortisoninjektion ausgelöste Ruptur der Plantaraponeurose</li> <li>Fersenschmerzen am anderen Fuß, der nicht für die Behandlung im Rahmen der Studie vorgesehen ist, mit Level &gt; 4 (gemessen mit VAS [0-10])</li> <li>vorheriger operativer Eingriff am betroffenen Bein, insbesondere offene oder endoskopische Loslösung der Plantaraponeurose, oder im Rahmen der Behandlung eines Tarsaltunnelsyndroms</li> </ul>

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 15: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w/m], %	Symptomdauer [Monate], MW (SD)	Vorhandensein Fersensporn in %	Therapieabbrecher, n (%)	Therapiewechsler, n (%)
				Studien Typ 1	a		
Abt 2002							
ESWT	k. A <sup>a</sup>	56,5 (k. A.)	64,7 <sup>b</sup> / 35,3 <sup>b</sup>	k. A. <sup>c</sup>	100 <sup>d</sup>	k. A. <sup>e</sup>	0 (0)
Scheinbe- handlung	k. A. <sup>a</sup>	57,4 (k. A.)	$60,0^{b} / 40,0^{b}$	k. A. <sup>c</sup>	100 <sup>d</sup>	k. A. <sup>e</sup>	0 (0) <sup>f</sup>
Cosentino 20	001						
ESWT	30	k. A. <sup>g</sup>	60,0 <sup>b</sup> / 40,0 <sup>b</sup>	8,6 (k. A.)	100 <sup>d</sup>	k. A.	k. A.
Scheinbe- handlung	30	k. A. <sup>g</sup>	83,3 <sup>b</sup> / 16,7 <sup>b</sup>	8,2 (k. A.)	100 <sup>d</sup>	k. A.	k. A.
Ibrahim 201	.0						
ESWT	25	56,6 (2,71) <sup>h</sup>	$72,0^{b} / 28,0^{b}$	k. A.	k. A. <sup>i</sup>	0 (0)	0 (0)
Scheinbe- handlung	25	49,1 (2,55) <sup>h</sup>	$56,0^{b} / 44,0^{b}$	k. A.	k. A. <sup>i</sup>	0 (0)	0 (0)
Marks 2008							
ESWT	16	51,9 (11,9)	56,3 <sup>b</sup> / 43,8 <sup>b</sup>	35,6 <sup>j</sup> (43,2) <sup>j</sup>	k. A.	0 (0)	0 (0)
Scheinbe- handlung	9	51,7 (14,3)	55,6 <sup>b</sup> / 44,4 <sup>b</sup>	21,0j (16,4) <sup>j</sup>	k. A.	0 (0)	0 (0)
<b>Rompe 1996</b>	ī						
ESWT	k. A. <sup>k</sup>	47 (k. A.)	33,3 <sup>b</sup> / 66,7 <sup>b</sup>	16 <sup>l</sup> (k. A.)	100 <sup>d</sup>	k. A. <sup>m</sup>	0
Scheinbe- handlung	k. A. <sup>k</sup>	51 (k. A.)	$40,0^{b} / 60,0^{b}$	22 <sup>l</sup> (k. A.)	100 <sup>d</sup>	k. A. <sup>m</sup>	15 <sup>n</sup>
Rompe 2003	}						
ESWT	22	43 (k. A.)	45,5 <sup>b</sup> / 54,5 <sup>b</sup>	20 (k. A.)	k. A.	6° (27,3) <sup>b</sup>	0 (0)
Scheinbe- handlung	23	40 (k. A.)	$56,5^{b} / 43,4^{b}$	18 (k. A.)	k. A.	4° (17,4) <sup>b</sup>	0 (0)

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 15: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w/m], %	Symptomdauer [Monate], MW (SD)	Vorhandensein Fersensporn in %	Therapieabbrecher, n (%)	Therapiewechsler, n (%)
Speed 2003							
ESWT	46	51,7 (k. A)	56,5 <sup>b</sup> / 43,5 <sup>b</sup>	16,7 (k. A.)	k. A.	4 (8,70) <sup>b</sup>	0 (0)
Scheinbe- handlung	42	52,5 (k. A.)	$59,5^{b} / 40,5^{b}$	13,5 (k. A.)	k. A.	8 (19,05) <sup>b</sup>	0 (0)
Saxena 2012	2						
ESWT	11	47,9 (12,6)	$36,4^{b}/63,6^{b}$	k. A.	k. A.	k. A.	$0_{\rm b}$
Scheinbe- handlung	14	47,6 (9,9)	$42,9^{b} / 57,1^{b}$	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
				Studien Typ 1			
Gerdesmeye	er 2008						
ESWT	129 <sup>q</sup>	52,4 (12,0)	69,6 / 30,4	25,6 (26,1)	k. A.	10 (7,8) <sup>r</sup>	0
Scheinbe- handlung	122 <sup>q</sup>	52,0 (10,5)	66,9 / 33,1	24,9 (25,3)	k. A.	5 (4,1) <sup>s</sup>	0
Gollwitzer 2	2007						
ESWT	20	53,9 (12,5)	45 / 55	11,3 (7,4)	k. A.	1 (5,0) <sup>t</sup>	k. A.
Scheinbe- handlung	20	58,9 (10,9)	80 / 20	12,1 (8,0)	k. A.	0 (0)	k. A.
ESWT	20	53,9 (12,5)	45 / 55	11,3 (7,4)	k. A.	1 (5,0) <sup>u</sup>	k. A.
Gollwitzer 2	2015						
ESWT	126 <sup>v</sup>	50,0 (11,2)	68 / 32	6–12 Monate: 32,0 % > 12–24 Monate: 30,4 % > 24 Monate: 37,6 %	k. A.	2 (1,6) <sup>w</sup>	k. A.
Scheinbe- handlung	124 <sup>v</sup>	47,4 (10,6)	72,7 / 27,3	6–12 Monate: 30,6 % > 12–24 Monate: 30,6 % > 24 Monate: 38,8 %	k. A.	4 (3,2) <sup>x</sup>	k. A.

29.03.2017

Tabelle 15: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w/m], %	Symptomdauer [Monate], MW (SD)	Vorhandensein Fersensporn in %	Therapieabbrecher, n (%)	Therapiewechsler, n (%)
Haake 2003							
ESWT	135	53,1 (10,8)	73 / 27	13 <sup>y</sup>	100	3(2) <sup>b</sup>	1 (1) <sup>b</sup>
Scheinbe- handlung	137	52,9 (10,8)	78 / 22	13 <sup>y</sup>	100	1 (1) <sup>b</sup>	3 (2) <sup>b</sup>
Malay 2006							
ESWT	115	50,8 (10,1)	68,7 / 31,3	31,6 (36.3)	40	0 (0)	0 (0)
Scheinbe- handlung	57	52,1 (11,1)	63,2 / 36,8	26,0 (24,4)	37,5	0 (0)	0 (0)
<b>Ogden 2001</b> <sup>z</sup>							
ESWT	130	k. A.	k. A.	137,8 <sup>b</sup>	67	k. A.	0 (0)
Scheinbe- handlung	130	k. A.	k. A.	153,4 <sup>b</sup>	68	k. A.	0 (0)
Ogden 2004 <sup>a</sup>	а						
ESWT	148	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	34 (23) <sup>b</sup>	0 (0)
Scheinbe- handlung	145	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	19 (13) <sup>b</sup>	84 (58) <sup>b</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Anzahl ausgewerteter Patienten pro Gruppe angegeben (ESWT-Gruppe: 17, Scheinbehandlungsgruppe: 15); in der Publikation gibt es keine Angabe zur Anzahl der jeweils in die Gruppen randomisierten Patienten, jedoch wurden insgesamt 36 Patienten randomisiert und 4 brachen die Studie ab.

b eigene Berechnung

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Angaben nur für Gesamtstudienpopulation berichtet: 19 (k. A.) Monate

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Fersensporn war als Einschlusskriterium definiert

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Insgesamt traten 4 Patienten vorzeitig aus der Studie aus, es ist jedoch unklar, welcher Gruppe sie angehörten. Die angegebenen Gründe für den Abbruch waren: Chemotherapie, chirurgischer Eingriff, Schwangerschaft und mehrmaliges Nichterscheinen zu Untersuchungsterminen.

f In der Publikation wird angegeben, dass nach Abschluss der Studie mehr als 2/3 der Patienten in der Scheinbehandlungsgruppe eine ESWT in Anspruch nahmen.

g Angaben nur für die Gesamtstudienpopulation: 55,6 (k. A.) Jahre

<sup>&</sup>lt;sup>h</sup> Standardfehler angegeben

<sup>&</sup>lt;sup>i</sup> Angabe nur für die Gesamtstudienpopulation berichtet: 77 %

<sup>&</sup>lt;sup>j</sup> Widersprüchliche Angaben in Text und Tabelle berichtet. Vermutlich meinen die Autoren Monate anstelle von Tagen. Hier sind die Tabellenwerte dargestellt.

- <sup>1</sup> 6 Patienten absolvierten nur 2 der 3 ESWT-Sitzungen. 4 Patienten absolvierten nur 1 ESWT-Sitzung.
- <sup>s</sup> 2 Patienten absolvierten nur 2 der 3 Placebositzungen. 3 Patienten absolvierten nur 1 Placebositzung.
- <sup>t</sup> 1 Patient absolvierte nur 2 der 3 ESWT-Sitzungen.
- <sup>u</sup> 1 Patient absolvierte nur 2 der 3 ESWT-Sitzungen.
- <sup>v</sup> Die ITT-Population bestand aus 125 Patienten in der ESWT-Gruppe und 121 Patienten in der Placebogruppe.
- <sup>w</sup> 1 Patient absolvierte nur 2 der 3 ESWT-Sitzungen. 1 Patient absolvierte nur 1 ESWT-Sitzung.
- <sup>x</sup> 1 Patient absolvierte nur 2 der 3 Placebositzungen. 3 Patienten absolvierten nur 1 Placebositzung.
- y Median

<sup>aa</sup>Angaben für Studiengruppe der kompletten Phase 2 inklusive der nicht randomisierten Patienten insgesamt: Alter: 48,6 (11,3); Geschlecht: 65,9 weiblich; Symptomdauer: im Durchschnitt alle ähnlich laut Studienautoren; Therapieabbrecher: 4 (ohne Angabe zur Gruppenzugehörigkeit)

<sup>&</sup>lt;sup>k</sup> Insgesamt wurden 36 Patienten randomisiert, es werden jedoch nur die Ergebnisse für insgesamt 30 Patienten (15 Patienten pro Gruppe) ausgewertet (6 Patienten wurden nicht nachverfolgt). Die Angaben zu den Patientencharakteristika beziehen sich jeweils auf die 15 ausgewerteten Patienten.

<sup>1</sup> Median

<sup>&</sup>lt;sup>m</sup> Insgesamt brachen 6 Patienten die Studie aus unbekannten Gründen ab. Es ist zudem unklar, welcher Gruppe diese 6 Patienten zugeteilt waren.

<sup>&</sup>lt;sup>n</sup> Alle Patienten in der Kontrollgruppe wechselten zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 6 Wochen in die ESWT-Gruppe.

<sup>°</sup> Zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 6 Monaten schieden je 3 Patienten aus der ESWT- und Kontrollgruppe aus. Davon war bei 1 Patienten in der ESWT-Gruppe und bei 2 Patienten in der Kontrollgruppe die Therapie nicht wirksam. Für die übrigen Patienten gab es keine Angaben zum Abbruchgrund. Nach 12 Monaten schieden weitere 3 Patienten aus der ESWT-Gruppe aus und 1 Patient aus der Kontrollgruppe, davon wurde für 2 der Patienten in der ESWT-Gruppe ein fehlender Therapieerfolg als Grund genannt und die übrigen Patienten waren nicht mehr zu kontaktieren.

<sup>&</sup>lt;sup>p</sup> 2 Patienten ließen möglicherweise nach Abschluss der Studie eine Operation durchführen.

<sup>&</sup>lt;sup>q</sup> Die ITT-Population bestand aus 125 Patienten in der ESWT-Gruppe und 118 Patienten in der Placebogruppe.

<sup>&</sup>lt;sup>z</sup> Angaben für Studiengruppe insgesamt: Alter: 49,6 (MW); Geschlecht: 65,9 weiblich; Symptomdauer: 2,65 Jahre (MW); Therapieabbrecher: 4 (ohne Angabe zur Gruppenzugehörigkeit)

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 16: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Anzahl und Intensität der ESWT-Sitzungen

Studie	Art der Stoß- wellen- generierung	Anzahl Sit- zungen	Druck MPa	Energiefluss- dichte mJ/mm <sup>2</sup>	Impulse	Effektive Gesamt- energiedosis " mJ/mm <sup>2</sup>	Frequenz in Hz	Behandlungsabstand / Behandlungszeitraum
Studien Typ 1a								
Abt 2002 (Scheinbehandlung)	elektrohydraulisch <sup>a</sup>	1 oder 2 <sup>b</sup>	k. A.	0,08°	1000	160 <sup>g</sup>	4	Intervall von 6 Wochen / k. A.
Cosentino 2001 (Scheinbehandlung)	elektrohydraulisch <sup>a</sup>	6	k. A.	0,03-0,4 <sup>d</sup>	1200	216–2880 <sup>e, g</sup>	$2^{\mathrm{g}}$	Intervall von 7–10 Tagen / k. A.
Ibrahim 2010 (Scheinbehandlung)	k. A. f	2	0,35 <sup>g</sup>	0,16 <sup>h</sup>	2000	640 <sup>g</sup>	8	wöchentlich / 2 Wochen <sup>g</sup>
Marks 2008 (Scheinbehandlung)	pneumatisch <sup>f</sup>	3	0,25 <sup>g</sup>	0,16 <sup>h</sup>	500 2000 <sup>i</sup>	720 <sup>g</sup>	k. A.	Intervall von 3 Tagen / 9 Tage <sup>g</sup>
Rompe 1996 I (Scheinbehandlung)	elektromagnetisch <sup>a</sup>	3	k. A.	0,06°	1000	180 <sup>g</sup>	k. A.	wöchentlich / 3 Wochen <sup>g</sup>
Rompe 2003 (Scheinbehandlung)	elektromagnetisch <sup>a</sup>	3	5,5 7,9 11	0,04 0,09 0,16 <sup>j</sup>	2100	609 <sup>g, k</sup>	4	wöchentlich / 3 Wochen <sup>g</sup>
Speed 2003 (Scheinbehandlung)	elektromagnetisch <sup>a</sup>	3	k. A.	0,12 <sup>h</sup>	1500	540 <sup>g</sup>	k. A.	monatlich / 3 Monate <sup>g</sup>
Saxena 2012 (Scheinbehandlung)	k. A.	3	k. A.	0,24 <sup>h</sup>	2000	1440 <sup>g</sup>	4	Intervall von 7 ± 3 Tage / 3 Wochen
Studien Typ 1b								
Gerdesmeyer 2008 (Scheinbehandlung)	k. A.	3	k. A.	0,16 <sup>h</sup>	2000	960 <sup>g</sup>	k. A.	2-wöchentlich (± 4 Tage)/ 4 Wochen
Gollwitzer 2007 (Scheinbehandlung)	elektromagnetisch <sup>a</sup>	3	k. A.	0,25 <sup>h</sup>	2000	1500 <sup>g</sup>	k. A.	wöchentlich / 3 Wochen
Gollwitzer 2015 (Scheinbehandlung)	elektromagnetisch <sup>a</sup>	3	k. A.	0,25 <sup>h</sup>	2000	1500 <sup>g</sup>	k. A.	wöchentlich / 3 Wochen

29.03.2017

Tabelle 16: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Anzahl und Intensität der ESWT-Sitzungen (Fortsetzung)

Studie	Art der Stoß- wellen- generierung	Anzahl Sit- zungen	Druck MPa	Energiefluss-dichte mJ/mm <sup>2</sup>	Impulse	Effektive Gesamt- energiedosis " mJ/mm <sup>2</sup>	Frequenz in Hz	Behandlungsabstand / Behandlungszeitraum
Haake 2003 (Scheinbehandlung)	k. A.	3	13,7	0,22 <sup>h</sup>	4000	2640 <sup>g</sup>	k. A.	2-wöchentlich (± 2 Tage) / 4 Wochen
Malay 2006	elektrohydraulisch <sup>a</sup>	1	k. A.	k. A. <sup>d</sup>	3800	_1		1 Sitzung
Ogden 2001 (Scheinbehandlung)	elektrohydraulisch <sup>a</sup>	1	k. A.	k. A. <sup>d</sup>	1500	_1	k. A.	1 Sitzung
Ogden 2004 (Scheinbehandlung)	elektrohydraulisch <sup>a</sup>	1	k. A.	0,12-0,22 <sup>m, d</sup>	1500	180–330 <sup>n, g</sup>	2	1 Sitzung
f: Gesamtenergiedosis = Anzahl der Behandlungssitzungen * Energieflussdichte * Impulse ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie; Hz: Hertz; MPa: Megapascal; mJ: Millijoule								

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> fokussierte Stoßwellen

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Nur die Patienten, bei denen nach 6 Wochen keine Beschwerdefreiheit erreicht war, wurden ein zweites Mal behandelt. Dies traf bei 80 % der Patienten zu.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> niedrige Energieflussdichte (< 0,1 mJ/mm<sup>2</sup>)

d verabreichte Energieflussdichte unklar

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Annahme, dass durchgängig 0,4 mJ/mm<sup>2</sup> eingesetzt wurden

f radiale Stoßwelle

g eigene Berechnung

h mittlere Energieflussdichte (0,1–0,3 mJ/mm²)

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> In der ersten Therapiesitzung wurden 500 Impulse angewendet, in beiden Sitzungen danach 2000 Impulse.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> In 2 ESWT-Sitzungen wurde eine niedrige Energieflussdichte und in 1 ESWT-Sitzung wurde eine mittlere Energieflussdichte verabreicht.

<sup>&</sup>lt;sup>k</sup> Annahme, dass bei allen Patienten in den ersten beiden ESWT-Sitzungen erst eine Energieflussdichte von 0,04 und 0,09 mJ/mm<sup>2</sup> und in der dritten Sitzung von 0,16 mJ/mm<sup>2</sup> enthalten war.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> keine Berechnung möglich

 $<sup>^{\</sup>rm m}$  100 Stöße stufenweise gesteigert, danach 1400 Stöße mit 0,22 mJ/mm $^{\rm 2}$ 

<sup>&</sup>lt;sup>n</sup> Annahme, dass zuerst 100 Impulse mit einer Energieflussdichte von 0,12 mJ/mm<sup>2</sup> und danach 1400 Impulse bei 0,22 mJ/mm<sup>2</sup> gegeben wurden

Tabelle 17: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie (Vergleich)	Intervention	Vergleich		
Studien Typ 1a				
Abt 2002 (Scheinbehandlung)	fokussierte ESWT  Lokalanästhesie: ja (8 ml Prilocainhydrochlorid)	Scheinbehandlung wie Intervention, jedoch mit Verwendung einer energieabsorbierenden Folie		
	<ul> <li>Feststellen des Applikationsortes am Fuß: Röntgenaufnahme und ertastete Druckschmerzempfindlichkeit</li> </ul>			
	<ul> <li>Begleittherapie: Zu Beginn der Studie und nach 6 Monaten wurden allen Patienten Einlagen mit Längsgewölbeunterstützung und lokaler Weichbettung der Ferse verschrieben.</li> </ul>			
Cosentino 2001	fokussierte ESWT	Scheinbehandlung wie Intervention,		
(Scheinbehandlung)	Lokalanästhesie: k. A.     Footstellen des Anglilationsentes en Fuß.	jedoch ohne Energieflussdichte (0 mJ/mm <sup>2</sup> )		
	<ul> <li>Feststellen des Applikationsortes am Fuß: sonografisch</li> </ul>	`		
	<ul> <li>Begleittherapie: Ausschließlich Einlagen waren erlaubt<sup>a</sup>.</li> </ul>			
Ibrahim 2010	radiale ESWT	Scheinbehandlung wie Intervention,		
(Scheinbehandlung)	<ul> <li>Lokalanästhesie: nein</li> <li>Feststellen des Applikationsortes am Fuß: k. A.</li> </ul>	jedoch mit einer Klammer um die Ferse, die die Impulsübertragung verhinderte		
	<ul> <li>Begleittherapie: keine erlaubt</li> </ul>			
Marks 2008	radiale ESWT	Scheinbehandlung wie Intervention,		
(Scheinbehandlung)	<ul><li>Lokalanästhesie: k. A.</li></ul>	jedoch bei einer Energieflussdichte von beinahe 0 mJ/mm <sup>2</sup>		
	<ul> <li>Feststellen des Applikationsortes am Fuß: ertasteter maximaler</li> </ul>	von bemane o nis/min		
	Druckschmerzempfindlichkeit			
	<ul> <li>Begleittherapie: keine erlaubt</li> </ul>			
Rompe 1996 I	fokussierte ESWT	Scheinbehandlung wie Intervention,		
(Scheinbehandlung)	• Lokalanästhesie: k. A.	jedoch ohne Verwendung von Ultraschallgel zur Vermeidung der		
	<ul> <li>Feststellen des Applikationsortes am Fuß:</li> <li>C-Bogen an der Ferse</li> </ul>	Impulsübertragung und 1 cm Abstand		
	<ul> <li>Begleittherapie: ausschließlich bereits eingetragene Schuheinlagen erlaubt</li> </ul>	des Zylinders von der Haut		
Rompe 2003	fokussierte ESWT	Scheinbehandlung wie Intervention,		
(Scheinbehandlung)	Lokalanästhesie: nein	jedoch mit Verwendung einer energieabsorbierenden Auflage und		
	• Feststellen des Applikationsortes am Fuß: sonografisch	keine Verwendung von Gel		
	<ul> <li>Begleittherapie: ausschließlich bereits eingetragene Schuheinlagen erlaubt</li> </ul>			
	imperagone senanennagen eriaaet			

29.03.2017

Tabelle 17: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie (Vergleich)	Intervention	Vergleich
Speed 2003 (Scheinbehandlung)	fokussierte ESWT  Lokalanästhesie: nein Feststellen des Applikationsortes am Fuß: sonografisch, gefolgt von ertastetem maximaler Druckschmerzempfindlichkeit Begleittherapie: keine erlaubt	Scheinbehandlung wie Intervention, jedoch ohne Gel, mit nur minimalen Energieimpulsen (0,04 mJ/mm²), Vermeidung von Kontakt zur Haut
Saxena 2012 (Scheinbehandlung)	<ul> <li>ESWT</li> <li>Lokalanästhesie: nein</li> <li>Feststellen des Applikationsortes am Fuß: k. A.</li> <li>Begleittherapie: Nutzung bisheriger Schuheinlagen und Aktivitäten war erlaubt</li> </ul>	Scheinbehandlung wie Intervention, jedoch mit einem Placebogerätekopf, der die Übertragung der Schallwellen blockierte, davon unabhängig jedoch nicht vom ESWT-Gerät zu unterscheiden war
Studien Typ 1b		
Gerdesmeyer 2008 (Scheinbehandlung)	radiale ESWT  Lokalanästhesie: keine Feststellen des Applikationsortes am Fuß: ertasteter Druckschmerzempfindlichkeit Begleittherapie: standardisierte Notfallmedikation für unerträgliche Schmerzen (2 g Paracetamol/Tag bis zu 14 Tage nach letzter Behandlung; danach 2 g Paracetamol/Woche); weitere Therapien waren nicht erlaubt; keine Modifikation von Einlagen innerhalb des 12-wöchigen Follow-ups (Follow-up 1)	Scheinbehandlung wie Intervention, unter Verwendung eines Placebo- schallkopfs, der die Übertragung von Schallwellen verhinderte
Gollwitzer 2007 (Scheinbehandlung)	fokussierte ESWT, sonst wie Gerdesmeyer 2008	Scheinbehandlung wie Intervention, zwischen Kopplung des Schallkopfes und Teilnehmer wurde eine Polyethylenfolie mit Luftkammern angebracht, die die Schallenergie absorbierte
Gollwitzer 2015 (Scheinbehandlung)	fokussierte ESWT  Lokalanästhesie: Option Lokalanästhesie anzufordern <sup>b</sup> Feststellen des Applikationsortes am Fuß: ertasteter Druckschmerzempfindlichkeit  Begleittherapie: standardisierte Notfallmedikation (2 g Paracetamol/Tag bis zu 14 Tage nach letzter Behandlung; danach 2 g Paracetamol/Woche); weitere Therapien waren nicht erlaubt	Scheinbehandlung wie Intervention, ein luftgefüllter Abstandhalter verhinderte die Übertragung von Stoßwellen

Tabelle 17: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie (Vergleich)	Intervention	Vergleich
Haake 2003 (Scheinbehandlung)	ESWT  Lokalanästhesie: 2 ml Mepivacain 1 %  Feststellen des Applikationsortes am Fuß: Anbringen des Gerätekopfes medial an Ferse  Begleittherapie: konservative Therapie	Scheinbehandlung wie Intervention, zwischen Kopplung des Schallkopfes und Teilnehmer wurde eine Polyethylenfolie mit Luftkammern angebracht, die die Schallenergie absorbierte
Malay 2006 (Scheinbehandlung)	fokussierte ESWT  Lokalanästhesie: nein Feststellen des Applikationsortes am Fuß: k. A. Begleittherapie: keine Notfallmedikation vorgesehen	Scheinbehandlung wie Intervention, eine mit Schaumstoff isolierte Kontaktmembran wurde am ESWT-Gerät angebracht, wodurch die Stoßwellen absorbiert und die Übertragung des größten Teils der Energie verhindert wurde
Ogden 2001 (Scheinbehandlung)	fokussierte ESWT  Lokalanästhesie: ja Feststellen des Applikationsortes am Fuß: k. A. Begleittherapie: Verbrauch von Analgetika, wenn nötig	Scheinbehandlung wie Intervention, an der Kopplungsmembrane des Schallkopfes wurde ein Styroporblock angebracht, dessen Hohlräume die Stoßwellen absorbierten. Es wurde kein Kontaktgel aufgetragen, im Gegensatz zur Interventionsgruppe.
Ogden 2004 (Scheinbehandlung)	Feststellen des Applikationsortes am Fuß: mit Drucksensor festgestellter Druckschmerzempfindlichkeit, sonst wie Ogden 2001	wie bei Ogden 2001
ESWT: extrakorporale	e Stoßwellentherapie; k. A.: keine Angaben	

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Aus der Publikation geht nicht hervor, ob neue oder bereits getragene Einlagen verwendet wurden. Es wird angenommen, dass keine neuen Einlagen verschrieben wurden.

## A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für alle Studien, in denen die ESWT mit einer nicht aktiven Vergleichsintervention verglichen wurde, in der folgenden Tabelle 18 dargestellt. Die erfolgreiche Verblindung von Patienten ist bei der ESWT schwierig, da sie für den Patienten spürbar bis schmerzhaft ist und bei der Anwendung Geräusche macht. Daher wurde bei der Bewertung der Verblindung explizit darauf geachtet, ob die Studienautoren Maßnahmen, wie beispielsweise Sicht- und / oder Hörschutz, ergriffen haben, um eine erfolgreiche Verblindung des Patienten zu gewährleisten.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Kein Patient hat eine Lokalanästhesie erhalten.

Tabelle 18: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	gr -Sg		Verbli	ndung	ge		ial
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Studien Typ 1a							
Abt 2002	ja	unklar	ja	unklar	ja	ja	niedrig
Cosentino 2001	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
Ibrahim 2010	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig
Marks 2008	ja	unklar	unklar <sup>a</sup>	ja	nein <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	hoch
Rompe 1996 I	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Rompe 2003	unklar	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
Saxena 2012	ja	ja	unklar	unklar	ja	ja	niedrig
Speed 2003	ja	unklar <sup>a</sup>	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Studien Typ 1b							
Gerdesmeyer 2008	ja	ja	ja	nein	nein <sup>d</sup>	ja	hoch
Gollwitzer 2007	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig
Gollwitzer 2015	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig
Haake 2003	ja	ja	ja	nein	ja	ja	niedrig
Malay 2006	ja	unklar	ja	nein	nein <sup>e</sup>	ja	hoch
Ogden 2001	unklar	unklar	ja	nein	ja	ja	hoch
Ogden 2004	ja	ja	ja	nein	nein <sup>f</sup>	ja	hoch
FDA: Food and Drug	Administratio	on	_	-	-		_

\_

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Angaben bezüglich der Verblindung der Patienten in der Publikation lassen nicht auf eine erfolgreiche Verblindung schließen.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Die Ergebnisse der Endpunkte werden zum Teil zu nicht a priori festgelegten Zeitpunkten berichtet, sodass keine Aussage über die Veränderung vom Studienbeginn bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit möglich ist. <sup>c</sup> Zu Studienbeginn bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen

bezüglich des Analgetikakonsums.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Die Angaben in der Ergebnispublikation und den FDA-Unterlagen stimmen teilweise nicht überein. Zudem sind nicht alle Ergebnisse zu geplanten und ausgewerteten Nachbeobachtungszeitpunkten berichtet. Daher kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden.

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Die Angaben in der Ergebnispublikation und den FDA-Unterlagen unterscheiden sich insbesondere bei den Subgruppenauswertungen. Zudem sind nicht alle Ergebnisse zu geplanten und ausgewerteten Nachbeobachtungszeitpunkten berichtet.

f Die Ergebnispräsentation weicht erheblich von der geplanten Methodik ab, sodass von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden muss. Zu 5 Zeitpunkten wurden Daten erhoben, jedoch nur zu 2 Zeitpunkten Ergebnisse präsentiert. Zudem ist die Fallzahlplanung nicht nachvollziehbar und die Ergebnisse der Komponenten des kombinierten Endpunkts sind unvollständig und unzureichend berichtet.

### A3.2.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Tabelle 19 gibt einen Überblick über alle verfügbaren und verwertbaren Endpunkte. Darin ist auch eine Übersicht über alle extrahierten Schmerzoperationalisierungen sowie die Instrumente, die zur Erfassung des Endpunkts körperlicher Funktionsstatus eingesetzt wurden, gegeben.

Vor der Darstellung der Ergebnisse pro Endpunkt wird an dieser Stelle bereits hervorgehoben, dass sich in der Gesamtschau aller Ergebnisse die Ergebnisse der Studie Haake 2003 deutlich unterscheiden. Sie sind über alle Vergleiche hinweg konsistent zugunsten der Scheinbehandlung und damit qualitativ unterschiedlich zu den Ergebnissen der anderen eingeschlossenen Studien. Der hohe Druck von 13,7 MPa allein kann nicht als Begründung herangezogen werden. Denn in den meisten der anderen Studien fehlen Angaben zum angewendeten Druck während der ESWT (Tabelle 16). Daher kann nicht geprüft werden, ob nur in dieser Studie die derzeit durch die DIGEST [125] angegebene Dosis deutlich überschritten wurde. Die verwendeten Parameter während ESWT variierten zwischen den Studien. Es ist nicht ersichtlich, warum die Ergebnisse der Studie Haake 2003 sich qualitativ von den Ergebnissen der anderen Studien unterscheiden. In der nachfolgenden Darstellung pro Endpunkt sind die Ergebnisse nun jeweils im Rahmen von Sensitivitätsanalysen mit und ohne die Studie Haake 2003 dargestellt.

Nachfolgend werden alle Ergebnisse mitsamt der Bewertung des Verzerrungspotenzials pro Endpunkt dargestellt. Im Anschluss an die Darstellung sämtlicher Ergebnisse werden die Ergebnisse erläutert sowie, sofern dies möglich war, die darauf basierenden metaanalytischen Zusammenfassungen präsentiert. Darauf folgt die Darstellung der Ableitung der Beleglage, erst auf Effekt- und anschließend auf Nutzenebene. Die Effektaussagen sind in Tabelle 35 zusammengefasst.

Tabelle 19: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht über extrahierte und verwendbare patientenrelevante Endpunkte

Studie			Schi	nerz			S	su	it	en
	Morgen-	schmerz	Druck- schmerz- empfindlich- keit		allgemein körperlicher Funktionsstatus		emschnebhen Aktivitäten des täglichen Lebens	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	unerwünschte Therapiewirkungen	
	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>c</sup>	an T
Abt 2002	$s^d$	r <sup>d</sup> , s <sup>d</sup>	s <sup>e</sup>	s <sup>e</sup>	-	-	-	r <sup>f, g</sup> , s <sup>g</sup>	-	-
Cosentino 2001	$s^d$	-	-	-	s <sup>d</sup>	-	-	-	-	b
Ibrahim 2010	-	-	-	-	s <sup>d</sup>	r <sup>d</sup> , s <sup>d, h</sup>	$s^g$	s <sup>g, h</sup>	-	b
Marks 2008	-	-	-	-	-	r, s <sup>i</sup>	-	-	-	-
Rompe 1996 I	-	-	s <sup>j</sup>	-	-	-	$s^k$	-	-	-
Rompe 2003	-	r <sup>d</sup> , s <sup>d</sup>	-	-	-	-	-	$s^1$	-	b
Speed 2003	-	-	-	-	s <sup>i</sup>	-	-	-	-	b
Saxena 2012	-	-	-	-	-	s <sup>d</sup>	-	r <sup>g, f,</sup> s <sup>g</sup>	-	b
Gerdesmeyer 2008	$r^{d}$		r <sup>m</sup>	-	r <sup>d</sup>	-	$\mathbf{r}^{\mathrm{g}}$	-	s <sup>n</sup>	b
Gollwitzer 2007	r <sup>d</sup> , s <sup>d</sup>	-	r <sup>m</sup> , s <sup>m</sup>	-	r <sup>d</sup> , s <sup>d</sup>	-	r <sup>g</sup> , s <sup>g</sup>	-	-	b
Gollwitzer 2015	$r^{d}$	-	r <sup>m</sup>	-	r <sup>d</sup>	-	r <sup>g</sup> , s <sup>g</sup>	-	-	b
Haake 2003	s°	-	s <sup>o, p</sup>	-	-	-	$\mathbf{r}^{\mathrm{g}}$	-	-	b
Malay 2006	r <sup>d</sup> , s <sup>d</sup>	ı	r <sup>m</sup> , s <sup>m</sup>	-	-	-	r <sup>q</sup>	-	-	b
Ogden 2001	r <sup>d</sup> , s <sup>d</sup>	Ī	r <sup>m</sup> , s <sup>m</sup>	-	-	-	į	i	-	b
Ogden 2004	$s^d$	-	s <sup>m</sup>	-	-	-	-	-	-	b

<sup>-:</sup> keine Ergebnisse berichtet oder verwertbar

AOFAS: American Orthopaedic Foot and Ankle Society's Ankle-Hindfoot Scale; b: berichtet; ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie; r: Responderanalysen; s: stetige Daten; VAS: visuelle Analogskala

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> früher Zeitpunkt: 6 Wochen bis 6 Monate

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> später Zeitpunkt: 6 Monate bis 5 Jahre

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Es lagen nur Daten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zum frühen Zeitpunkt vor.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> VAS (0-10)

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> erhoben mittels Druckstempeltoleranz in N/cm<sup>2</sup>

f zur Verwendung dichotomisiert

g Roles and Maudsley Score

<sup>&</sup>lt;sup>h</sup> Die Ergebnisse der 2. Publikation (Ibrahim 2016) wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil es den Patienten nach 6 Monaten erlaubt war Analgetika einzunehmen. Anhand der Publikation kann nicht nachvollzogen werden, wie viele Patienten je Behandlungsgruppe Analgetika eingenommen haben.

i VAS (0–100)

<sup>&</sup>lt;sup>j</sup> VAS: 0–100; gemessen mit einer digitalen Waage, schmerzfreier plantarer Druck wurde in Kilogramm an beiden Seiten gemessen. 1 = gleiche Belastung auf beiden Seiten; 2 = bis zu 25 % Reduktion bei Belastung verglichen mit der betroffenen Seite; 3 = bis zu 50 % Reduktion; 4 = bis zu 75 % Reduktion

<sup>&</sup>lt;sup>k</sup> Lauffähigkeit ohne Pause, um die schmerzhafte Ferse zu entlasten: 0 = < 5 Minuten; 1 = < 15 Minuten; 2 = < 30 Minuten; 3 = < 45 Minuten; 4 = < 60 Minuten; 5 = > 60 Minuten

<sup>&</sup>lt;sup>m</sup> Der Druck wurde mittels eines Algometers ausgeübt und der Schmerz mit der VAS (0–10) gemessen.

<sup>&</sup>lt;sup>n</sup> Short Form Survey 36 (SF-36)

<sup>°</sup> mit 11-Punkt-Likert-Skala erhoben

<sup>&</sup>lt;sup>p</sup> unklar, wie Druckschmerzhaftigkeit geprüft wurde

<sup>&</sup>lt;sup>q</sup> schmerzfreie Laufdistanz

#### **A3.2.3.1** Schmerz

Der größte Teil der Studien berichtete Daten zu den Schmerzoperationalisierungen Morgenschmerz, Druckschmerzempfindlichkeit und Schmerz allgemein. Die beiden Schmerzoperationalisierungen Abend-/Ruheschmerz und Aktivitätsschmerz wurden in den wenigsten Studien erhoben und sind daher nicht dargestellt und in die Nutzenaussage eingeflossen. Die Ergebnisse wiesen jedoch in die gleiche Richtung, wie die anderen Schmerzoperationalisierungen.

## A3.2.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz

Tabelle 20: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz

Studie	rial auf	unkt-	ng des	ige	pekte	rial auf
	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkt- erheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Studien Typ 1a						
Abt 2002	niedrig	unklar	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
Cosentino 2001	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Rompe 2003	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Studien Typ 1b						
Gerdesmeyer 2008	hoch	ja	ja <sup>c</sup>	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Gollwitzer 2007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gollwitzer 2015	niedrig	ja	ja <sup>c</sup>	ja	ja	niedrig
Haake 2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Malay 2006	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Ogden 2001	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Ogden 2004	hoch	ja	ja	nein <sup>d</sup>	ja	hoch <sup>b</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> 4 von 36 randomisierten Patienten wurden nicht nachverfolgt. Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Behandlungsgruppe sie initial zugeordnet wurden.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> ITT-Auswertung entspricht hier dem "full analysis set" wie in der ICH-Guideline E9 [126] definiert

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Die Ergebnispräsentation weicht erheblich von der geplanten Methodik ab, sodass von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden muss.

### A3.2.3.1.2 Ergebnisse zum Morgenschmerz

Der Endpunkt Morgenschmerz wurde in allen Studien mit Ausnahme von Ibrahim 2010, Marks 2008, Rompe 1996 I, Speed 2003 und Saxena 2012 berichtet. Nur die Studien Abt 2002, Rompe 2003, Gerdesmeyer 2008, Gollwitzer 2007 und 2015, Malay 2006 und Ogden 2001 berichteten Responderanalysen (Tabelle 21 und Tabelle 22). Die Studien Abt 2002, Cosentino 2001, Rompe 2003, Gollwitzer 2007, Haake 2003, Malay 2006, Ogden 2001 und Ogden 2004 berichteten Ergebnisse auf Basis stetiger Daten (Tabelle 23 und Tabelle 24).

Tabelle 21: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1a) – Ergebnisse: Morgenschmerz (Responderanalysen)

Studie	Zeitpunkt in Wochen	ESWT		Sche	inbehandlung	Intervention vs. Vergleich			
		N	Patienten mit Response n (%)	N	Patienten mit Response n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert			
Abt 2002 <sup>a</sup>									
	48	17	15 (88) <sup>b</sup>	15	6 (40) <sup>b</sup>	k. A.			
Rompe 2003 <sup>c</sup>									
	26 <sup>b</sup>	20 <sup>d</sup>	12 (60)	22 <sup>e</sup>	6 (27)	k. A. [k. A.]; 0,060			
KI: Konfidenz	KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten								

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Response wird definiert als schmerzfrei.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> eigene Berechnung

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Response ist definiert als mindestens 50% ige Änderung auf einer visuellen Analogskala (VAS) seit Studienbeginn und mit einem VAS-Wert von ≤ 4.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Im Rahmen der Responderanalysen wurde 1 Patient, der aufgrund von Ineffektivität die Therapie abbrach (Therapieversager), mit ausgewertet.

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Im Rahmen der Responderanalysen wurden 2 Patienten, die aufgrund von Ineffektivität die Therapie abbrachen (Therapieversager), mit ausgewertet.

Tabelle 22: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1b) – Ergebnisse: Morgenschmerz (Responderanalysen)

	Zeitpunkt in Wochen	ESW	VT S		inbehandlung	Intervention vs. Vergleich	
		N <sup>a</sup>	Patienten mit Response n (%)	$N^a$	Patienten mit Response n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	
Gerdesmeye	r 2008 <sup>b</sup>						
	12	125	76 (60,80 )	118	57 (48,31)	k. A. [k. A.]; 0,027 <sup>c, d</sup>	
	12	125	k. A.	118	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,025 <sup>e</sup>	
Gollwitzer 2	007 <sup>b</sup>						
	12	20	11 (55)	20	6 (30)	k. A. [k. A.]; 0,065	
Gollwitzer 2	.015 <sup>b</sup>						
	12	125	63 <sup>f</sup> (50,4)	121	44 <sup>f</sup> (36,4)	1,778 [k. A.]; 0,014 <sup>d</sup>	
Malay 2006 <sup>8</sup>	g						
	12	112	59 (52,7)	56	16 (28,6)	2,85 [1,42; 5,69]; 0,003	
Ogden 2001	h, i						
	12	119	71 (59,7)	116	56 (48,2)	1,58 [0,95; 2,66]; 0,088 <sup>f</sup>	
						1,58 [0,95; 2,66]; rteter Patienten; OR:	

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Response ist definiert als 60%ige Verbesserung auf der VAS-Schmerzskala.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Adjustierte Daten nach der "score correction for interfering analgesic therapy"-Methode (Erhöhung der 0–10 cm der VAS um 2 cm) durch die Studienautoren für die Patienten, die Analgetika eingenommen haben. In der Interventionsgruppe betraf dies 19,2 % der Patienten, in der Vergleichsgruppe 16,9 %.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> p-Werte aus einseitigem Test auf Überlegenheit, sodass statistische Signifikanz bei p < 0,025 gegeben ist

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Adjustierte Daten nach der "worst rank score"-Technik durch die Studienautoren für die Patienten, die Schmerzmittel eingenommen haben. In der Interventionsgruppe betraf das 19,2 % der Patienten, in der Vergleichsgruppe 16,9 %.

f eigene Berechnung

 $<sup>^</sup>g$  Response ist definiert als  $\geq$  50% ige Veränderung auf der VAS seit Studienbeginn oder als ein VAS-Score von  $\leq$  4.

 $<sup>^{\</sup>overline{h}}$  Response ist definiert als 50% ige Verbesserung auf der VAS und als ein VAS-Score von  $\leq 4$ .

<sup>&</sup>lt;sup>i</sup> Daten aus ergänzenden FDA-Unterlagen dargestellt. Es bestehen diskrepante Angaben zu Patientenzahlen in der Ergebnispublikation.

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 23: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1a) – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)

Studie	VAS (Bereich)	Zeit- punkt Wochen	ESWT				einbehandlung		Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)		
			N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studienbeginn [95 %-KI]; p-Wert	
Abt 2002	0–10	0	17	5,7 (k. A.) [k. A.]		15	5,3 (k. A.) [k. A.]				
		19	17	1,4 (k. A.) [k. A.]	k. A.	15	3,4 (k. A.) [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,016	k. A.	
		48	17	0,7 (k. A.) [k. A.]	k. A.	15	2,2 (k. A.) [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,082	k. A.	
Cosentino	0–10	0	30	8,1° (k. A.) [k. A.]		30	8,2 <sup>a</sup> (k. A.) [k. A.]				
2001		13 <sup>b</sup>	30	4,0 <sup>a</sup> (k. A.) [k. A.]	k. A.	30	8,2 <sup>a</sup> (k. A.) [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; < 0,001	k. A. [k. A.]; < 0,001	
Rompe	0–10	0	22	6,9 (1,3) [k. A.]		23	7,0 (1,3) [k. A.]				
2003		26 <sup>b</sup>	19	2,1 (2,0) [k. A.]	k. A.	20	4,7 (1,9) [k. A.]	k. A.	2,6 [1,3; 3,9]; < 0,001	k. A.	

ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> aus Abbildung abgelesen <sup>b</sup> eigene Berechnung

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 24: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1b) – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)

Studie	Instru- ment	Zeit- punkt	ESW	T		Schei	nbehandlung		Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
	(Bereich)	Wochen	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studien- beginn [95 %-KI]; p-Wert
Goll-	VAS:	0	20	7,5 (1,5) [k. A.]		20	7,1 (1,7) [k. A.]			
witzer 2007	0–10	12	20	k. A.	-4,5 <sup>a</sup> (k. A.)	20	k. A.	-2,0 <sup>a</sup> (k. A.)	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,066 <sup>b</sup>
Haake	11-	0	135	7,8 (2,4) [k. A.]		136	7,7 (2,3) [k. A.]			
2003	Punkte- Likert- Skala <sup>c</sup>	6	129	5,2 (3,1) [k. A.]	k. A.	131	4,9 (3,1) [k. A.]	k. A.	0,30 [-0,46; 1,06]; 0,436 <sup>a</sup>	k. A.
Malay	VAS:	0	115	k. A.		57	k. A.			
2006	0–10	12	112	k. A.	-3,39 (k. A.) [k. A.]	56	k. A.	-1,78 (k. A.) [k. A.]	-1,61 [-2,55; -0,67]; < 0,001	k. A.
Ogden	VAS:	0	119 <sup>d</sup>	8,27 (1,37) [k. A.]		115 <sup>d</sup>	8,14 (1,33) [k. A.]			
2001	0–10	12	118 <sup>d</sup>	3,48 (3,11) [k. A.]	k. A.	114 <sup>d</sup>	4,18 (3,04) [k. A.]	k. A.	k. A.	k. A.
Ogden	VAS:	0	148	8,08 (k. A.) [k. A.]		145	8,14 (k. A.) [k. A.]			
2004	0–10	12	144	3,43 (k. A.) [k. A.]	-4,65 <sup>a</sup> (k. A.) [k. A.]	141	4,28 (k. A.) [k. A.]	-3,86 <sup>a</sup> (k. A.) [k. A.]	k. A. [k. A.]; 0,014	k. A.

FDA: Food and Drug Administration; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> eigene Berechnung

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> p-Werte aus einseitigem Test auf Überlegenheit, sodass statistische Signifikanz bei p < 0.025 gegeben ist  $^{\circ}$  0 bedeutet keinen Schmerz, 10 bedeutet unerträgliche Schmerzen.

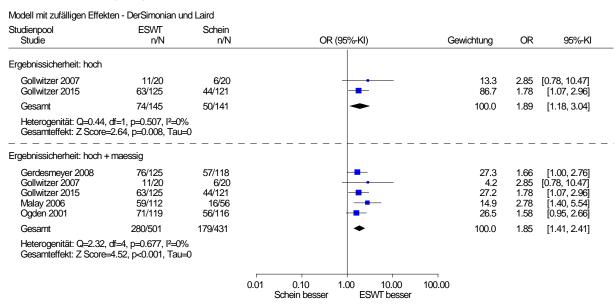
<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Daten aus ergänzenden FDA-Unterlagen dargestellt. Es bestehen diskrepante Angaben zu Patientenzahlen in der Ergebnispublikation.

#### Metaanalysen

Im Folgenden werden erst die Metaanalysen auf Basis der Ergebnisse der Studien des Typs 1a und b, die sich zusammenfassen ließen, dargestellt und im Anschluss die Ergebnisse sowie die Ableitung der Effekte.

#### Früher Zeitpunkt (Responderanalysen)

Ergebnisse für den Endpunkt Morgenschmerz zum frühen Zeitpunkt konnten aus den Studien Gollwitzer 2007 und Gollwitzer 2015, Gerdesmeyer 2008, Malay 2006 und Ogden 2001 metaanalytisch zusammengefasst werden (Abbildung 3).



ESWT vs. Scheinbehandlung - Morgenschmerz - früher Zeitpunkt - Response

Abbildung 3: ESWT versus Scheinbehandlung – Morgenschmerz – früher Zeitpunkt – Responderanalysen

Die Studien Gollwitzer 2007 und Gollwitzer 2015, die eine hohe qualitative Ergebnissicherheit aufwiesen und denen somit die größte Aussagekraft beigemessen wurde, zeigten einen homogenen Effekt ( $p \ge 0,2$ ). Der Gesamtschätzer für beide Studien mit insgesamt 286 Patienten war statistisch signifikant zugunsten der ESWT. Das Odds Ratio (OR) lag bei 1,89 (95 %-Konfidenzintervall [KI] [1,18; 3,04]). Es wurde ein Beleg für einen Effekt zugunsten der ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung beim Endpunkt Morgenschmerz zum frühen Zeitpunkt abgeleitet. Auch bei Betrachtung des ganzen Studienpools blieb dieses deutliche Ergebnis bestehen.

#### Früher Zeitpunkt (stetige Daten)

In Abbildung 4 und Abbildung 5 sind die stetigen Daten zum frühen Zeitpunkt zusammengefasst.



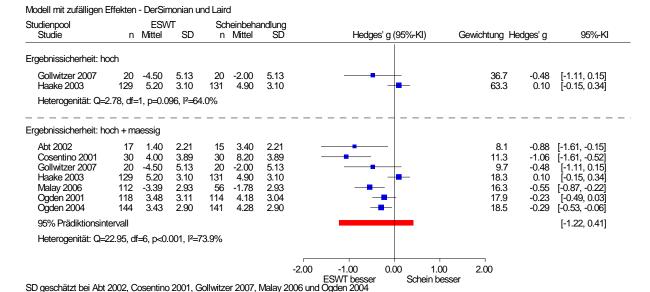


Abbildung 4: ESWT versus Scheinbehandlung – Morgenschmerz – früher Zeitpunkt – stetige Daten (mit Haake 2003)

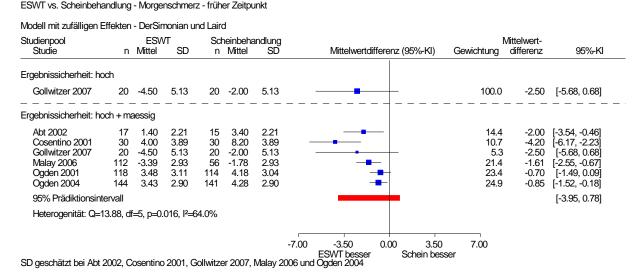


Abbildung 5: ESWT versus Scheinbehandlung – Morgenschmerz – früher Zeitpunkt – stetige Daten (ohne Haake 2003)

Aus den Studien Abt 2002, Cosentino 2001, Gollwitzer 2007, Malay 2006, Ogden 2001, Ogden 2004 und Haake 2003 wurden die stetigen Daten zum frühen Zeitpunkt zusammengefasst (Abbildung 4). In Abbildung 5sind die Ergebnisse der Studie Haake 2003 nicht enthalten. In beiden Abbildungen zeigte sich, dass eine bzw. beide Studien mit hoher Ergebnissicherheit (Gollwitzer 2007 bzw. Gollwitzer 2007 und Haake 2003) keinen statistisch

signifikanten Effekt zugunsten einer Therapie aufweisen. Bei Betrachtung des gesamten Studienpools zeigte sich kein deutliches Ergebnis bei mäßig gleich gerichteten Effekten (Abbildung 4 und Abbildung 5). Zudem bestand eine substanzielle Heterogenität (p < 0,001 bzw. p = 0,016), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Zusätzlich überdeckte in beiden Abbildungen das Prädiktionsintervall den Nulleffekt, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass einzelne (neue) Studien keinen Effekt oder sogar einen Effekt zuungunsten der ESWT aufweisen. Insgesamt widersprechen die Ergebnisse nicht den Ergebnissen aus der Metaanalyse der Responderanalysen (Abbildung 3) Endpunkt Morgenschmerz zum frühen Zeitpunkt beruht.

#### Später Zeitpunkt

Abbildung 6 zeigt die Metaanalyse der Responderanalysen für den späten Zeitpunkt zum Endpunkt Morgenschmerz.

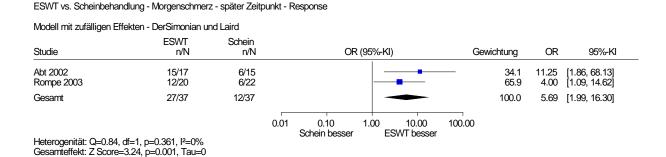


Abbildung 6: ESWT versus Scheinbehandlung – Morgenschmerz – später Zeitpunkt – Responderanalysen

Der Endpunkt Morgenschmerz wurde nur in den Studien Abt 2002 und Rompe 2003 zum späten Zeitpunkt berichtet. In der Metaanalyse beider Studien zeigt sich, dass die Ergebnisse homogen und gleichgerichtet sind, sodass ein gemeinsamer Effektschätzer berechnet werden konnte. Der Effektschätzer war statistisch signifikant. Das Odds Ratio lag bei 5,69 (95 %-KI [1,99; 16,30]). Beide Studien wiesen eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit auf. Es wurde ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung abgeleitet.

Beide Studien lieferten zusätzlich stetige Daten, deren metaanalytische Zusammenfassung die Ergebnisse in Abbildung 6 gänzlich bestätigt und die daher hier nicht extra aufgeführt sind.

#### Sensitivitätsanalysen

Der Einfluss der Ergebnisse der Studie Haake 2003 wurde im Rahmen von Sensitivitätsanalysen betrachtet (Abbildung 4 und Abbildung 5).

#### Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht und Alter lagen keine Daten vor. Für den potenziellen Effektmodifikator Art der ESWT konnten Daten zum frühen Zeitpunkt verwendet werden. Es wurde ein Interaktionstest für den potenziellen Effektmodifikator Art der ESWT (radial oder fokussiert) durchgeführt. Es ergab sich kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen.

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Applikationsort (durch Druckpunkt festgestellt oder sonografisch) und Anwendung von LA konnten Daten zum späten Zeitpunkt ausgewertet werden. Es zeigten sich keine Hinweise auf unterschiedliche Effekte in den Gruppen.

Insgesamt ergab sich auf Basis der Subgruppenanalysen kein Hinweis auf Subgruppeneffekte.

#### A3.2.3.1.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit

In Tabelle 25 ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit aufgeführt.

Tabelle 25: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Druckschmerzempfindlichkeit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
	Verzo	Verb Endp	Adäq ITT-	Ergel Beric	Keine	Verze Endp
Studien Typ 1a						
Abt 2002	niedrig	unklar	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
Rompe 1996 I	hoch	unklar	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch <sup>c</sup>
Studien Typ 1b						
Gerdesmeyer 2008	hoch	ja	ja <sup>d</sup>	ja	ja	hoch <sup>c</sup>
Gollwitzer 2007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gollwitzer 2015	niedrig	ja	ja <sup>d</sup>	ja	ja	niedrig
Haake 2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Malay 2006	hoch	ja	unklar	ja	ja	hoch <sup>c</sup>
Ogden 2001	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch <sup>c</sup>
Ogden 2004	hoch	ja	ja	nein <sup>e</sup>	ja	hoch <sup>c</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> 4 von 36 randomisierten Patienten wurden nicht nachverfolgt. Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Behandlungsgruppe sie initial zugeordnet wurden.

#### A3.2.3.1.4 Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit

Die Studien Gerdesmeyer 2008, Gollwitzer 2007, Gollwitzer 2015, Malay 2006 und Ogden 2001 berichteten Responderanalysen zum Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit (Tabelle 26). Stetige Daten zu diesem Endpunkt wurden in den Studien Abt 2002 und Rompe 1996 I des Typs 1a für den frühen und späten Zeitpunkt (Tabelle 27) sowie in Gollwitzer 2007, Haake 2003, Malay 2006, Ogden 2001 und Ogden 2004 des Typs 1b für den frühen Zeitpunkt (Tabelle 28) berichtet.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> 6 von 36 randomisierten Patienten wurden nicht nachverfolgt. Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Behandlungsgruppe sie initial zugeordnet wurden.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> ITT-Auswertung entspricht hier dem "full analysis set" wie in der ICH-Guideline E9 [126] definiert

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Die Ergebnispräsentation weicht erheblich von der geplanten Methodik ab, sodass von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden muss.

Tabelle 26: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1b) – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (Responderanalysen)

Studie	Zeitpunkt in Wochen	ESW'	Γ	Schein	nbehandlung	Intervention vs. Vergleich
		N <sup>a</sup>	Patienten mit Response n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten mit Response n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
Gerdesmeyer 2	2008 <sup>b</sup>					
	12	123°	65 (52,85)	116 <sup>c</sup>	46 (39,66)	k. A. [k. A.]; 0,022 <sup>d, e</sup>
	12	125	k. A.	118	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,063 <sup>f, e</sup>
Gollwitzer 200	07 <sup>b</sup>					
	12	20	12 (60)	20	7 (35)	k. A. [k. A.]; 0,077
Gollwitzer 20	15 <sup>b</sup>					
	12	125	67 <sup>g</sup> (53,6)	121	51 <sup>g</sup> (42,2)	1,586 [k. A.]; 0,038 <sup>d, e</sup>
Malay 2006 <sup>h</sup>						
	12	112	48 (42,9)	56	11 (19,6)	3,13 [1,46; 6,73]; 0,003
Ogden 2001 <sup>i, j</sup>						
	12	119	74 (62,2)	116	51 (43)	2,10 [1,24; 3,53]; 0,006 <sup>k</sup>
FDA: Food an	d Drug Admin	istratio	n; KI: Konfidenzint	ervall; N	I: Anzahl ausgewer	rteter Patienten; OR: Odds

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Response ist definiert als 60%ige Verbesserung auf der VAS-Schmerzskala.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> In der Publikation passen N und der Anteil der Patienten in % nicht zusammen. Daher wurden hier die Angaben zu ausgewerteten Patienten aus den FDA-Unterlagen herangezogen, bei denen keine LOCF-Ersetzungsstrategie angewendet wurde.

d Adjustierte Daten nach der "score correction for interfering analgesic therapy"-Methode (Erhöhung der 0–10 cm der VAS um 2 cm) durch die Studienautoren für die Patienten, die Schmerzmittel eingenommen haben. In der Interventionsgruppe betraf das 19,2 % der Patienten, in der Vergleichsgruppe 16,9 %.

 $<sup>^{\</sup>rm e}$  p-Werte aus einseitigem Test auf Überlegenheit, sodass statistische Signifikanz bei p < 0,025 gegeben ist  $^{\rm f}$  Adjustierte Daten nach der "worst rank score"-Technik durch die Studienautoren für die Patienten, die Schmerzmittel eingenommen haben. In der Interventionsgruppe betraf das 19,2 % der Patienten, in der Vergleichsgruppe 16,9 %.

g eigene Berechnung

 $<sup>^{</sup>h}$  Response ist definiert als ≥ 50% ige Veränderung auf der VAS seit Studienbeginn oder ein VAS-Score von ≤ 4.

<sup>&</sup>lt;sup>i</sup> Response ist definiert als 50% ige Verbesserung auf der VAS und ein VAS-Score von ≤ 4.

<sup>&</sup>lt;sup>j</sup> Daten aus ergänzenden FDA-Unterlagen dargestellt. Es bestehen diskrepante Angaben zu Patientenzahlen in der Ergebnispublikation.

<sup>&</sup>lt;sup>k</sup> eigene Berechnung

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 27: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1a) – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (stetige Daten)

Studie	Instrument (Bereich)	Zeit- punkt	ESWT				einbehandlung		Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
		Wochen	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studien- beginn [95 %-KI]; p-Wert
Abt 2002	Newton/cm <sup>2</sup>	0	17	116,7 <sup>a</sup> (k. A.) [80; 155] <sup>b</sup>		15	140,3 <sup>a</sup> (k. A.) [90; 180] <sup>b</sup>			
		19	17	176,2 <sup>a</sup> (k. A.) [120; 260] <sup>b</sup>	k. A.	15	174,7 <sup>a</sup> (k. A.) [130; 210] <sup>b</sup>	k. A.	1,50 [-60,63; 63,63]; 0,961°	k. A.
		48	17	223,2 <sup>a</sup> (k. A.) [190; 260] <sup>b</sup>	k. A.	15	159,3 <sup>a</sup> [100; 200] <sup>b</sup>	k. A.	63,90 [18,18; 109,62]; 0,008°	k. A.
Rompe 1996 I	VAS 0–100	0	15	80,5 (k. A.) [k. A.]		15	74,5 (k. A.) [k. A.]			
		6	15	26,4° (k. A.) [k. A.]	k. A.	15	68,91°(k. A.) [k. A.]	k. A.	k. A.	k. A. [k. A]; < 0,001

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Median [unteres Quartil; oberes Quartil]<sup>b</sup> aus Abbildung abgelesen

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> eigene Berechnung

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 28: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1b) – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (stetige Daten)

Studie	Instrument (Bereich)	Zeit- punkt Wochen	ESWT	Γ		Schein	behandlung		Intervention Vergleich (Mittelwertdi	
			N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studien- beginn [95 %- KI]; p- Wert
Gollwitzer	VAS	0	20	7,7 (1,6) [k. A.]		20	7,4 (2,3)			
2007	0–10	12	20	k. A.	6,0 <sup>a</sup> (k. A.) [k. A.]	20	k. A.	-4,0° (k. A.) [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,047 <sup>b</sup>
Haake	11-Punkte-	0	133	7,0 (2,6) [k. A.]		134	7.3 (2,2)			
2003	Likert- Skala <sup>c</sup>	6	129	4,7 (2,9) [k. A.]	k. A.	131	4,3 (2,6)	k. A.	0,40 [-0,27; 1,07]; 0,243 <sup>f</sup>	k. A.
Malay	VAS	0	115	k. A.		57	k. A.			
2006	0–10	12	112	k. A.	-2,51 (k. A.) [k. A.]	56	k. A.	-1,57 (k. A.) [k. A.]	-0,94 [-1,87; -0,02]; 0,045	k. A.
Ogden	VAS	0	119	7,68 <sup>e</sup> (1,37) [k. A.]		115	7,86 <sup>e</sup> (1,33)			
2001 <sup>d</sup>	0–10	12	118	3,13 (3,17) [k. A.]	k. A.	116 <sup>e</sup>	4,37 (3,23)	k. A.	k. A.	k. A.
Ogden	VAS	0	148	7,80 (k. A.) [k. A.]		145	7,99 (k. A.)			
2004	0–10	12	144	3,23 (k. A.) [k. A.]	-4,57 <sup>f</sup> (k. A.) [k. A.]	141	4,52 (k. A.)	-3,47 <sup>f</sup> (k. A.) [k. A.]	(k. A.) [k. A.]; 0,002	k. A.

(Fortsetzung)

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

### Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 28: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1b) – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (stetige Daten) (Fortsetzung)

FDA: Food and Drug Administration; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Median

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> p-Werte aus einseitigem Test auf Überlegenheit, sodass statistische Signifikanz bei p < 0,025 gegeben ist

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> 0 bedeutet keinen Schmerz, 10 bedeutet unerträgliche Schmerzen.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Daten aus ergänzenden FDA-Unterlagen dargestellt. Es bestehen diskrepante Angaben zu Patientenzahlen in der Ergebnispublikation.

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> In der Publikation sind 2 Werte zu Studienbeginn angegeben. Hier wurde der Wert extrahiert, der mit der Verbesserung nach einer Intervention aufgeführt ist.

f eigene Berechnung

#### Metaanalysen

#### Früher Zeitpunkt (Responderanalysen)

In Abbildung 7 sind die Responderanalysen der Studien Gerdesmeyer 2008, Gollwitzer 2007, Gollwitzer 2015, Malay 2006 und Ogden 2001 für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit zum frühen Zeitpunkt metaanalytisch zusammengefasst.

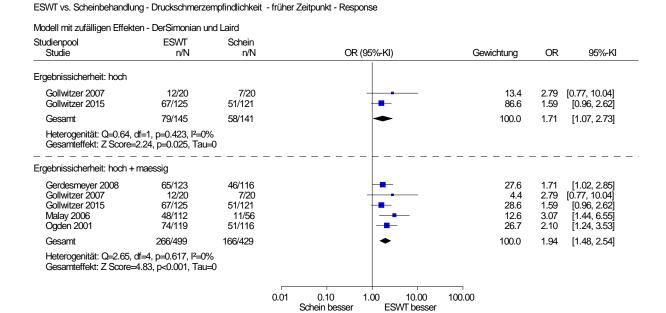


Abbildung 7: ESWT versus Scheinbehandlung – Druckschmerzempfindlichkeit – früher Zeitpunkt – Responderanalysen

Bei Betrachtung der beiden Studien mit hoher Ergebnissicherheit (Gollwitzer 2007 und 2015) zeigte sich ein homogenes Ergebnis (p = 0,423). Der Gesamtschätzer für beide Studien mit insgesamt 286 Patienten war statistisch signifikant zugunsten der ESWT. Das Odds Ratio lag bei 1,71 (95 %-KI [1,07; 2,73]). Auch bei Betrachtung des gesamten Studienpools blieb dieses deutliche Ergebnis bestehen. Es wurde ein Beleg für einen Effekt zugunsten der ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung abgeleitet.

#### Früher Zeitpunkt (stetige Daten)

Die stetigen Daten der Studien Abt 2002, Gollwitzer 2007, Malay 2006, Ogden 2001, Ogden 2004, Rompe 1996 I und Haake 2003 sind in der Analyse in Abbildung 8 dargestellt. Die Ergebnisse der Studie Abt 2002 wurden mit –1 multipliziert, damit die Ergebnisse der unterschiedlichen Scores in die gleiche Richtung weisen und gemeinsam betrachtet werden konnten. Die Ergebnisse der Studie Haake 2003 sind in Abbildung 9 nicht enthalten.

ESWT vs. Scheinbehandlung - Druckschmerzempfindlichkeit - früher Zeitpunkt, mit Haake 2003

SD geschätzt bei Abt 2002, Gollwitzer 2007, Malay 2006, Ogden 2004 und Rompe 1996 I

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird Studienpool **ESWT** Scheinbehandlung Studie Hedges' g (95%-KI) Gewichtung Hedges' g 95%-KI Fraebnissicherheit: hoch [-0.10, 0.39] [-1.16, 0.10] Haake 2003 Gollwitzer 2007 20 -6.00 3.69 20 -4.003.69 40.3 -0.53 Heterogenität: Q=3.84, df=1, p=0.050, l2=73.9% Ergebnissicherheit: hoch + maessig Abt 2002 17-176.20 103.70 15-174.70 -0.02[-0.71, 0.68] [-0.10, 0.39 [-1.16, 0.10] Haake 2003 2.90 4.30 2.60 18.8 0.14 4.70 -4.00 Gollwitzer 2007 20 -6.003.69 20 3.69 10.2 -0.5317.0 [-0.65, -0.00] 56 -1.57 2.88 -0.32 Malay 2006 2.88 118 3.17 4.37 3 23 [-0.64, -0.13] Ogden 2001 3.13 -0.39Ogden 2004 i-0.60, -0.13 3 23 3 49 141 4.52 349 19.0 -0.37[-2.45, -0.77] Rompe 1996 I 2.57 6.89 15 2.64 15 95% Prädiktionsintervall [-1.19, 0.51] Heterogenität: Q=23.65, df=6, p<0.001, l2=74.6% -3.00 -1.50 0.00 1.50 3.00

ESWT besser

Schein besser

Abbildung 8: ESWT versus Scheinbehandlung – Druckschmerzempfindlichkeit – früher Zeitpunkt – stetige Daten (mit Haake 2003)

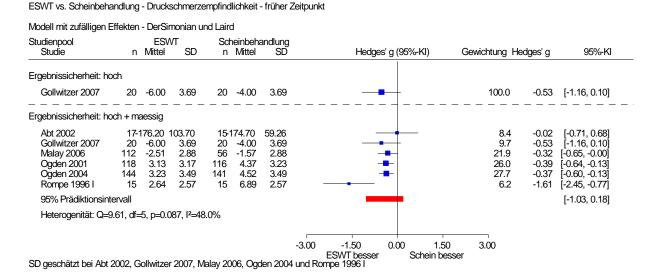


Abbildung 9: ESWT versus Scheinbehandlung – Druckschmerzempfindlichkeit – früher Zeitpunkt – stetige Daten (ohne Haake 2003)

In beiden Abbildungen zeigten beide Studien mit hoher Ergebnissicherheit (Gollwitzer 2007 bzw. Gollwitzer 2007 und Haake 2003) keinen statistisch signifikanten Effekt. Bei Betrachtung des gesamten Studienpools zeigten sich mäßig gleich gerichtete Effekte (Abbildung 8 und Abbildung 9). Zusätzlich überdeckte das Prädiktionsintervall in beiden Abbildungen den Nulleffekt, sodass nicht ausgeschlossen werden konnte, dass einzelne (neue) Studien keinen Effekt oder sogar einen Effekt zuungunsten der ESWT aufweisen. Insgesamt widersprechen die Ergebnisse nicht dem Ergebnis der Metaanalyse in Abbildung 7, auf der

die Effektaussage für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit zum frühen Zeitpunkt beruht.

#### Später Zeitpunkt (stetige Daten)

Nur Abt 2002 berichtete Daten für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit zum späten Zeitpunkt. Der Endpunkt war als Druckschmerzempfindlichkeit in N/cm² operationalisiert und der Gruppenunterschied war statistisch signifikant zugunsten der ESWT-Gruppe. Eine Relevanzbewertung wurde mittels der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g durchgeführt. Der Effekt (0,99) mit dazugehörigem Konfidenzintervall (95 %-KI [0,24; 1,73]) lag deutlich unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Der Effekt wurde daher als relevant interpretiert. Daher wurde ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der ESWT für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit abgeleitet.

#### Sensitivitätsanalysen

Der Einfluss der Ergebnisse der Studie Haake 2003 wurde im Rahmen von Sensitivitätsanalysen betrachtet (Abbildung 8 und Abbildung 9).

#### Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht und Alter präsentierte keine der eingeschlossenen Studien, mit Ausnahme von Malay 2006, Subgruppenanalysen oder Daten, die für Interaktionstests verwendbar wären. Für den potenziellen Effektmodifikator Art der ESWT lagen Daten vor, die ausgewertet werden konnten. Der Interaktionstest für den potenziellen Effektmodifikator fokussierte oder radiale ESWT ergab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Art der ESWT.

Aus der Studie Malay 2006 lagen für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit für die potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht, Vorhandensein eines Fersensporns und Alter Subgruppenanalysen vor. Für die potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht und Vorhandensein eines Fersensporns lag ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor ( $p \le 0,2$ ) (Tabelle 29). Da Subgruppenanalysen für diese potenziellen Effektmodifikatoren in allen 15 ausgewerteten Studien jedoch nur 1-mal berichtet wurden, wurde die Datenlage für diese potenziellen Effektmodifikatoren als unzureichend bewertet und daher für diese Subgruppen kein Hinweis auf Subgruppeneffekte abgeleitet.

Version 1.0 Abschlussbericht N15-06

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 29: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Subgruppenanalysen zum Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit aus Malay 2006

Malay 2006	Subgruppe	Zeitpunkt Wochen	ESW	/ <b>T</b>		Sch	einbehandlun	g	Effektmaß [95 %-KI];	p-Wert Interaktions-
			N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	p-Wert	test
	kein Fersensporn	12	68	k. A.	-3,67 (k. A.) [k. A.]	36	k. A.	-2,19 (k. A.) [k. A.]	-1,48 [-2,63; -0,33]; 0,012 <sup>a</sup>	0,159 <sup>b</sup>
	Fersensporn		45 k. A2,06 (k. A.) [k. A.]		20 k. A1,99 (k. A.) [k. A.]		-0,07 [-1,66; 1,52]; 0,96 <sup>a</sup>	0,139		
	Männer	12	35	k. A.	-3,50 (k. A.) [k. A.]	21	k. A.	-1,59 (k. A.) [k. A.]	-1,91 [k. A.]	0.15
	Frauen	12	77	k. A.	-2,10 (k. A.) [k. A.]	35	k. A.	-1,59 (k. A.) [k. A.]	-0,51 [k. A.]	0,15
	< 45 Jahre		36	k. A.	-2,54 (k. A.) [k. A.]	16	k. A.	-1,65 (k. A.) [k. A.]	-0,89 [k. A.]	
	46–64 Jahre	12	64	k. A.	-2,43 (k. A.) [k. A.]	33	k. A.	-1,33 (k. A.) [k. A.]	-1,10 [k. A.]	0,89
	≥ 65 Jahre		12	k. A.	-2,87 (k. A.) [k. A.]	7	k. A.	-2,51 (k. A.) [k. A.]	-0,36 [k. A.]	

ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Gruppenunterschied <sup>b</sup> eigene Berechnung

#### A3.2.3.1.5 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerz allgemein

In Tabelle 30 ist die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schmerz allgemein dargestellt. Aus den Studien Gerdesmeyer 2008, Gollwitzer 2007 und Gollwitzer 2015 des Typs 1a (Tabelle 32) und Marks 2008 und Ibrahim 2010 des Typs 1b (Tabelle 31) standen Responderanalysen zur Verfügung. Aus den Studien Ibrahim 2010, Marks 2008, Speed 2003 und Saxena 2012 des Typs 1a standen stetige Daten zur Verfügung (Tabelle 33).

Tabelle 30: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Schmerz allgemein

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Studien Typ 1a						
Cosentino 2001	hoch	unklar	unklar	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Ibrahim 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Marks 2008	hoch	unklar	ja	nein <sup>b</sup>	nein <sup>c</sup>	hoch <sup>a</sup>
Saxena 2012	niedrig	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>d</sup>
Speed 2003	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Studien Typ 1b						
Gerdesmeyer 2008	hoch	ja	ja <sup>e</sup>	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Gollwitzer 2007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gollwitzer 2015	niedrig	ja	ja <sup>e</sup>	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Die Ergebnisse der Endpunkte werden zu nicht a priori festgelegten Zeitpunkten berichtet, sodass keine Aussage über die Veränderung vom Studienbeginn bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit möglich ist.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Zu Studienbeginn bestand ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich des Analgetikakonsums.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Da unklar war, ob Patient und Endpunkterheber verblindet waren, wurde das Verzerrungspotenzial für diesen subjektiv erhobenen Endpunkt als hoch eingestuft.

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> ITT-Auswertung entspricht hier dem "full analysis set" wie in der ICH-Guideline E9 [126] definiert

#### Ergebnisse zu Schmerz allgemein A3.2.3.1.6

Tabelle 31: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1a) – Ergebnisse: Schmerz allgemein (Responderanalysen)

Studie	Zeitpunkt in Wochen nach Behandlung	ESW	TT	Schei	inbehandlung	Intervention vs. Vergleich	
		N Patienten mit Response n (%)		N Patienten mit Response n (%)		OR [95 %-KI]; p-Wert	
Ibrahim 2010 <sup>a</sup>	1						
	24	25	25 (100)	25	4 (16)	k. A. [k. A.]; 0,001	
Marks 2008 <sup>b</sup>							
	26°	16	9 (56,2)	9	4 (44,4)	k. A. [k. A.]; 0,44	
k. A.: keine A	ngabe; KI: Konf	idenzi	ntervall; N: Anzah	ıl ausge	werteter Patienten		

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Veränderung der VAS um mehr als 60 % seit Studienbeginn

Tabelle 32: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1b) – Ergebnisse: Schmerz allgemein (Responderanalysen)

Studie	Zeitpunkt in Wochen	ESWT		Schei	nbehandlung	Intervention vs. Vergleich	
		N <sup>a</sup> Patienten mit Response n (%)		N <sup>a</sup>	Patienten mit Response n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	
Gerdesmeyer 2	2008 <sup>b</sup>						
	12	125	75 (60,00)	118	48 (40,68)	k. A. [k. A.]; 0,001 <sup>c, d</sup>	
	12	125	k. A.	118	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,002 <sup>e</sup>	
Gollwitzer 200	07 <sup>b</sup>						
	12	20	10 (50)	20	8 (40)	k. A. [k. A.]; 0,306	
Gollwitzer 20	15 <sup>b</sup>						
	12	125	62 <sup>f</sup> (49,6)	121	47 <sup>f</sup> (38,8)	1,56 [k. A.]; 0,046 <sup>d</sup>	
KI: Konfidenz	intervall; N: A	nzahl au	sgewerteter Patie	nten; OI	R: Odds Ratio		

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Veränderung der VAS um mehr als 50 % seit Studienbeginn

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> eigene Berechnung

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Response ist definiert als 60%ige Verbesserung auf der VAS-Schmerzskala.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Adjustierte Daten nach der "score correction for interfering analgesic therapy"-Methode (Erhöhung der 0–10 cm der VAS um 2 cm) durch die Studienautoren für die Patienten, die Schmerzmittel eingenommen haben. In der Interventionsgruppe betraf das 19,2 % der Patienten, in der Vergleichsgruppe 16,9 %.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> p-Werte aus einseitigem Test auf Überlegenheit, sodass statistische Signifikanz bei p < 0,025 gegeben ist

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Adjustierte Daten nach der "worst rank score"-Technik durch die Studienautoren für die Patienten, die Schmerzmittel eingenommen haben. In der Interventionsgruppe betraf das 19,2 % der Patienten, in der Vergleichsgruppe 16,9 %.

f eigene Berechnung

Abschlussbericht N15-06

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

Version 1.0 29.03.2017

Tabelle 33: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1a) – Ergebnisse: Schmerz allgemein (stetige Daten)

Studie	VAS (Bereich)	Zeit- punkt	ESWT			Schein	behandlung		Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
		Wochen	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studien- beginn [95 %-KI]; p-Wert
Cosentino 2001	0–10	0	30	8,1° (k. A.) [k. A.]		30	8,2 <sup>a</sup> (k. A.) [k. A.]			
		13 <sup>c</sup>	30	4,1 <sup>a</sup> (k. A.) [k. A.]	k. A.	30	8,6 <sup>a</sup> (k. A.) [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; < 0,001	k. A. [k. A.]; < 0,001
Ibrahim	0–10	0	25	8,5 (1,5)° [k. A.]		25	8,9 (1,0)° [k. A.]			
2010		12	25	1,1 (1,5)° [k. A.]	k. A.	25	$7,7 (1,0)^{c}$ [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; < 0,001	k. A.
		24	25	$0,5 (0,5)^{c}$ [k. A.]	k. A.	25	$7,4 (2,5)^{c}$ [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; < 0,001	k. A.
Marks 2008	0–100	0	16	52,2 (12,9) [k. A.]		9	45,7 (32,8) [k. A.]			
		26 <sup>b</sup>	16	23,95° (k. A.) [k. A.]	-28,25 (26,06) [k. A.]	9	43,92° (k. A.) [k. A.]	-1,78 (44,42) [k. A.]	k. A. [k. A.]; 0,15	k. A.
Saxena	0–10	0	11	8,7 (1,4) [k. A.]		14	8,0 (1,1) [k. A.]		k. A. [k. A.]	
2012		52°	11	3,4 (3,3) [k. A.]	k. A.	14	5,1 (2,7) [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,18	k. A.
Speed 2003	0–100	$0^d$	46	73,6 (20,1) [k. A.]		42	70,0 (20,1) [k. A.]			
		17	k. A.e	34,7 (33,4) [k. A.]	k. A.	k. A.e	29 (30) [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; > 0,05	k. A.

(Fortsetzung)

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

# Tabelle 33: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1a) – Ergebnisse: Schmerz allgemein (stetige Daten) (Fortsetzung)

ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 34: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien Typ 1b) – Ergebnisse: Schmerz allgemein (stetige Daten)

Studie	VAS (Bereich)	Zeit- punkt	ESWT			Scho	einbehandlung		Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
		Wochen	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studienbeginn [95 %-KI]; p-Wert
Gollwitzer	0–10	0	20	7,1 (1,9) [k. A.]		20	6,5 (1,9) [k. A.]			
2007		12	20	k. A.	-5,0 (k. A.) [k. A.]	20	k. A.	-3,0 (k. A.) [k. A.]	k. A. [k. A.]; 0,047	k. A.

ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> aus Abbildung abgelesen

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Änderung der VAS von 1 Monat bis 6 Monate Nachbeobachtung; Behandlungsende bis 6 Monate Nachuntersuchung

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> eigene Berechnung

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Daten zu Studienbeginn liegen nicht vor. Zum Zeitpunkt 0 erfolgte die erste Therapiesitzung.

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> In der ESWT-Gruppe werden 4 Patienten, in der Vergleichsgruppe 8 Patienten nicht nachbeobachtet. Es ist unklar, ob und wie die fehlenden Ergebnisse für diese Patienten ersetzt wurden.

#### Metaanalysen

#### Früher Zeitpunkt (Responderanalysen)

Beim Endpunkt Schmerz allgemein berichteten die Studien Gerdesmeyer 2008, Gollwitzer 2007 und Gollwitzer 2015 Ergebnisse, die metaanalytisch zusammengefasst werden konnten (Abbildung 10).

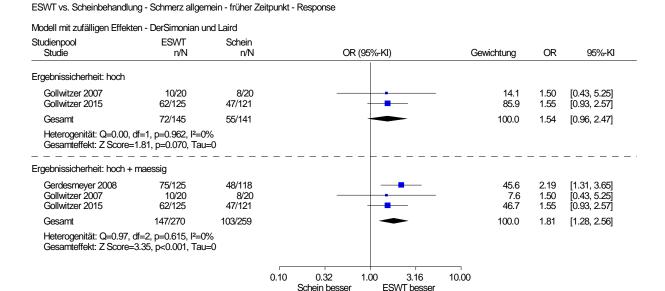


Abbildung 10: ESWT versus Scheinbehandlung – Schmerz allgemein – früher Zeitpunkt – Responderanalysen

Die beiden Studien von Gollwitzer, die eine hohe Ergebnissicherheit aufwiesen, zeigten homogene Ergebnisse, sodass ein gemeinsamer Effektschätzer berechnet werden konnte. Dieser Effektschätzer war nicht statistisch signifikant. Betrachtete man den gesamten Studienpool durch Hinzunahme von Gerdesmeyer 2008, zeigte sich insgesamt ein homogenes Ergebnis mit einem statistisch signifikanten Effekt. Es wurde insgesamt ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung abgeleitet.

#### Früher Zeitpunkt (stetige Daten)

Die Studien Gollwitzer 2007, Ibrahim 2010, Cosentino 2001 und Speed 2003 berichteten stetige Daten zum Endpunkt Schmerz allgemein, die zusammengefasst werden konnten (Abbildung 11).

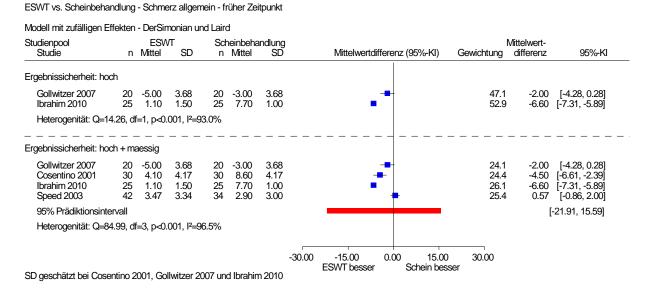


Abbildung 11: ESWT versus Scheinbehandlung – Schmerz allgemein – früher Zeitpunkt – stetige Daten

Die beiden Studien Gollwitzer 2007 und Ibrahim 2010, die eine hohe Ergebnissicherheit aufwiesen, zeigten heterogene Effekte. Betrachtete man den gesamten Studienpool, zeigte sich eine erhebliche Heterogenität ( $I^2 = 96,5$  %, p < 0,001), sodass kein gepoolter Effektschätzer berechnet wurde. Zudem überdeckte das Prädiktionsintervall den Nulleffekt, weswegen nicht ausgeschlossen werden konnte, dass einzelne (neue) Studien keinen Effekt oder sogar einen Effekt zuungunsten der ESWT aufweisen. Insgesamt widerspricht dieses Ergebnis nicht dem der Metaanalyse zu Responderanalysen in Abbildung 10, auf der die Effektaussage für den Endpunkt Schmerz allgemein zum frühen Zeitpunkt beruht.

#### Später Zeitpunkt (Responderanalysen)

Für den Endpunkt Schmerz allgemein konnten die Responderanalysen von Ibrahim 2010 und Marks 2008zusammengefasst werden (Abbildung 12).

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

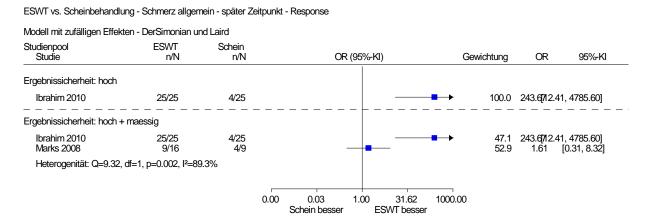


Abbildung 12: ESWT versus Scheinbehandlung – Schmerz allgemein – später Zeitpunkt – Responderanalysen

Bei Betrachtung der Studie Ibrahim 2010, die eine hohe Ergebnissicherheit aufwies, zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (p < 0.001). Betrachtete man beide Studien gemeinsam, zeigten sich heterogene Effekte. Insgesamt wurde ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der ESWT abgeleitet.

#### Später Zeitpunkt (stetige Daten)

Aus den Studien Ibrahim 2010, Saxena 2012 und Marks 2008 konnten die stetigen Daten für den Endpunkt Schmerz allgemein zusammengefasst werden (Abbildung 13).

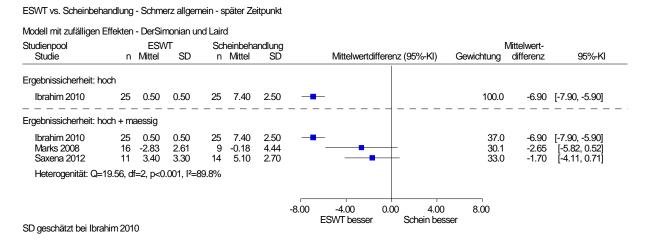


Abbildung 13: ESWT versus Scheinbehandlung – Schmerz allgemein – später Zeitpunkt – stetige Daten

Nur die Studie Ibrahim 2010 mit hoher Ergebnissicherheit wies einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der ESWT auf (p < 0.001). Betrachtete man den gesamten Studienpool unter Hinzunahme der Studien Marks 2008 und Saxena 2012, die einen nicht statistisch signifikanten Effekt zugunsten der ESWT zeigten, blieb eine erhebliche Heterogenität

bestehen. Die Effekte waren zudem nicht gleich gerichtet. Zusammenfassend widerspricht das Ergebnis nicht dem Ergebnis der Analyse in Abbildung 12, auf der die Effektaussage für den Endpunkt Schmerz allgemein zum späten Zeitpunkt beruht.

#### Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht und Alter lagen keine Daten vor. Für den potenziellen Effektmodifikator Art der ESWT wurde ein Interaktionstest für den potenziellen Effektmodifikator fokussierte oder radiale ESWT durchgeführt. Es zeigte sich kein Hinweis für eine Effektmodifikation. Somit ergab sich auf Basis der Subgruppenanalyse kein Hinweis auf einen Subgruppeneffekt.

### A3.2.3.2 Zusammenfassung Effektaussagen und Nutzenaussage für den Endpunkt Schmerz

Tabelle 35: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht Effektaussagen und Nutzenaussage Endpunkt Schmerz

Endpunkt	Effektaussage früher Zeitpunkt	Effektaussage später Zeitpunkt	Nutzenaussage insgesamt
Schmerz			$\uparrow \uparrow \uparrow$
Morgenschmerz	<b>↑</b> ↑	<b>↑</b>	
Druckschmerzempfindlichkeit	<b>↑</b> ↑	7	
Schmerz allgemein	1	1	

<sup>↑↑:</sup> Beleg für einen Effekt zugunsten der ESWT

In Tabelle 35 ist die Ableitung der Beleglage auf Effektebene für die einzelnen Schmerzoperationalisierungen zusammengefasst.

Für den Endpunkt Schmerz zeigte sich beim Morgenschmerz zu einem frühen Zeitpunkt ein Beleg für einen Effekt zugunsten der ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung. Keine andere Schmerzoperationalisierungen zeigte zu keinem anderen Zeitpunkt einen deutlich schwächeren Effekt der ESWT. Insgesamt wurde übergreifend für den Endpunkt Schmerz ein Beleg für einen Nutzen zugunsten der ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung abgeleitet.

#### A3.2.3.3 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Der Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens wurde in den ausgewerteten Studien mit unterschiedlichen Instrumenten erhoben. In Tabelle 36 ist eine Übersicht der Instrumente gegeben, die für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Eine genaue Beschreibung der verwendeten Instrumente befindet sich in Kapitel A7.

<sup>↑:</sup> Hinweis auf einen Effekt zugunsten der ESWT

<sup>→:</sup> Anhaltspunkt f
ür einen Effekt zugunsten der ESWT

<sup>↑↑:</sup> Beleg für einen Nutzen zugunsten der ESWT

Tabelle 36: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht der verwendeten Instrumente zur Erfassung des Endpunkts körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Studien	Verwendete Instrumente / Messart				
Studien Typ 1a					
Abt 2002	Roles and Maudsley Score				
Ibrahim 2010	Roles and Maudsley Score				
Rompe 1996 I	Lauffähigkeit <sup>a</sup>				
Rompe 2003	AOFAS				
Saxena 2012	Roles and Maudsley Score				
Studien Typ 1b					
Gerdesmeyer 2008	Roles and Maudsley Score				
Gollwitzer 2007	Roles and Maudsley Score				
Gollwitzer 2015	Roles and Maudsley Score				
Haake 2003	Roles and Maudsley Score				
Malay 2006	schmerzfreie Laufdistanz				
AOFAS: American Orthopaedic Foot and Ankle Society's Ankle-Hindfoot Scale					

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Lauffähigkeit ohne Pause, um die schmerzhafte Ferse zu entlasten: 0 = < 5 Minuten; 1 = < 15 Minuten; 2 = < 30 Minuten; 3 = < 45 Minuten; 4 = < 60 Minuten; 5 = > 60 Minuten

# A3.2.3.3.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 37 zeigt die Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens.

Tabelle 37: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

1						
Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Studien Typ 1a						
Abt 2002	niedrig	unklar	nein <sup>a</sup>	ja	ja	hoch
Ibrahim 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Rompe 1996 I	hoch	unklar	nein <sup>b</sup>	ja	ja	hoch <sup>c</sup>
Rompe 2003	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch <sup>c</sup>
Saxena 2012	niedrig	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>d</sup>
Studien Typ 1b						
Gerdesmeyer 2008	hoch	ja	ja <sup>e</sup>	ja	ja	hoch <sup>c</sup>
Gollwitzer 2007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gollwitzer 2015	niedrig	ja	ja <sup>d</sup>	ja	ja	niedrig
Haake 2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Malay 2006	hoch	ja	unklar	unklar	ja	hoch <sup>c</sup>
ITT: Intention to treat						
						<u> </u>

<sup>a</sup> 4 von 36 randomisierten Patienten wurden nicht nachverfolgt. Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Behandlungsgruppe sie initial zugeordnet wurden.

# A3.2.3.3.2 Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens) sind die Ergebnisse zu Responderanalysen aus Studien des Typs 1a in Tabelle 38 dargestellt. Die Studien Gerdesmeyer 2008, Gollwitzer 2007, Gollwitzer 2015, Haake 2003 und Malay 2006 berichteten Responderanalysen. Die Studien Abt 2002 und Saxena 2012 berichteten Daten für jede Kategorie des Roles and Maudsley Score (Tabelle 38). Diese wurden zur weiteren Verwendung dichotomisiert und dem am häufigsten verwendeten Responsekriterium von einem Roles and Maudsley Score 1 oder 2 angepasst. Dies entspricht

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> 6 von 36 randomisierten Patienten wurden nicht nachverfolgt. Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Behandlungsgruppe sie initial zugeordnet wurden.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Da unklar war, ob Patient und Endpunkterheber verblindet waren, wurde das Verzerrungspotenzial für diesen subjektiv erhobenen Endpunkt als hoch eingestuft.

e ITT-Auswertung entspricht hier dem "full analysis set" wie in der ICH-Guideline E9 [126] definiert

einem exzellenten Ergebnis ohne Symptome nach der Behandlung beziehungsweise einer deutlichen Verbesserung im Vergleich zur Vorbehandlung.

Stetige Daten wurden in den Studien Ibrahim 2010, Rompe 1996 I, Rompe 2003, Saxena 2012, Gollwitzer 2007 und Gollwitzer 2015 berichtet. Diese Ergebnisse aus den Studien des Typs 1a sind in Tabelle 40 und die aus Studien des Typs 1b in Tabelle 41 dargestellt.

Tabelle 38: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien des Typ 1a) – Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Studie	Instrument	Bereich	Zeitpunkt Wochen	ESWT			Scheinbe- handlung
				N	n (%)	N	n (%)
Abt 2002	Roles and	1	48	17	9 (53)	15	0
	Maudsley Score	2			6 (35)		5 (33)
	Score	3			2 (12)		6 (40)
		4			0		4 (27)
Saxena 2012	Roles and	1	52 <sup>a</sup>	11	4 (36) <sup>a</sup>	14	$0^{\mathrm{a}}$
	Maudsley Score	2			1 (9) <sup>a</sup>		6 (43) <sup>a</sup>
	Score	3			4 (36) <sup>a</sup>		3 (21) <sup>a</sup>
		4			$2(18)^{a}$		5 (36) <sup>a</sup>
N: Anzahl ausg	gewerteter Patien	ten; n: Anza	hl Patienten pr	o Bere	eich	•	

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> eigene Berechnung

\_\_\_

Tabelle 39: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien des Typs 1b) – Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens (Responderanalysen)

Studie	Zeitpunkt in Wochen	ESWT		Sche	inbehandlung	Intervention vs. Vergleich	
		N	Patienten mit Response n (%)	N	Patienten mit Response n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	
Gerdesmeyer 20	08 <sup>a</sup>						
	12	125	73 (58,4)	118	49 (41,52)	k. A. [k. A.]; 0,003 <sup>b</sup>	
Gollwitzer 2007	с						
	12	20	12 (60)	20	8 (40)	k. A. [k. A.]; 0,042	
Gollwitzer 2015	С						
	12	125	76 <sup>e</sup> (60,8)	121	45 <sup>e</sup> (37,2)	2,620 [k. A.]; 0,001 <sup>b</sup>	
Haake 2003 <sup>d</sup>	1						
	6	129	28 (22)	132	33 (25)	0,83 [0,47; 1,48]; 0,549 <sup>e</sup>	
Malay 2006 <sup>f</sup>	1						
	12	112	72 (64,3)	56	32 (57,1)	1,42 [0,70; 2,85]; 0,33	
KI: Konfidenzin	tervall; N: An	zahl au	sgewerteter Patiente	en			

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Response ist definiert als Roles and Maudsley Score "excellent" or "good". Alle Ergebnisse sind bereits von den Studienautoren adaptiert (Addition um 1 Punkt auf dem Roles and Maudsley Score) für die Patienten, die Schmerzmittel eingenommen haben.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> p-Werte aus einseitigem Test auf Überlegenheit, sodass statistische Signifikanz erst bei p < 0,025 erreicht ist

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Response ist definiert als Roles and Maudsley Score "excellent" or "good".

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Response ist definiert als Roles and Maudsley Score von 1 oder 2. Zu Studienbeginn hatten alle Patienten einen Roles and Maudsley Score von 3 und 4.

e eigene Berechnung

 $<sup>^{\</sup>rm f}$  Die Studienautoren definieren Response als Verbesserung von  $\geq 1$  Punkt oder Gleichbleiben, wenn der Patient zu Studienbeginn bereits 0 oder 1 der schmerzfreien Laufstrecke erreichte. Allerdings bleibt die Dichotomisierung aus der Publikation nicht nachvollziehbar.

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 40: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien des Typs 1a) – Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens (stetige Daten)

Studie Instrument (Bereich)	Zeit- punkt	ESWT				einbehandlung		Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)		
		Wochen	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studienbeginn [95 %-KI]; p-Wert
Abt 2002	Roles and Maudsley Score (1–4)	48	17	1,6 <sup>a</sup> (0,71 <sup>a</sup> )	k. A.	15	2,9 <sup>a</sup> (0,80 <sup>a</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.
Ibrahim		0	25	$3.8 (0.5)^a [k. A.]$		25	3,8 (0,5) <sup>a</sup> [k. A.]			
2010	Maudsley Score (1–4)	12	25	$1,4 (1,0)^a$ [k. A.]	k. A.	25	$3,2 (1,0)^a$ [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; < 0,001	k. A.
		24	25	$1,3 (0,5)^a$ [k. A.]	k. A.	25	$3,2 (1,0)^a$ [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; < 0,001	
Rompe 1996 I	Lauffähigkeit in Minuten <sup>b</sup>	0	15	1,4 (k. A.) [k. A.]		15	2,1 (k. A.) [k. A.]			k. A.
	(1–5)	6	15	3,9 <sup>a</sup> (k. A.) [k. A.]	k. A.	15	2,2 <sup>a</sup> (k. A.) [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; < 0,001	
Rompe	AOFAS	0	22	52,7 (10) [k. A.]		23	49,7 (10,1) [k. A.]			k. A.
2003	(0–100)	26 <sup>a</sup>	19	89,9 (8,6) [k. A.]	37,2 (15,2) [k. A.]	20	69,1 (20,1) [k. A.]	19,4 (17,8) [k. A.]	k. A. [k. A.]; 0,003	
Saxena	Roles and	0	11	3,7 (0,5) [k. A.]		14	3,2 (1,0) [k. A.]			k. A.
2012	Maudsley Score (1–4)	52 <sup>a</sup>	11	2,4 (1,2) [k. A.]	k. A.	14	2,9 (1,2) [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,68	

AOFAS: American Orthopaedic Foot and Ankle Society's Ankle-Hindfoot Scale; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung

<sup>b</sup> Lauffähigkeit ohne Pause, um die schmerzhafte Ferse zu entlasten: 0 = < 5 Minuten; 1 = < 15 Minuten; 2 = < 30 Minuten; 3 = < 45 Minuten; 4 = < 60 Minuten; 5 = > 60 Minuten

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> eigene Berechnung

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 41: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen (Studien des Typs 1b) – Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens (stetige Daten)

Instrument (Bereich)	Zeit- punkt	ESWT			Scheinbehandlung			Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
	Wochen	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studienbeginn [95 %-KI]; p-Wert
Roles and Maudsley	0	20	3,8 (0,4) [k. A.]		20	3,9 (0,3) [k. A.]			
Score (1–4)	core (1–4) 12	20	k. A.	-1,8 (k. A.) [k. A.]	20	k. A.	-1,3 (k. A.) [k. A.]	k. A.	k. A.
Roles and Maudsley	0	125	3,6 (0,49) [k. A.]		121	3,7 (0,48) [k. A.]			
Score (1–4)	12	124	2,5 (k. A.) [2,3; 2,7]	k. A.	121	2,9 (k. A.) [2,7; 3,1]	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,001 <sup>a, b</sup>	k. A.
	Roles and Maudsley Score (1–4)	Roles and 0 Maudsley Score (1-4) 12  Roles and 0 Maudsley Score (1-4) 12	Roles and Maudsley Score (1-4) 12 20  Roles and Maudsley Score (1-4) 12 20	Roles and   Maudsley   Score (1-4)   12   124   2,5 (k. A.)   Merte   MW (SD)   [95 %-KI]     N   Werte   MW (SD)     N   We	N   Werte   MW (SD)   verglichen   zu Studienbeginn   MW (SD)   [95 %-KI]	N   Werte   MW (SD)   verglichen   zu Studien-beginn   MW (SD)   [95 %-KI]   Score (1-4)   12   124   2,5 (k. A.)   Score (1-4)   12   124   2,5 (k. A.)   k. A.   121	N   Werte   MW (SD)   For Score (1-4)   12   124   2.5 (k. A.)   Score (1-4)   12   124   2.5 (k. A.)   Score (1-4)   12   124   2.5 (k. A.)   K. A.   Score (1-4)   12   124   2.5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   12   124   2.5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   12   124   2.5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   12   124   2.5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   12   124   2.5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   12   124   2.5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   12   124   2.5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   12   124   2.5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   12   124   2.5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   12   124   2.5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   12   124   2.5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   12   124   124   2.5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   12   124   12	N   Werte   NW (SD)   Verglichen   Zu Studienbeginn   NW (SD)   P5 %-KI   Score (1-4)   12   124   2,5 (k. A.)   Score (1-4)   12   124   2,5 (k. A.)   Score (1-4)   12   124   2,5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   12   124   124   2,5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   124   124   2,5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   125   124   124   2,5 (k. A.)   Since (1-4)   125   124   2,5 (k. A.)   Since (1-4)   125   124   2,5 (k. A.)   K. A.   Since (1-4)   125   124   2,5 (k. A.)   Since (1-4)   125   124   124   124   124   124   124   124   124   124   124   12	Roles and Maudsley Score (1-4)   12   124   2,5 (k. A.)   k. A.   Score (1-4)   12   Score (1-4)   Score (1-4)   12   Score (1-4)   Score (1-4)

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> adjustierte Daten nach der "score correction for interfering concomitant therapy" (Addition von 1 Punkt auf dem Roles and Maudsley Score) durch die Studienautoren für die Patienten, die Schmerzmittel eingenommen haben

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> p-Werte aus einseitigem Test auf Überlegenheit, sodass statistische Signifikanz bei p < 0,025 gegeben ist

#### Metaanalysen

#### Früher Zeitpunkt (Responderanalysen)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens zum frühen Zeitpunkt wurden die Responderanalysen von Gollwitzer 2007, Gollwitzer 2015, Gerdesmeyer 2008 und Haake 2003 zusammengefasst (Abbildung 14). In Abbildung 15 wurden die Ergebnisse der Studie Haake 2003 rausgelassen.

ESWT vs. Scheinbehandlung - körperlicher Funktionsstatus - früher Zeitpunkt - Response, mit Haake 2003

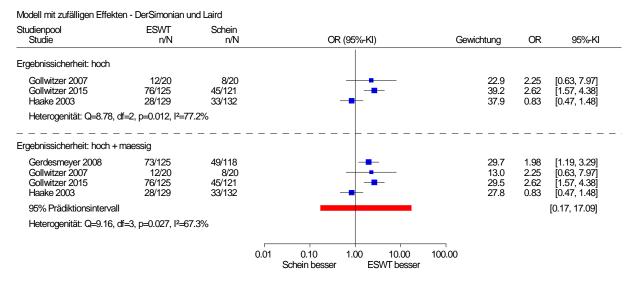


Abbildung 14: ESWT versus Scheinbehandlung – körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – früher Zeitpunkt – Responderanalysen (mit Haake 2003)

 ${\sf ESWT} \ vs. \ Scheinbehandlung \ - \ k\"{o}rperlicher \ {\sf Funktionsstatus} \ - \ fr\"{u}her \ Zeitpunkt \ - \ Response$ 

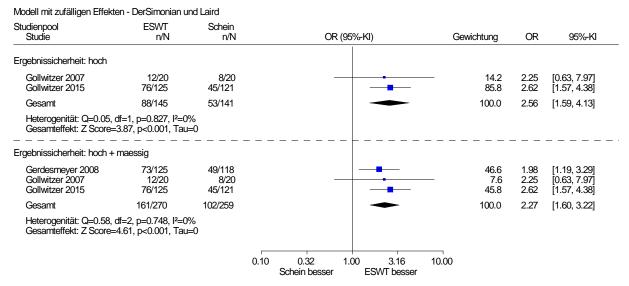


Abbildung 15: ESWT versus Scheinbehandlung – körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – früher Zeitpunkt – Responderanalysen (ohne Haake 2003)

Betrachtete man in Abbildung 14 die Studien mit hoher Ergebnissicherheit (Gollwitzer 2007, Gollwitzer 2015 und Haake 2003), zeigte sich ein heterogenes Ergebnis mit nicht gleich gerichteten Effekten. Bei Betrachtung des gesamten Studienpools blieben die Effekte nicht gleich gerichtet. Zusätzlich überdeckte das Prädiktionsintervall den Nulleffekt, sodass nicht ausgeschlossen werden konnte, dass einzelne (neue) Studien keinen Effekt oder sogar einen Effekt zuungunsten der ESWT aufweisen.

Betrachtete man in Abbildung 15 die Studien mit hoher Ergebnissicherheit (Gollwitzer 2007 und Gollwitzer 2015) zeigte sich ein homogenes Ergebnis und der gemeinsame Effektschätzer war statistisch signifikant. Auch bei Betrachtung des gesamten Studienpools blieb der gemeinsame Effektschätzer statistisch signifikant.

In den Abbildungen 14 und 15 wurde deutlich, dass sich die Ergebnisse der Studie Haake 2003 qualitativ von den Ergebnissen der anderen Studien unterscheiden. Da in allen Studien einzelne Parameter der ESWT variierten, ist nicht ersichtlich, warum die Ergebnisse unterschiedlich sind. Daher wird insgesamt für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zum frühen Zeitpunkt ein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet.

Die Responderanalyse von Malay 2006 wurde aufgrund der unterschiedlichen Responderdefinitionen (Verbesserung von ≥ 1 Punkt oder Gleichbleiben der schmerzfreien Laufstrecke) nicht mitgepoolt. Sie wies jedoch in die gleiche Richtung, da Patienten in der ESWT-Gruppe eine längere schmerzfreie Gehstrecke zurücklegen konnten (OR: 1,42; 95 %-KI [0,70; 2,85]).

#### Früher Zeitpunkt (stetige Daten)

Die Studien Gollwitzer 2007, Gollwitzer 2015, Ibrahim 2010 und Rompe 1996 I berichteten stetige Daten. Die 3 Studien Gollwitzer 2007, 2015 und Ibrahim 2010 verwendeten den Roles and Maudsley Score. Rompe 1996 I erhob die Lauffähigkeit in Minuten eingeteilt in 6 Kategorien. Die Ergebnisse der Studie Rompe 1996 I wurden mit –1 multipliziert, damit die Ergebnisse der unterschiedlichen Scores in die gleiche Richtung weisen und metaanalytisch betrachtet werden konnten (Abbildung 16).

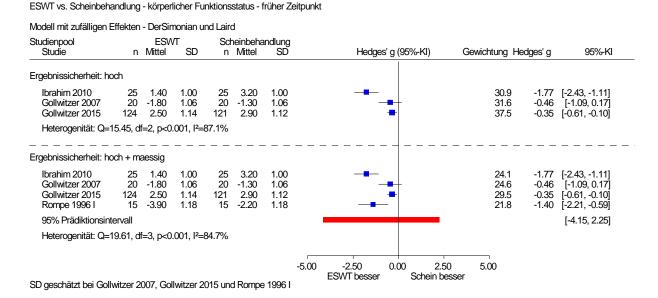


Abbildung 16: ESWT versus Scheinbehandlung – körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – früher Zeitpunkt – stetige Daten

Die Studien Ibrahim 2010 und Gollwitzer 2015 wiesen statistisch signifikante Effekte zugunsten der ESWT auf. Die Effekte aller Studien waren gleichgerichtet. Allerdings wiesen alle Studien insgesamt eine substanzielle Heterogenität (p < 0,001) auf, sodass kein Gesamtschätzer berechnet wurde. Betrachtete man den gesamten Studienpool, zeigte sich eine erhebliche Heterogenität (p < 0,001), sodass kein gepoolter Effektschätzer berechnet wurde. Zudem überdeckte das Prädiktionsintervall den Nulleffekt, weswegen nicht ausgeschlossen werden konnte, dass einzelne (neue) Studien keinen Effekt oder sogar einen Effekt zuungunsten der ESWT aufweisen. Insgesamt widerspricht dieses Ergebnis nicht dem der Metaanalyse zu Responderanalysen in Abbildung 15, auf der die Effektaussage für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zum frühen Zeitpunkt beruht.

#### Später Zeitpunkt (Responderanalysen)

Die Responderanalysen aus den Studien Saxena 2012 und Abt 2002 mit insgesamt 57 Patienten konnten für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens zum späten Zeitpunkt zusammengefasst werden, da beide den Roles and Maudsley Score verwendeten (Abbildung 17).

ESWT vs. Scheinbehandlung - körperlicher Funktionsstatus - später Zeitpunkt - Response

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

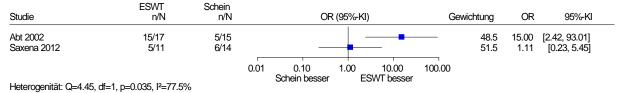


Abbildung 17: ESWT versus Scheinbehandlung – körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – später Zeitpunkt – Responderanalysen

Die beiden Studien Abt 2002 und Saxena 2012 wiesen beide eine niedrige Ergebnissicherheit auf. Betrachtete man beide Studien gemeinsam, zeigten sich keine gleichgerichteten Effekte und aufgrund der Heterogenität (p = 0.035) war es nicht sinnvoll, einen gemeinsamen Effektschätzer zu berechnen. Es wurde kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung zum späten Zeitpunkt abgeleitet.

#### Später Zeitpunkt (stetige Daten)

Die Studien Rompe 2003, Ibrahim 2010 und Saxena 2012 berichteten stetige Daten für diesen Endpunkt zum späten Zeitpunkt. Ibrahim 2010 und Saxena 2012 verwendeten den Roles and Maudsely Score. Rompe 2003 verwendete den American Orthopedic Foot and Ankle Score (AOFAS). Die Ergebnisse der Studie Rompe 2003 wurden mit –1 multipliziert, damit die Ergebnisse der unterschiedlichen Scores in die gleiche Richtung weisen und metaanalytisch betrachtet werden konnten (Abbildung 18).



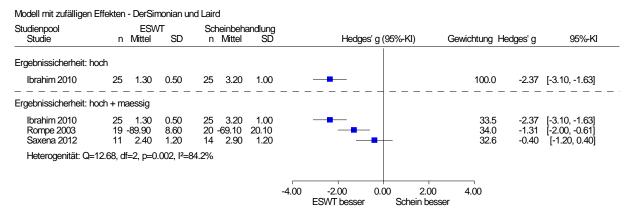


Abbildung 18: ESWT versus Scheinbehandlung – körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – später Zeitpunkt – stetige Daten

Die Studie Ibrahim 2010 mit hoher Ergebnissicherheit zeigte einen statistisch signifikanten Effekt. Bei Betrachtung des gesamten Studienpools blieb das Ergebnis heterogen, bei insgesamt mäßig gleich gerichteten Effekten. Es wurde ein Hinweis für einen Effekt zugunsten der ESWT beim Endpunkt körperlicher Funktionsstatus zum späten Zeitpunkt abgeleitet.

#### Sensitivitätsanalysen

Der Einfluss der Ergebnisse der Studie Haake 2003 wurde im Rahmen von Sensitivitätsanalysen betrachtet (Abbildung 14 und Abbildung 15).

#### Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für die Subgruppenmerkmale Alter und Geschlecht lagen keine Daten vor. Für den potenziellen Effektmodifikator Art der ESWT konnten Daten zum frühen Zeitpunkt ausgewertet werden. Es zeigte sich kein Hinweis auf Effektmodifikation in den Gruppen zum frühen Zeitpunkt, sodass kein Anhaltspunkt für einen Subgruppeneffekt abgeleitet werden konnte.

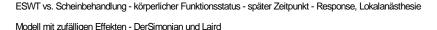
Für den potenziellen Effektmodifikator Anwendung von LA bei der ESWT konnten Daten aus 3 Studien zum späten Zeitpunkt ausgewertet werden (Abt 2002, Saxena 2012 und Ibrahim 2010). Bei der Auswertung von 2 Studien auf Basis von Responderdaten (Abt 2002 und Saxena 2012) zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation (Tabelle 42). Bei Auswertung der 3 Studien auf Basis stetiger Daten zeigte sich hingegen kein Hinweis auf eine Effektmodifikation (p = 0.915). Daher wurde insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Subgruppeneffekt für die Gabe von Lokalanästhesie abgeleitet.

Tabelle 42: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen: Subgruppenanalysen (Interaktionstest) zum Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Effektmodifikator	p-Wert Interaktionstest	
Zeitpunkte	früher Zeitpunkt	später Zeitpunkt
Effektmodifikator Lokalanästhesie	-	0,035
SG: Lokalanästhesie erhalten		
SG: keine Lokalanästhesie erhalten		
SG: Subgruppe		
-: keine Daten vorhanden		

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017



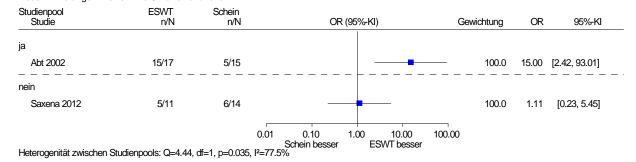


Abbildung 19: Subgruppenanalysen (Interaktionstest) zum Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – später Zeitpunkt – Responderanalysen

# A3.2.3.4 Übersicht über die Ableitung der Nutzenaussage für den körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 43: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht Effektaussagen und Nutzenaussage Endpunkt: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Endpunkt	Effektaussage	Effektaussage	Nutzenaussage
	früher Zeitpunkt	später Zeitpunkt	insgesamt
körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	7	1	P

- →: Anhaltspunkt f
  ür einen Effekt zugunsten der ESWT
- 1: Hinweis für einen Effekt zugunsten der ESWT
- →: Anhaltspunkt f
  ür einen Nutzen zugunsten der ESWT

Wie in Tabelle 43 dargestellt, wurde für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung abgeleitet, der insbesondere aus dem Effekt zum frühen Zeitpunkt resultierte.

### A3.2.3.5 Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Für diesen Endpunkt wurden keine Daten in den eingeschlossenen Studien berichtet.

#### A3.2.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie Gerdesmeyer 2008 der SF-36 erhoben. Eine genaue Beschreibung des SF-36 findet sich in Kapitel A7. Die

Bewertung des Verzerrungspotenzials ist in Tabelle 44 die Ergebnisse in Tabelle 45 dargestellt.

#### A3.2.3.6.1 Verzerrungspotenzial gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 44: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Gerdesmeyer 2008	hoch	ja	jaª	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> ITT-Auswertung entspricht hier dem "full analysis set" wie in der ICH-Guideline E9 [126] definiert

\_

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

#### A3.2.3.6.2 Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 45: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse: gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Instrument (Bereich) <sup>a</sup>	Zeit- punkt Wochen	ESWT			Scheinbehandlung			Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
			N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studien- beginn [95 %-KI]; p-Wert
Gerdesmeyer 2008	SF-36 körperliche Gesundheit	0		k. A. (k. A.) [k. A.]			k. A. (k. A.) [k. A.]			
		12	125	k. A. (k. A.) [k. A.]	-37,2 (48,42)	118	k. A. (k. A.) [k. A.]	-19,5 (52,13)	k. A. [k. A.]; 0,001 <sup>b</sup>	
	SF-36 psychische Gesundheit	0		k. A. (k. A.) [k. A.]			k. A. (k. A.) [k. A.]			
		12	125	k. A. (k. A.) [k. A.]	-14,6 (62,89)	118	k. A. (k. A.) [k. A.]	8,4 (99,06)	k. A. [k. A.]; 0,016 <sup>b</sup>	

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Studienautoren haben den SF-36-Score, entgegen der üblichen Verwendung, umskaliert, sodass 0 den besten und 100 den schlechtesten Wert anzeigt.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> p-Werte aus einseitigem Test auf Überlegenheit, sodass statistische Signifikanz bei p < 0,025 gegeben ist

Es zeigte sich zum frühen Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung. Für die Relevanzbewertung wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Sowohl in der Dimension körperliche Gesundheit (-0,35; 95 %-KI [-0,60; -0,10]) als auch bei der Dimension psychische Gesundheit (-0,28; 95 %-KI [-0,53; -0,03]) lagen die Effekte mit dazugehörigem Konfidenzintervall nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Daher wurde dieser Effekt nicht als relevant interpretiert. Folglich wurde für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden zugunsten der ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung abgeleitet.

#### A3.2.3.7 Unerwünschte Therapiewirkungen

In den ausgewerteten Studien wurden unerwünschte Therapiewirkungen nur unzureichend berichtet. Keine der eingeschlossenen Studien berichtete über schwerwiegende unerwünschte Therapiewirkungen. Schwere unerwünschte Therapiewirkungen werden in den Studien Speed 2003, Malay 2006, Haake 2003 und Ogden 2001 berichtet. Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials sind in Tabelle 46 dargestellt.

#### A3.2.3.7.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Therapiewirkungen

Tabelle 46: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Therapiewirkungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Studien Typ 1a						
Cosentino 2001	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Ibrahim 2010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Rompe 2003	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Speed 2003	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Saxena 2012	niedrig	unklar	ja	ja	ja	hochb
Studien Typ 1b						
Gerdesmeyer 2008	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Gollwitzer 2007	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Gollwitzer 2015	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Haake 2003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Malay 2006	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Ogden 2001	hoch	ja	nein	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Ogden 2004	hoch	ja	ja	nein <sup>c</sup>	ja	hoch <sup>a</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Da unklar ist, ob Patient und Endpunkterheber verblindet waren, wird das Verzerrungspotenzial für diesen subjektiv erhobenen Endpunkt als hoch eingestuft.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Die Ergebnispräsentation weicht erheblich von der geplanten Methodik ab, sodass von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen werden muss.

#### A3.2.3.7.2 Ergebnisse zu unerwünschten Therapiewirkungen

Tabelle 47: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen: Übersicht über unerwünschte Therapiewirkungen

Studie	unerwünschte Therapiewirkungen	
	ESWT	Scheinbehandlung
Studien Typ 1a		
Cosentino 2001	Es wurden keine unerwünschten Therapiewir	kungen berichtet.
Ibrahim 2010	3 Patienten berichteten über Schmerzen während der Therapie, 1 Patient berichtete über eine Hautrötung.	2 Patienten berichteten über Schmerzen während der Therapie.
Rompe 2003	In beiden Behandlungsgruppen haben alle Pa wahrgenommen. Weitere unerwünschte Ther	
Speed 2003	In Speed 2003 trat bei 1 Patienten in der ESWT-Gruppe eine Synkope aufgrund der starken Schmerzen während der ESWT auf.	In der Gruppe mit Scheinbehandlung wurden keine unerwünschten Therapiewirkungen berichtet.
Saxena 2012	Es wurden keine unerwünschten Therapiewir	kungen berichtet.
Studien Typ 1b		
Gerdesmeyer 2008	Bei 33 Patienten in der ESWT-Gruppe traten 50 unerwünschte Therapiewirkungen auf, die sich auf das Gerät bezogen. In der ESWT-Gruppe waren 46 von 50 der unerwünschten Ereignisse, die sich auf das Gerät bezogen, vor allem Unwohlsein und Schmerz während der Therapie.	In der Scheinbehandlungsgruppe traten bei 10 Patienten 11 unerwünschte Therapiewirkungen auf. In der Scheininterventionsgruppe traten vornehmlich bei 7 der 11 unerwünschten Ereignisse Schmerz und Unwohlsein während der Therapie auf.
Gollwitzer 2007	In beiden Gruppen traten kleinere unerwünsch Hämatome auf. In der ESWT-Gruppe traten in als in der Scheinbehandlungsgruppe. Auf Bas detaillierte Aussage zu den unerwünschten T	mehr unerwünschte Therapiewirkungen auf sis der Ergebnispublikation ist keine
Gollwitzer 2015	In der ESWT-Gruppe traten bei 43 Patienten in der ESWT-Gruppe 77 unerwünschte Therapiewirkungen auf, die auf das Gerät zu beziehen waren. Laut den Autoren waren 12 unerwünschte Therapiewirkungen bei 11 Patienten, die die ESWT erhielten, nicht zuzuordnen.	In der Scheinbehandlungsgruppe traten bei 17 Patienten 24 unerwünschte Therapiewirkungen auf, die auf das Gerät zu beziehen waren. Laut den Autoren waren 13 unerwünschte Therapiewirkungen bei 11 Patienten nicht der Therapie zuzuordnen.
Haake 2003	In der ESWT-Gruppe wurden keine schweren unerwünschten Therapiewirkungen berichtet.	In der Scheinbehandlungsgruppe trat bei 1 Patienten eine Thrombose auf.
Malay 2006	Bei 3 Patienten der ESWT-Gruppe traten schwere unerwünschte Therapiewirkungen auf, 2 davon (1,7 %) waren gerätebezogene Quetschungen. Eine lokale Schwellung bei 1 Patienten (0,9 %) wurde nicht dem Gerät zugeordnet.	In der Gruppe mit Scheinbehandlung traten keine unerwünschten Ereignisse auf.
Ogden 2001	In der ESWT-Gruppe trat bei 1 Patienten ein Plantarfaszienriss auf.	In der Scheinbehandlungsgruppe wurde keine schwere unerwünschte Therapiewirkung berichtet.

29.03.2017

Tabelle 47: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen: Übersicht über unerwünschte Therapiewirkungen (Fortsetzung)

Studie	unerwünschte Therapiewirkungen			
	ESWT	Scheinbehandlung		
Ogden 2004	Bei Ogden 2004 wurden die kleineren unerwünschten Ereignisse nicht für die jeweiligen Behandlungsgruppen dargestellt.			
ESWT: extrakorpo	orale Stoßwellentherapie			

In Tabelle 47 sind alle unerwünschten Therapiewirkungen aufgeführt. In den Studien Speed 2003, Haake 2003, Malay 2006 und Ogden 2001 traten schwere unerwünschte Therapiewirkungen auf. Keine dieser schweren unerwünschten Therapiewirkungen war als schwerwiegend einzustufen. Daher wurde insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für die ESWT abgeleitet.

# A3.2.3.8 Übersicht über die Effektaussagen zum Vergleich ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen

In Tabelle 48 sind alle Effektaussagen und die daraus resultierenden Nutzenaussagen für alle Endpunkte, für die Daten ausgewertet werden konnten, für alle ausgewerteten Zeitpunkte zusammengefasst.

Tabelle 48: ESWT versus nicht aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

	Schmerz					S.	su		je.
Morgen-	schmerz	Druck- schmerz-	empfindlich- keit	Schmerz	allgemein	körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens		gesundheits- bezogene Lebensqualität	unerwünschte Therapiewirkunge n
früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	ge be Le	in E u
$\uparrow \uparrow$	1	$\uparrow \uparrow$	(-)	1	1	7	1	7*	(-)
		1	111			1	7	⇔c	(⇔)

- (-)\*: Ergebnisse vorhanden, jedoch nicht zur Nutzenaussage herangezogen
- (-): Daten berichtet, aber nicht zur Nutzenaussage herangezogen, da die Datenlage unzureichend war
- ↑↑: Beleg für einen Effekt zugunsten der ESWT
- 1: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der ESWT
- →: Anhaltspunkt f
  ür einen Effekt zugunsten der ESWT
- →\*: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der ESWT, jedoch nicht klinisch relevant, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der ESWT
- ↑↑: Beleg für einen Nutzen zugunsten der ESWT im Vergleich zur Kontrollgruppe
- ⊅: Anhaltspunkt f
  ür einen Nutzen zugunsten der ESWT im Vergleich zur Kontrollgruppe
- ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg zugunsten der ESWT oder der Kontrollgruppe
- $(\Leftrightarrow)$ : kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg zugunsten der ESWT oder der Kontrollgruppe aufgrund der unzureichenden Datenlage

#### A3.3 ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen

#### A3.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In den folgenden 5 Tabellen werden die eingeschlossenen Studien für den Vergleich ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen charakterisiert. Darin erfolgt eine Beschreibung der Charakteristika der Studien, der Ein- und Ausschlusskriterien und der Charakteristika der angewendeten Interventionen und aktiven Vergleichstherapien. Ebenfalls erfolgt die Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen. Darüber hinaus sind die Parameter der angewendeten ESWT dargestellt.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> früher Zeitpunkt: 6 Wochen bis 6 Monate

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> später Zeitpunkt: 6 Monate bis 5 Jahre

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Das Ergebnis ist statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant.

29.03.2017

Tabelle 49: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Nachbeob- achtung / Auswertungs- zeitpunkte <sup>a</sup>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte <sup>b</sup>
			Studien Typ 1	la	
ESWT vs.	Operation				
Radwan 2012	RCT 2-armig mono- zentrisch	65	3 und 12 Wochen sowie 12 Monate, 2 und 3 Jahre nach der Behand- lung <sup>c</sup>	k. A.; 07/2005– 12/2007	primär: Schmerz sekundär: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens
ESWT vs.	Ultraschall	therapie			
Konjen 2015	RCT 2-armig mono- zentrisch	30	nach 1, 3, 6, 12 und 24 Wochen	Thailand; 07/2010– 05/2012	primär: Schmerz sekundär: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens
ESWT vs.	Glukokort	ikoidinjektion			
Mardani- Kivi 2015	RCT 2-armig mono- zentrisch	84	3, 6 und 12 Wochen nach der Behandlung	Iran; 07/2011– 06/2012 <sup>d</sup>	<b>primär:</b> Schmerz
Porter 2005	RCT 2-armig <sup>d</sup> mono- zentrisch	132	3 und 12 Monate nach der Behandlung	Australien; k. A.	Schmerz <sup>c</sup>
Yucel 2010	RCT 2-armig	60	3 Monate	Türkei; 01/2005– 12/2006	Schmerz, unerwünschte Therapiewirkungen
			Studien Typ 1	lb	
ESWT vs.	Ultraschall	und Dehnübunge	en		
Grecco 2013	RCT 2-armig mono- zentrisch	40	3 Monate 12 Monate / vor und unmittelbar nach jeder Behandlung 3 Monate 12 Monate	Brasilien (1 Zentrum); 2005–2009	primär: Schmerz

29.03.2017

Tabelle 49: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

	design	(randomisiert) N	achtung / Auswertungs- zeitpunkte <sup>a</sup>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Endpunkte <sup>b</sup>
ESWT vs. 1	Dehnübung	gen			
2010	RCT 2-armig multi- zentrisch	102	2 Monate 4 Monate 15 Monate	Deutschland (3 Zentren); k. A.	primär: Schmerz sekundär: Schmerz, unerwünschte Therapiewirkungen
ESWT vs. l	konvention	elle Behandlung			
2003	RCT 2-armig mono- zentrisch	47	6, 12 und 24 Wochen <sup>e</sup> , 2 Jahre	Deutschland; 01/1999–08/1999	Schmerz, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens <sup>c</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Nachbeobachtungszeitpunkte sind vollständig aufgeführt. In der Nutzenbewertung wurde der Fokus auf die Ergebnisse eines früheren und eines späteren Auswertungszeitpunkts gelegt, zu denen Daten berichtet und ausgewertet wurden.

ausgewertet wurden.

<sup>b</sup> 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.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Unterschiedliche Erhebungsarten im Studienverlauf: Nach 12 und 24 Wochen erfolgte ein Telefoninterview.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Ein dritter Behandlungsarm wurde nicht randomisiert zugeteilt und für die vorliegende Nutzenbewertung entsprechend nicht berücksichtigt.

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Für die Nutzenbewertung konnten in der Interventionsgruppe nur Daten für 12 Wochen nach der Behandlung und für die Vergleichsgruppe zu Studienbeginn herangezogen werden, da nach 12 Wochen ein geplanter Crossover der Vergleichsgruppe stattfand.

29.03.2017

Tabelle 50: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien

Studie (Vergleich)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Studien Typ 1a	a	
Radwan 2012 (Operation)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis</li> <li>mindestens 3 erfolglose konservative Therapieansätze innerhalb von 6 Monaten</li> <li>NSAIDs, Kortikosteroidinjektionen</li> <li>Physiotherapie</li> <li>Bewegungsprogramme (Dehnungsübungen für die Achillessehne und Plantarfaszie)</li> <li>Einlagen</li> <li>Schmerzen nach den ersten 5 Gehminuten am Morgen von ≥ 40 mm auf einer 100-mm-VAS</li> </ul>	<ul> <li>lokale Infektionen, metabolische Erkrankung (insbesondere Diabetes), Krebserkrankung, Gelenkarthritis, generalisierte Polyarthritis, seronegative Arthropathien, ipsilaterale oder kontralaterale vaskuläre oder neurologische Anomalien</li> <li>vorherige chirurgische Eingriffe am betroffenen Bein, Tarsaltunnelsyndrom, kürzliches Trauma, Fuß- oder Gelenkfehlstellung oder Brüche</li> <li>aktive Antikoagulationstherapie, Blutgerinnungsstörung, Herzrhythmusstörungen, Herzschrittmacher oder Stent, Kortikosteroidinjektion innerhalb der letzten 6 Wochen</li> <li>kontralaterale Fersenschmerzen von ≥ 40 mm auf einer 100-mm-VAS</li> </ul>
Konjen 2015 (Ultraschall- therapie)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis</li> <li>1 erfolgloser konservativer Therapieansatz über ≥ 3 Monate</li> <li>Fersenschmerzen von &gt; 5 cm auf einer 10-cm-VAS</li> </ul>	<ul> <li>vorherige chirurgische Eingriffe oder Krebs an der betroffenen Ferse, Fuß- oder Gelenkfrakturen, neurovaskuläre Probleme der unteren Extremitäten</li> <li>Steroidinjektionen innerhalb der letzten 6 Wochen, Ultraschalltherapie innerhalb der letzten 4 Wochen, NSAR-Behandlung innerhalb der letzten Woche</li> <li>Kontraindikation für eine ESWT oder Ultraschall</li> </ul>

29.03.2017

Tabelle 50: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie (Vergleich)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Mardani-Kivi 2015 (Glukokorti- koidinjektion)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis</li> <li>Dauer der Symptomatik &lt; 6 Wochen</li> <li>Fersenschmerzen oder Verdacht auf eine akute plantare Fasziitis</li> <li>Fersenschmerzlinderung am Morgen durch kurzes Gehen, lokalisierte Druckempfindlichkeit am Fersenbeinhöcker in Dorsalflexion</li> <li>Fersenschmerz bei den ersten Schritten am Morgen ≥ 5 auf einer VAS von 0 bis 10</li> </ul>	<ul> <li>jegliche Behandlung innerhalb von 6 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>Osteoarthritis, Diabetes mellitus, periphere Gefäßerkrankung, chronische Herzkrankheit, neurologische, metabolische oder hepatische Erkrankung, Hautinfektionen oder Trauma in der Fersengegend</li> <li>Verdacht auf seronegative Spondylarthropathie, Nervenerkrankung (Radikulopathie, Tarsaltunnelsyndrom)</li> <li>Antikoagulationstherapie oder vorherige Operationen an der Plantarfaszie oder eines Fersensporns, ESWT oder Physiotherapie zur Behandlung des Fersenschmerzes</li> <li>Überempfindlichkeit gegen Lidocain oder Kortikosteroide</li> </ul>
Porter 2005 (Glukokorti- koidinjektion)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis (Schmerzen seit ≥ 6 Wochen)</li> <li>maximale Empfindlichkeit am Ansatz der Plantarfaszie am Fersenbein</li> <li>Schmerzzunahme beim Hüpfen auf dem (betroffenen) Fuß und Linderung durch Taping des Zehenspanns</li> </ul>	<ul> <li>vorangegangene Operation, Kortikosteroidinjektionen oder ESWT zur Behandlung des Fersenschmerzes</li> <li>klinische Anzeichen für seronegative Spondylarthropathie oder regionales Schmerzsyndrom</li> <li>rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus, lokale oder systemische Infektionen, periphere Gefäßkrankheit, metabolische Erkrankung (zum Beispiel Gicht), Blutgerinnungsstörung, Antikoagulationstherapie, Herzschrittmacher</li> <li>nervenbezogene Symptome (Baxter's Nerve Entrapment, Tarsaltunnelsyndrom)</li> <li>Knie-, Fußknöchel- oder Fußfunktionsstörung</li> </ul>
Yucel 2010 (Gluko- kortikoid- injektionen)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis (Schmerzen seit ≥ 6 Monaten)</li> <li>Fehlgeschlagene konservative Therapie seit mindestens 6 Monaten</li> </ul>	<ul> <li>vorherige Operation der Plantarfaszie</li> <li>vorherige Glukokortikoidinjektionen</li> <li>Einnahme von Anti-Koagulanzien</li> </ul>

29.03.2017

Tabelle 50: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie (Vergleich)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Studien Typ 1b		
Grecco 2013 (Ultraschall +	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis (Schmerzen seit ≥ 3 Monaten)</li> </ul>	<ul> <li>Notwendigkeit einer physikalischen Behandlung des Fersenschmerzes</li> </ul>
Dehnübungen)	<ul> <li>durch Ultraschalluntersuchung nachgewiesene plantare Fasziitis mit einer Verdickung der Plantaraponeurose von &gt; 4 mm</li> </ul>	<ul> <li>Koagulopathien und andere Erkrankungen des Bewegungsapparates mit Auswirkungen auf die unteren Extremitäten und die Wirbelsäule</li> </ul>
		<ul> <li>Vorhandensein von Erkrankungen des zentralen oder peripheren Nervensystems, systemisch-entzündlichen Erkrankungen, Stoffwechsel- oder Hormonerkrankungen sowie psychischen Störungen</li> </ul>
Rompe 2010	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis (Schmerzen seit</li> </ul>	■ lokale Injektionen im Vorfeld der Visite zur Randomisierung
(Dehnübungen)	≤ 6 Wochen)	<ul> <li>physikalische Therapie im Vorfeld der Visite zur Randomisierung</li> </ul>
	<ul> <li>Schmerzen ≥ 6 auf der Numeric Rating Scale ([NRS] 0–11)</li> <li>Bereitschaft, auf sonstige Behandlungen oder Arzneimittel während der Behandlung und Follow-up-Phase zu verzichten</li> </ul>	■ Einnahme von nicht steroidalen Antiphlogistika gegen chronische Erkrankungen im Vorfeld der Visite zur Randomisierung, unabhängig davon, ob diese für die Behandlung der plantaren Fasziitis gedacht waren oder nicht
		<ul> <li>vorangegangene Selbstbehandlung mit Stretching</li> </ul>
		<ul> <li>bilaterale plantare Fasziitis</li> </ul>
		Vorgeschichte und / oder Befund einer Fehlfunktion der unteren Extremitäten, lokalen Arthritis, generalisierten Polyarthritis, rheumatoiden Arthritis, Spondylitis ankylosans oder lokalen Arthrose
		<ul> <li>neurologische Anomalien (Veränderungen der tiefen Sehnenreflexe oder motorische oder sensorische Defizite)</li> </ul>
		<ul> <li>röntgengestützte Diagnose (anteroposterior und lateral) einer Arthrose im Fuß oder Knöchel</li> </ul>
		<ul> <li>vorangegangener operativer Eingriff am Fuß</li> </ul>

29.03.2017

Tabelle 50: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
(Vergleich)		
Hammer 2003 (konventionelle Behandlung)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis und nachweisbarem Fersensporn</li> <li>konservative Behandlung (NSAIDs, Heel Cups, Einlagen oder Schuhmodifikationen, lokale Steroide und Elektrotherapie bestehend aus Iontophorese mit Diclofenac) ohne Besserung von wenigstens 6 Monaten</li> </ul>	■ Koagulationsstörungen
ESWT: extrakorp	orale Stoßwellentherapie; k. A.: keine Angabe; NSAID: nicht steroidales A	Antirheumatikum; VAS: visuelle Analogskala

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 51: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der Studienpopulationen

N	Alter [Jahre],	Geschlecht	Symptomdauer	Vorhandensein	Therapie-	Therapie-
	MW (SD)	[w / m], %	[Monate], MW (SD)	Fersensporn in %	abbrecher, n (%)	wechsler, n (%)
		Studien	Typ 1a			
34	37,7 (9,42)	47,1ª / 52,9	18,0 (10,9)	k. A.	3 <sup>b</sup> (8,8) <sup>b</sup>	0 (0)
31	39,7 (8,79)	29,04 <sup>a</sup> / 70,96	17,45 (8,5)	k. A.	$2^{b} (6,5)^{b}$	0 (0)
15	45,6 (1,07)	73,3ª / 26,7ª	15,96 <sup>a</sup> (k. A.)	k. A.	0 (0)	0 (0)
15	45,0 (1,13)	86,7 <sup>a</sup> / 13,3 <sup>a</sup>	16,44 <sup>a</sup> (k. A.)	k. A.	0 (0)	0 (0)
43	43,91 (7,96)	85,3 / 14,7	k. A.	k. A.	9° (20,9) <sup>a</sup>	k. A.
41	44,68 (9,20)	82,3 / 17,7	k. A.	k. A.	$7^{d}(17,1)^{a}$	k. A.
61	38,6 (k. A.)	63,9 <sup>a</sup> / 36,1 <sup>a</sup>	12,7 (k. A.)	k. A.	k. A. <sup>e</sup>	k. A.
64	39,9 (k. A.)	68,8 <sup>a</sup> / 31,2 <sup>a</sup>	14,6 (k. A.)	k. A.	k. A. <sup>e</sup>	k. A.
27	42,9 (7,08)	51,9 <sup>a</sup> /48,1 <sup>a</sup>	37,7 (8,6) <sup>f</sup>	44,4	0 (0)	0 (0)
33	44,7 (9,20)	84,8 <sup>a</sup> /15,2 <sup>a</sup>	39,4 (10,2) <sup>f</sup>	39,4	0 (0)	0 (0)
		Studien	Typ 1b			
20	k. A.	k. A. <sup>g</sup>	min. 3 (k. A.)	k. A.	0 (0)	0 (0)
20	k. A.	k. A.	min. 3 (k. A.)	k. A.	0 (0)	0 (0)
	34 31 15 15 43 41 61 64 27 33	MW (SD)  34 37,7 (9,42) 31 39,7 (8,79)  15 45,6 (1,07) 15 45,0 (1,13)  43 43,91 (7,96) 41 44,68 (9,20)  61 38,6 (k. A.) 64 39,9 (k. A.)  27 42,9 (7,08) 33 44,7 (9,20)	MW (SD)     [w/m], %       Studien       34     37,7 (9,42)     47,1a/52,9       31     39,7 (8,79)     29,04a/70,96       15     45,6 (1,07)     73,3a/26,7a       15     45,0 (1,13)     86,7a/13,3a       43     43,91 (7,96)     85,3/14,7       41     44,68 (9,20)     82,3/17,7       61     38,6 (k. A.)     63,9a/36,1a       64     39,9 (k. A.)     68,8a/31,2a       27     42,9 (7,08)     51,9a/48,1a       33     44,7 (9,20)     84,8a/15,2a       Studien       20     k. A.     k. A.g	MW (SD)  [w/m], %  [Monate], MW (SD)  Studien Typ 1a   34	MW (SD)       Fersensporn in %         Studien Typ 1a         Studien Typ 1b         Fersensporn in %         MW (SD)         Studien Typ 1b         Studien Typ 1b	MW (SD)         [w/m], % [Monate], MW (SD)         Fersensporn in % n (%)         abbrecher, n (%)           Studien Typ 1a           34         37,7 (9,42)         47,1a/52,9         18,0 (10.9)         k. A.         3b (8,8)b           31         39,7 (8,79)         29,04a/70,96         17,45 (8,5)         k. A.         2b (6,5)b           15         45,6 (1,07)         73,3a/26,7a         15,96a (k. A.)         k. A.         0 (0)           15         45,0 (1,13)         86,7a/13,3a         16,44a (k. A.)         k. A.         0 (0)           43         43,91 (7,96)         85,3/14,7         k. A.         k. A.         9c (20,9)a           41         44,68 (9,20)         82,3/17,7         k. A.         k. A.         7d (17,1)a           61         38,6 (k. A.)         63,9a/36,1a         12,7 (k. A.)         k. A.         k. A.           64         39,9 (k. A.)         68,8a/31,2a         14,6 (k. A.)         k. A.         k. A.           27         42,9 (7,08)         51,9a/48,1a         37,7 (8,6)f         44,4         0 (0)           33         44,7 (9,20)         84,8a/15,2a         39,4 (10,2)f         39,4         0 (0)           Studien Typ 1b

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 51: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie (Vergleich)	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	Symptomdauer [Monate], MW (SD)	Vorhandensein Fersensporn in %	Therapie- abbrecher, n (%)	Therapie- wechsler, n (%)
Rompe 2010							
ESWT	48	49,8 (k. A.)	63 / 37 <sup>a</sup>	3,6 (k. A.) <sup>f</sup>	k. A.	24 (50,0) <sup>a</sup>	0 (0)
Dehnübungen	54	53,1 (k. A.)	66 / 34 <sup>a</sup>	3,9 (k. A.) <sup>f</sup>	k. A.	4 <sup>h</sup> (7,4)	0 (0)
Hammer 2003							
ESWT	24	51 (k. A.)	79,2 / 20,8 <sup>a</sup>	8,6 (k. A.)	100 <sup>i</sup>	k. A.	k. A.
konventionelle Behandlung	23	48 (k. A.)	56,5 / 43,5 <sup>a</sup>	10,2 (k. A.)	100 <sup>i</sup>	k. A.	k. A. <sup>j</sup>

ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie; k. A.: keine Angabe; m: männlich MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> eigene Berechnung

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> 1 Patient in der ESWT-Gruppe erhielt vor dem Nachbeobachtungszeitpunkt nach 12 Monaten eine alternative Behandlung mit Kortisoninjektionen und schied daher aus der Studie aus. Für die 2 anderen Patienten sowie für die 2 Patienten in der Kontrollgruppe gibt es keine Angaben zum Grund des Studienabbruchs. Die Daten aller dieser Patienten wurden nur bis zum letztverfügbaren Nachbeobachtungszeitpunkt in der Analyse berücksichtigt.

<sup>° 3</sup> Patienten waren im Laufe der Studie nicht mehr erreichbar und 6 Patienten erhielten Schmerzmittel oder andere Therapiemodalitäten und wurden ausgeschlossen.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> 2 Patienten waren im Laufe der Studie nicht mehr erreichbar und 5 Patienten erhielten Schmerzmittel oder andere Therapiemodalitäten und wurden ausgeschlossen.

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Es werden insgesamt 7 Studienabbrecher berichtet, aber es ist unklar, welcher Gruppe sie angehörten und was die konkreten Abbruchgründe waren. Diese wurden nicht in der Analyse berücksichtigt.

f Angabe in Wochen

g Angaben für Studiengruppe insgesamt: 85 % weiblich

<sup>&</sup>lt;sup>h</sup> 2 Studienteilnehmer haben die Nachbeobachtung abgebrochen.

<sup>&</sup>lt;sup>i</sup> Fersensporn war als Einschlusskriterium definiert.

<sup>&</sup>lt;sup>j</sup> Nach 12 Wochen war ein komplettes Cross-over der Vergleichsintervention geplant.

29.03.2017

Tabelle 52: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Anzahl und Intensität der ESWT-Sitzungen

Studie (Vergleich)	Art der Stoßwellen- generierung	Anzahl Sitzungen	Druck MPa	Energiefluss-dichte mJ/mm <sup>2</sup>	Impulse	Effektive Gesamt- energiedosis <sup>#</sup> mJ/mm <sup>2e</sup>	Frequenz	Behandlungsabstand / Behandlungszeitraum
Studien der Situation 1								
Radwan 2012 (Operation)	elektrohydrau- lisch <sup>a</sup>	1	k. A.	0,12-0,22 <sup>b</sup>	100 1400	320°	k. A.	k. A.
Konjen 2015 (Ultraschalltherapie)	pneumatisch <sup>d</sup>	6	0,2 <sup>e</sup>	k. A.	2000	k. A.	10 Hz	wöchentlich / 6 Wochen <sup>e</sup>
Mardani-Kivi 2015 (Glukokortikoidinjektion)	elektrohydraulisch <sup>a</sup>	3	k. A.	0,15 <sup>b</sup>	2000	900	k. A.	wöchentlich / 3 Wochen <sup>e</sup>
Porter 2005 (Glukokortikoidinjektion)	elektrohydraulisch <sup>a</sup>	3	k. A.	0,08 <sup>f</sup>	1000	240	k. A.	wöchentlich / 3Wochen <sup>e</sup>
Yucel 2010 (Glukokortikoidinjektionen)	elektrohydraulisch <sup>a</sup>	1	k. A.	k. A.	3000	k. A.	k. A.	k. A.
Studien der Situation 2								
Grecco 2013 (Ultraschall + Dehnen)	pneumatisch <sup>d</sup>	3	0,3	k. A.	2000	k. A.	6 Hz	wöchentlich / 3 Wochen
Rompe 2010 (Dehnübungen)	pneumatisch <sup>d</sup>	3	0,4 <sup>e</sup>	0,16 <sup>b</sup>	2000	960	k. A.	wöchentlich / 3 Wochen
Hammer 2003 (konventionelle Behandlung)	piezoelektrisch <sup>a</sup>	3	k. A.	0,2 <sup>b</sup>	3000	1800	k. A.	wöchentlich / 3 Wochen <sup>e</sup>
*: Gesamtenergiedosis = Anzah ESWT: extrakorporale Stoßwel								

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> fokussierte Stoßwelle

b mittlere Energieflussdichte (0,1 mJ/mm²-0,3 mJ/mm²)
c Annahme, dass bei allen Patienten zuerst 100 Impulse mit einer Energieflussdichte von 0,12 und danach 1400 Impulse bei 0,22 mJ/mm² gegeben wurden.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> radiale Stoßwelle

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> eigene Berechnung

f niedrige Energieflussdichte (< 0,1mJ/mm²)

Tabelle 53: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie (Vergleich)	Intervention	Vergleich
Studien Typ 1a		
Radwan 2012 (Operation)	fokussierte ESWT  Lokalanästhesie: nein, Sedierung  Feststellen des Applikationsortes am Fuß: ertastete maximale Druckschmerzempfindlichkeit  Begleittherapie: parallele Therapiemaßnahmen erlaubt	<ul> <li>endoskopische Plantarfasziotomie</li> <li>Lokalanästhesie: nein, Volloder Rückenmarksnarkose</li> <li>Feststellen des         Applikationsortes am Fuß: endoskopisch     </li> <li>Begleittherapie:         Frühmobilisierung des Fußes und Fußgelenks durch         Zehenbelastung in der ersten         Woche postoperativ, übergehend in volle Belastung je nach Verträglichkeit nach der zweiten bis vierten postoperativen Woche     </li> </ul>
Konjen 2015 (Ultraschalltherapie)	radiale ESWT  Lokalanästhesie: nein  Feststellen des Applikationsortes am Fuß: k. A.  Begleittherapie: konventionelles Rehabilitationsprogramm bestehend aus  allgemeiner Gesundheitsberatung (Gewichts- und Aktivitätskontrolle, selbstständige Fußmassage, Hitze- und Kälteanwendungen)  Dehnübungen der Plantarfaszie und des Musculus gastrocnemius  Schuhmodifikationen der Patienten mit Plattfüßen	Ultraschalltherapie (Frequenz von 3 MHz, Intensität von 0,5– 1 Watt/cm², kontinuierlicher Modus für 10 Minuten) mit insgesamt 18 Einheiten (3 pro Woche)  Lokalanästhesie: k. A.  Feststellen des Applikationsortes am Fuß: k. A.  Begleittherapie: wie Intervention
Mardani-Kivi 2015 (Glukokortikoidinjektion)	fokussierte ESWT  Lokalanästhesie: nein  Feststellen des Applikationsortes am Fuß: ertastete maximale Druckschmerzempfindlichkeit  Begleittherapie: keine erlaubt	Kortikosteroidinjektion (1 ml Methylprednisolonacetat [40 mg] und 1 ml Lidocain 2 %)  Lokalanästhesie: ja  Feststellen des Applikationsortes am Fuß: ertastete maximale Druckschmerzempfindlichkeit  Begleittherapie: keine erlaubt

29.03.2017

Tabelle 53: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich
(Vergleich)		
Porter 2005 (Glukokortikoidinjektion)	<ul> <li>fokussierte ESWT</li> <li>Lokalanästhesie: nein</li> <li>Feststellen des Applikationsortes am Fuß: k. A.</li> <li>Begleittherapie: bereits eingetragene Schuheinlagen erlaubt</li> <li>Dehnungsprogramm</li> </ul>	Glukokortikoidinjektion (1 ml Betamethason [5,7 mg] und 2 ml Lidocain 1 %) medial  Lokalanästhesie: ja  Feststellen des Applikationsortes am Fuß: ertasteter maximaler Druckschmerz  Begleittherapie: wie Intervention
Yucel 2010 (Glukokortikoidinjektionen)	fokussierte ESWT Lokalanästhesie: ja Feststellen des Applikationsortes am Fuß: k. A. Begleittherapie: Einlegesohlen (Heel Cups) waren weiterhin erlaubt	Glukokortikoidinjektion (Kombination aus Betamethason- dipropionat und Betamethason Sodium phosphat) und Lidocain 1 % medial Lokalanästhesie: ja Feststellen des Applikationsortes am Fuß: ertasteter maximaler Druckschmerz Begleittherapie: wie Intervention
Studien Typ 1b		
Grecco 2013 (Ultraschall + Dehnübungen)	<ul> <li>radiale ESWT</li> <li>Lokalanästhesie: k. A.</li> <li>Feststellen des Applikationsortes am Fuß: k. A.</li> <li>Begleittherapie: Schmerzmittel erlaubt, Dehnungsübungen zu Hause</li> </ul>	<ul> <li>Physiotherapie</li> <li>2 Sitzungen pro Woche für insgesamt 10 Sitzungen</li> <li>Ultraschall bei einer Frequenz von 1,0 Hz und einer Intensität von 1,2 Watt/cm² für 5-Minuten</li> <li>ein kinesiotherapeutisches Programm inklusive Kräftigungsübungen im Anschluss an die Ultraschallbehandlung und nach Anleitung durch den gleichen Physiotherapeuten bei jeder Sitzung</li> <li>Dehnübungen zu Hause fortgeführt</li> </ul>

29.03.2017

Tabelle 53: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie (Vergleich)	Intervention	Vergleich
Rompe 2010 (Dehnübungen)	<ul> <li>radiale ESWT</li> <li>Lokalanästhesie: nein</li> <li>Feststellen des Applikationsortes am Fuß: k. A.</li> <li>Begleittherapie: Notfallmedikation (75 mg Diclofenac, 2-mal/Tag<sup>a</sup>)</li> </ul>	<ul> <li>Dehnübungen über einen Zeitraum von 8 Wochen 3-mal täglich</li> <li>Kontrolle der korrekten Durchführung der Dehnübungen durch einen Prüfer</li> <li>Patienten wurden gebeten, ihre Übungen in einem Übungstagebuch festzuhalten</li> </ul>
Hammer 2003 (konventionelle Behandlung)	fokussierte ESWT  Lokalanästhesie: nein Feststellen des Applikationsortes am Fuß: am medialen Fersenbein mit Applikationsrohr Begleittherapie: nur Heel Cups	<ul> <li>konventionelle Behandlung</li> <li>Ionophorese mit Diclofenac und NSAIDs<sup>b</sup></li> <li>Begleittherapie: nur Heel Cups</li> </ul>
ESWT: extrakorporale Stoßwelle Entzündungshemmer; MHz: Me	entherapie; Hz: Hertz; k. A.: keine Angab	pen; NSAID: nicht steroidaler

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> bei Nichtverträglichkeit von Diclofenac: Ibuprofen, 600 mg, 2-mal/Tag

#### A3.3.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

In Tabelle 54 sind die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für den Vergleich ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen dargestellt.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Laut den Studienautoren erfolgte eine Weiterbehandlung der Vergleichsgruppe. Die Art der Weiterbehandlung wird nicht weiter spezifiziert.

Tabelle 54: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	gr -sg		Verbli	indung	ge		ial
(Vergleich)	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Studien Typ 1a							
Konjen 2015							
(Ultraschalltherapie)	ja	ja	unklar	unklar	ja	ja	niedrig
Mardani-Kivi 2015 (Glukokortikoid- injektion)	ja	unklar	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Porter 2005							
(Glukokortikoid- injektion)	unklar	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
Yucel 2010 (Glukokortikoid- injektion)	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Radwan 2012							
(Operation)	ja	ja	unklar	unklar	ja	ja	niedrig
Studien Typ 1b							
Grecco 2013 (Ultraschall und Dehnübungen)	unklar	unklar	unklar	unklar	unklar <sup>a</sup>	ja	hoch
Rompe 2010							
(Dehnübungen)	ja	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
Hammer 2003							
(konventionelle Behandlung)	ja	unklar	unklar	unklar	nein <sup>b</sup>	ja	hoch

#### A3.3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Tabelle 56 gibt einen Überblick über die verwendbaren Daten, die in die Nutzenbewertung eingeflossen sind. Darin ist auch eine Übersicht über alle extrahierten Schmerzoperationalisierungen sowie die Instrumente, die zur Erfassung des Endpunkts körperlicher Funktionsstatus eingesetzt wurden, gegeben. Darauf folgend werden die Ergebnisse je aktiver Vergleichsintervention mitsamt der Bewertung des Verzerrungspotenzials pro Endpunkt dargestellt. Im Anschluss an die Ergebnisse folgt die Ableitung der

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Es sind nicht alle Ergebnisse aller ausgewerteten Endpunkte dargestellt.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> In 1 der beiden Ergebnispublikationen ist ein ausgewerteter Endpunkt nicht berichtet.

Beleglage, erst auf Effektebene und anschließend auf Nutzenebene. Diese sind in Tabelle 94 zusammengefasst.

Tabelle 55: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen: Übersicht extrahierte und verwendbare patientenrelevante Endpunkte

Studie			Schi	merz			körperlicher Funktionsstatus	s ens <sup>a</sup>		gen
	Morgen- schmerz		Druck- schmerz-	Druck- schmerz- empfindlich- keit		Schmerz allgemein		emstantanta Aktivitäten des täglichen Lebens <sup>a</sup>	gesundheits- bezogene Lebensqualität	unerwünschte Therapiewirkungen
	früh b	spät <sup>c</sup>	früh <sup>b</sup>	spät <sup>c</sup>	früh <sup>b</sup>	spät <sup>c</sup>	His körperlicher Funktionssta	spät <sup>c</sup>	ges bes	u L
ESWT versus Opera	tion									
Radwan 2012 <sup>d</sup>	S	S	_	_	_	_	r, s	r, s	_	b
ESWT versus Ultras	challthe	rapie		•						
Konjen 2010 <sup>d</sup>	S	S	_	_	_	_	_	_	_	b
ESWT versus Gluko	kortikoi	dinjekti	on							
Mardani-Kivi 2015 <sup>d</sup>	S	_	_ e	_	_	_	_	_	-	_
Porter 2005 <sup>d</sup>	S	S	s <sup>f</sup>	s <sup>f</sup>	_	_	_	-	_	b
Yucel 2010	_	_	s <sup>g</sup>	_h	S	_	_	_	_	b
ESWT versus Ultras	chall un	d Dehnü	bungen	•						
Grecco 2013 <sup>d</sup>	r <sup>i</sup>	r	_j	_g	r <sup>f</sup>	r	_	-	_	b
ESWT versus Dehni	ibungen									
Rompe 2010 <sup>k</sup>	S	S	_	_	S	s	_	_	_	b
ESWT versus konve	ntionelle	Behand	llung							
Hammer 2003 <sup>d</sup>	_	_	r¹	_	r	_	s <sup>m</sup>	_	_	_

<sup>-</sup> Leave 2.50 mars continue continue continue, i. response continue, con see age

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> mit Roles and Maudsley Score erhoben

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> früher Zeitpunkt: zwischen 6 Wochen und 6 Monate

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Später Zeitpunkt: zwischen 6 Monate und 5 Jahre

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Daten mittels VAS erhoben

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Es wurden 2 Responsekriterien berichtet: 1 definiert als Symptomrückkehr, die Symptomfreiheit vorraussetzt und folglich nicht alle Patienten berichtet; 1 definiert als Reaktion auf Behandlung, die nicht weiter definiert war. Beide Responsekriterien wurden nicht extrahiert.

f mittels kg<sup>2</sup>/cm<sup>2</sup> erhoben

<sup>&</sup>lt;sup>g</sup> Schmerzempfindlichkeit bei Druck als Health Tenderness Index (HTI) kategorisiert in 0 = keine Schmerzen, 1 = schmerzhaft, 2 = schmerzhaft und zusammenzucken; 3 = schmerzhaft, zusammenzucken und aufgrund des Schmerzes wegziehen

<sup>&</sup>lt;sup>h</sup> Das Responsekriterium war als Reaktion auf die Behandlung definiert. Da Reaktion nicht definiert wurde, wurden die Responderanalysen nicht extrahiert.

<sup>&</sup>lt;sup>i</sup> Die Ergebnisse zum frühen Zeitpunkt wurden aus der früheren Publikation zur Studie (Greve 2009) verwendet.

<sup>&</sup>lt;sup>j</sup> Die Ergebnisse für Druckschmerzempfindlichkeit konnten nicht verwendet werden, da die Ergebnisse ausschließlich auf Fersenbasis ausgewertet vorliegen.

<sup>&</sup>lt;sup>k</sup> Daten mittels Item(s) des Foot Function Index (FFI) erhoben

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Druckschmerzempfindlichkeit wurde mit dem Daumen festgestellt.

<sup>&</sup>lt;sup>m</sup> Die Studienautoren definieren den Endpunkt als "comfortable walking time" gemessen in Stunden.

#### A3.3.3.1 **ESWT** versus Operation

Für den Vergleich ESWT versus Operation berichtete die Studie Radwan 2010 Daten zu den Endpunkten Schmerz, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und unerwünschte Therapiewirkungen.

#### A3.3.3.1.1 **Schmerz**

Aus der Studie Radwan 2012 lagen Daten zum Endpunkt Morgenschmerz vor. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die Ergebnisse sind in den beiden nachfolgenden Tabellen aufgeführt.

#### A3.3.3.1.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz

Tabelle 56: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Studie Typ 1a						
Radwan 2012 (Operation)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Da unklar ist, ob Patient und Endpunkterheber verblindet waren, wird das Verzerrungspotenzial für diesen subjektiv erhobenen Endpunkt als hoch eingestuft.

29.03.2017

### A3.3.3.1.1.2 Ergebnisse zum Morgenschmerz

Tabelle 57: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen (Studie des Typs 1a) – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)

Studie (Vergleich)	VAS (Bereich)	Zeit- ch) punkt Wochen	ESWT			Operation			Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
			N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studien- beginn [95 %-KI]; p-Wert
Radwan 2012 (Operation)	0–100	0	34	71 (59–78) <sup>a</sup> [k. A.]		31	68 (54–78) <sup>a</sup> [k. A.]			
		12	34	30 (20–40,75) <sup>a</sup> [k. A.]	k. A.	31	30 (25–40) <sup>a</sup> [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,71	k. A.
		52	34	15 (5–25) <sup>a</sup> [k. A.]	k. A.	31	16 (11–25) <sup>a</sup> [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,20	k. A.

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

\_

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Median (25. und 75. Perzentil)

Für den Endpunkt Morgenschmerz berichtete die Studie Radwan 2010 zum frühen und zum späten Zeitpunkt Ergebnisse. Zu keinem Zeitpunkt waren die Ergebnisse statistisch signifikant. Daher wurde insgesamt für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder einen Schaden der ESWT im Vergleich zur Operation abgeleitet.

## A3.3.3.1.2 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

In der Studie Radwan 2012 wurde der Roles and Maudsley Score zur Erhebung des Endpunkts körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens angewendet. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt.

## A3.3.3.1.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 58: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Radwan 2012 (Operation)	niedrig	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Da unklar ist, ob Patient und Endpunkterheber verblindet waren, wird das Verzerrungspotenzial für diesen subjektiv erhobenen Endpunkt als hoch eingestuft.

# A3.3.1.2.2 Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 59: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens (Responderanalysen)

Studie (Vergleich)	Zeitpunkt in Wochen nach Behandlung	ESWT		Oper	ration	Intervention vs. Vergleich	
		N	Patienten mit Response n (%)	N	Patienten mit Response n (%)	OR [95 %-KI]; p- Wert	
Radwan 2012	2 <sup>a</sup> (Operation)						
	12	34	22 (64,7)	31	16 (51,6)	1,72 [0,64; 4,65]; 0,315 <sup>b</sup>	
	52	34	24 (70,6)	31	24 (77,4)	0,70 [0,23; 2,14]; 0,595 <sup>b</sup>	
k. A.: keine	Angabe; KI: Konf	idenz	intervall; N: Anzahl	ausgew	erteter Patienten		

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Response ist definiert als Roles und Maudsley Score von 1 oder 2.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [127])

29.03.2017

Tabelle 60: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens (stetige Daten)

Studie (Vergleich)	Instrument (Bereich)	t Zeit- punkt Wochen	ESWT			Operation			Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
J			N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p- Wert	Änderung verglichen zu Studien- beginn [95 %-KI]; p-Wert
Radwan 2012	Roles and	0	34	4 (4–4) <sup>a</sup>		31	4 (4–4) <sup>a</sup> [k. A.]		k. A. [k. A.]; 0,99	
(Operation) Maudsley Score (1–4)	12	34	2 (2–3) <sup>a</sup> [k. A.]	k. A.	31	2 (2–3) <sup>a</sup> [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,23	k. A.	
		52	34	2 (1–3) <sup>a</sup> [k. A.]	k. A.	31	2 (1–2) <sup>a</sup> [k. A.]	k. A.	k. A. [k. A.]; 0,55	k. A.
ITT: Intention to	treat; KI: Konfide	nzintervall;	MW: N	littelwert; N: Zal	hl der Patienten in	n der A	Auswertung aus IT	T-Population; SI	D: Standardabweichu	ng

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Median (25. und 75. Perzentil)

Für den Vergleich ESWT versus Operation lagen aus der Studie Radwan 2012 zum frühen und zum späten Zeitpunkt sowohl Responderanalysen als auch Analysen stetiger Daten vor. Zu keinem Zeitpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher konnte für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden zugunsten der ESWT im Vergleich zur Operation abgeleitet werden.

## A3.3.3.1.3 Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

#### A3.3.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

#### A3.3.3.1.5 Unerwünschte Therapiewirkungen

### A3.3.3.1.5.1 Verzerrungspotenzial zum Endpunkt unerwünschte Therapiewirkungen

Tabelle 61: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Therapiewirkungen

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Radwan 2012 (Operation)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Da unklar ist, ob Patient und Endpunkterheber verblindet waren, wird das Verzerrungspotenzial für diesen subjektiv erhobenen Endpunkt als hoch eingestuft.

L

#### A3.3.3.1.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Therapiewirkungen

Tabelle 62: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht schwere unerwünschte Therapiewirkungen

Studie (Vergleich)	unerwünschte Therapiewirkungen								
Studie des Typs 1a	Studie des Typs 1a								
Radwan 2012	ESWT	Operation							
(Operation)	In der ESWT-Gruppe traten bei 2 Patienten (6 %) Rötungen und leichtes Kribbeln auf.	Es wurden keine unerwünschten Therapiewirkungen beobachtet.							
ESWT: extrakorpor	ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie								

Da keine schwerwiegenden unerwünschten Therapiewirkungen auftraten, wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für die ESWT abgeleitet.

#### Metaanalysen

Es konnten keine Metaanalysen durchgeführt werden.

#### Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Aus der Studie Radwan 2012 liegen keine Angaben zu Subgruppenauswertungen vor.

#### A3.3.3.2 ESWT versus Ultraschall

Für den Vergleich ESWT versus Ultraschall konnten aus der Studie Konjen 2010 die Endpunkte Schmerz und unerwünschte Therapiewirkungen extrahiert werden.

#### A3.3.3.2.1 Schmerz

In den beiden folgenden Tabellen sind die Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Endpunkt Morgenschmerz und die Ergebnisse dazu aufgeführt.

#### A3.3.3.2.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz

Tabelle 63: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Studie des Typs 1a						
Konjen 2015 (Ultraschall)	niedrig	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Da unklar ist, ob Patient und Endpunkterheber verblindet waren, wird das Verzerrungspotenzial für diesen subjektiv erhobenen Endpunkt als hoch eingestuft.

29.03.2017

### A3.3.3.2.1.2 Ergebnisse zum Morgenschmerz

Tabelle 64: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen (Studie des Typs 1a) – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)

Studie (Vergleich)	VAS (Bereich)	Zeit- punkt	ESWT				raschall		Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
		Wochen	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung N verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]		Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studienbeginn [95 %-KI]; p-Wert
Konjen 2015	0–100	0	15	85,86 (3,76) <sup>a</sup> [k. A.]		15	87,27 (3,68) <sup>a</sup> [k. A.]			
(Ultraschall)		12	15	20,00 (4,14) <sup>a</sup> [k. A.]	-65,87 (0,41) [-74,71; -57,02]	15	45,33 (5,46) <sup>a</sup> [k. A.]	-41,93 (0,49) [-59,12; -24,75]	-25,33 [-26,23; -24,43]; < 0,001	-23,93 [-37,00; -10,86]; 0,001
		24	15	16,00 (5,03) <sup>a</sup> [k. A.]	-69,87 (0,43) [-79,02; -60,71]	15	48,00 (6,24) <sup>a</sup> [k. A.]	-39,27 (0,52) [-57,66; -20,87]	-32,00 [-33,04; -30,96]; < 0,001	-30,60 [-44,40; -16,80]; < 0,001

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; n. s.: nicht signifikant

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> In der Publikation werden die Streuungsmaße als Standardabweichungen bezeichnet. Dies wird angezweifelt und es wird angenommen, dass es sich um Standardfehler handelt. Diese wurden in eigenen Berechnungen in SDs umgerechnet.

Beim Vergleich ESWT versus Ultraschalltherapie aus der Studie Konjen 2015, die eine niedrige Ergebnissicherheit aufwies, lagen Ergebnisse zum frühen und zum späten Zeitpunkt vor. Zu beiden Zeitpunkten war das Ergebnis statistisch signifikant zugunsten der ESWT-Gruppe. Für diesen Endpunkt wurde für eine Relevanzbewertung die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Der Effekt für den frühen Zeitpunkt lag bei –5,08 (95 %-KI [–6,64; –3,53]), der Effekt für den späten Zeitpunkt bei –5,49 (95 %-KI [–7,15; –3,84]) und damit liegt für beide Zeitpunkte die obere Grenze des dazugehörigen Konfidenzintervalls vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von –0,2. Die Ergebnisse wurden als relevante Effekte interpretiert. Es wurde daher ein Anhaltspunkt für einen Effekt zum frühen und zum späten Zeitpunkt abgeleitet. Zusammenfassend konnte für den Endpunkt Schmerz ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zugunsten der ESWT im Vergleich zur Ultraschalltherapie abgeleitet werden.

## A3.3.3.2.2 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

## A3.3.3.2.3 Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

#### A3.3.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

#### A3.3.3.2.5 Unerwünschte Therapiewirkungen

### A3.3.3.2.5.1 Verzerrungspotenzial zum Endpunkt unerwünschte Therapiewirkungen

Tabelle 65: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Therapiewirkungen

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Konjen 2015 (Ultraschall)	niedrig	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Da unklar ist, ob Patient und Endpunkterheber verblindet waren, wird das Verzerrungspotenzial für diesen subjektiv erhobenen Endpunkt als hoch eingestuft.

#### A3.3.3.2.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Therapiewirkungen

Tabelle 66: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht unerwünschte Therapiewirkungen

Studie (Vergleich)	unerwünschte Therapiewirkungen						
Studie des Typs 1a	Studie des Typs 1a						
Konjen 2015	ESWT Ultraschall						
(Ultraschall)	Es wurden keine unerwünschten Therapiewirkungen beobachtet.						
ESWT: extrakorpor	ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie						

Es wurden keine unerwünschten Therapiewirkungen beobachtet, daher wurde kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden für eine der Interventionen abgeleitet.

#### A3.3.3.3 ESWT versus Glukokortikoidinjektionen

Für den Vergleich ESWT versus Glukokortikoidinjektion konnten die Studien Mardani-Kivi 2015, Porter 2005 und Yucel 2010 ausgewertet werden. Aus allen 3 Studien konnte der Endpunkt Schmerz extrahiert werden. Bei den Studien Porter 2005 und Yucel 2010 konnten darüber hinaus noch Daten zum Endpunkt unerwünschte Therapiewirkungen extrahiert werden.

#### **A3.3.3.3.1** Schmerz

Die Studien Mardani-Kivi 2015 und Porter 2005 berichteten den Endpunkt Morgenschmerz. Porter 2005 und Yucel 2010 berichteten den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit. Nur die Studie Yucel 2010 berichtete den Endpunkt Schmerz allgemein. Die Ergebnisse, einschließlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials, sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt.

#### A3.3.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz

Tabelle 67: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Studien Typ 1a						
Mardani-Kivi 2015 (Glukokortikoidinjektion)	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	nein <sup>b</sup>	hoch <sup>c</sup>
Porter 2005 (Glukokortikoidinjektion)	hoch	unklar	unklar <sup>d</sup>	ja	ja	hoch <sup>c</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> unklar, wie mit Protokollverletzern umgegangen wurde

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> unklar, welcher Test verwendet wurde

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> 7 von 125 randomisierten Patienten wurden nicht nachverfolgt. Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Behandlungsgruppe sie initial zugeordnet wurden.

Version 1.0 Abschlussbericht N15-06

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

#### A3.3.3.1.2 **Ergebnisse zum Morgenschmerz**

Tabelle 68: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen (Studien des Typs 1a) – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)

Studie (Vergleich)	VAS (Bereich)	• .	ESW	Т		Glul	kokortikoidinje	ktion	Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
		Wochen	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studien- beginn [95 %-KI]; p-Wert
Mardani-Kivi 2015	0–10	0	43	9,16 (1,02) [8,8; 9,5]		41	8,82 (1,26) [8,4; 9,3]			
(Glukokorti- koidinjektion)		12	34	6,9 (3,1) [5,8; 7,9]	-2,3 (2,9) [-3,3; -1,3]	34	3,4 (3,7) [2,1; 4,6]	-5,5 (3,9) [- 6,8; -4,1]	3,50 [1,85; 5,15]; < 0,001	3,20 [1,54; 4,86]; < 0,001
Porter 2005 (Glukokorti-	0–10	0	61	5,52 (3–8) <sup>a</sup> [k. A.]		64	5,47 (2–8) <sup>a</sup> [k. A.]			
koidinjektion)		12	61	3,69 (0–8) <sup>a</sup> [k. A.]	k. A.	64	1,48 (0–7) <sup>a</sup> [k. A.]	k. A.	2,21 [1,73; 2,69]; < 0,001 <sup>b</sup>	k. A.
		52	61	0,84 (0–4) <sup>a</sup> [k. A.]	k. A.	64	0,84 (0–7) <sup>a</sup> [k. A.]		0,00 [-0,42; 0,42]; > 0,999 <sup>b</sup>	k. A.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Spannweite <sup>b</sup> eigene Berechnung

Für den Endpunkt Morgenschmerz lagen zum frühen Zeitpunkt stetige Daten aus den Studien Mardani-Kivi 2015 und Porter 2005 vor. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten war nicht sinnvoll, da beide Studien Patienten mit unterschiedlicher Dauer der Symptomatik Fersenschmerz einschlossen. In der Studie Mardani-Kivi 2015 waren Patienten mit akutem Fersenschmerz (< 6 Wochen) und in Porter 2005 Patienten mit Fersenschmerz ( $\ge 6$  Wochen) eingeschlossen. Zum frühen Zeitpunkt zeigte sich bei beiden Studien ein statistisch signifikanter Effekt (p < 0.001) zuungunsten der ESWT.

Für die Studie Porter 2005 lag zusätzlich eine Responderanalyse zum späten Zeitpunkt vor. Für die Studie Mardani-Kivi 2015 lagen zusätzlich 2 Responderanalysen zum frühen Zeitpunkt vor. 1 der beiden Responsekriterien war als Symptomrückkehr definiert und als Steigerung auf der VAS um 2 Punkte operationalisiert. Da dieses Responsekriterium eine Symptomfreiheit des Patienten voraussetzt und folglich nicht die Ergebnisse des gesamten betrachteten Studienpools ausgewerteter Patienten darstellt, wurden die Ergebnisse dieser Responderanalyse nicht extrahiert. Das zweite Responsekriterium war als Reaktion auf die Behandlung definiert und wurde in beiden Studien (Mardani-Kivi 2015 und Porter 2005) berichtet. Da in beiden Studien Reaktion nicht definiert wurde und auch sonst keine MID berichtet war, wurden beide Responderanalysen nicht extrahiert.

Für das statistisch signifikante Ergebnis der Mittelwertdifferenzen aus den Studien Mardani-Kivi 2015 und Porter 2005 wurde, um die Relevanz des Ergebnisses zur mittleren Veränderung zu prüfen, die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Die Effekte in beiden Studien (1,01 bzw. 1,61) mit den dazugehörigen Konfidenzintervallen (95 %-KI [0,51; 1,52] bzw. 95 %-KI [1,20; 2,01]) lagen vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Beide Effekte wurden als relevant interpretiert. Daher kann zum frühen Zeitpunkt für den Endpunkt Morgenschmerz für den Vergleich ESWT versus Glukokortikoidinjektion ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der ESWT abgeleitet werden.

Zum späten Zeitpunkt lagen für den Endpunkt Morgenschmerz aus der Studie Porter 2005 stetige Daten vor, die keinen statistisch signifikanten Effekt zugunsten einer Therapie zeigten. Daher konnte zum späten Zeitpunkt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten einer Therapie abgeleitet werden.

#### A3.3.3.3.1.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit

Tabelle 69: ESWT versus aktive Vergleichsintervention – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Druckschmerzempfindlichkeit

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Porter 2005 (Glukokortikoidinjektion)	hoch	unklar	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Yucel 2010 (Glukokortikoidinjektion)	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> 7 von 125 randomisierten Patienten wurden nicht nachverfolgt. Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Behandlungsgruppe sie initial zugeordnet wurden.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

29.03.2017

#### A3.3.3.1.4 Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit

Tabelle 70: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (stetige Daten)

Studie (Vergleich)	Instrument (Bereich)	Zeit- punkt	ESWT			Glukokortikoidinjektion			Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
		Wochen	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studienbeginn [95 %-KI]; p-Wert
Porter 2005 (Glukokortiko	0–11 kg/cm <sup>2a</sup>	0	61	5,2 (1–11) [k. A.] <sup>b</sup>		64	5,3 (1–11) <sup>b</sup> [k. A.]			
idinjektion)		12	61	6,72 (4–11) <sup>b</sup> [k. A.]	k. A.	64	9,42 (7–11) <sup>b</sup> [k. A.]	k. A.	-2,70 [-3,11; - 2,29]; < 0,001°	k. A.
		52	61	9,54 (5–11) <sup>b</sup> [k. A.]	k. A.	64	9,6 (7–11) <sup>b</sup> [k. A.]	k. A.	-0,06 [-0,45; 0,33]; 0,764 <sup>c</sup>	k. A.
Yucel 2010	HTI	0	27	1,1 (0,10)		33	1,0 (0,20)		k. A. [k. A.,	k. A.
(Glukokortiko idinjektion)	0-3 <sup>d</sup>	12	27	0,2 (0,10)	-0,9	33	0,2 (0,10)	-0,8	k. A.]; n. s.	

HTI: Heel Tenderness Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; n. s.: nicht signifikant; SD: Standardabweichung

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Eine höhere Angabe von kg/cm<sup>2</sup> bedeutet, dass der Patient mehr Druck tolerieren kann und weniger druckempfindlich ist.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Spannweite

c eigene Berechnungen

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Schmerzempfindlichkeit bei Druck wurde kategorisiert in 0 = keine Schmerzen, 1 = schmerzhaft, 2 = schmerzhaft und zusammenzucken; 3 = schmerzhaft, zusammenzucken und wegziehen aufgrund des Schmerzes

Für den Vergleich ESWT versus Glukokortikoidinjektion lagen für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit zum frühen Zeitpunkt stetige Daten aus den Studien Porter 2005 und Yucel 2010 vor. Die Studie Porter 2005 präsentierte zusätzlich stetige Daten und Responderanalysen zum späten Zeitpunkt. Das Responsekriterium in der Studie Porter 2005 war als Reaktion auf die Behandlung definiert. Da Reaktion nicht definiert wurde und auch sonst keine MID berichtet war, wurden die Responderanalysen nicht extrahiert.

Die Ergebnisse der beiden Studien zum frühen Zeitpunkt konnten gemeinsam dargestellt werden. Dazu wurden die Ergebnisse der Studie Yucel 2010 mit –1 multipliziert, damit die Ergebnisse unterschiedlicher Scores in die gleiche Richtung weisen und gemeinsam betrachtet werden können (Abbildung 20).

ESWT vs. Glukokortikoidinjektion - Druckschmerzempfindlichkeit - früher Zeitpunkt

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

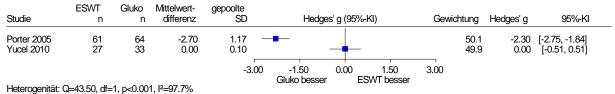


Abbildung 20: ESWT versus aktive Vergleichsbehandlung – Druckschmerzempfindlichkeit – früher Zeitpunkt –stetige Daten

Die Effekte der Studien sind nicht gleich gerichtet. Aufgrund der hohen Heterogenität (p=0,001) war es nicht sinnvoll, einen gemeinsamen Effektschätzer zu berechnen. Es wurde kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer ESWT im Vergleich zur Glukokortokoidinjektion abgeleitet.

Wie auch beim Morgenschmerz zeigte sich zum späten Zeitpunkt anhand der stetigen Daten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wurde kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer Therapie abgeleitet.

29.03.2017

## A3.3.3.1.5 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerz allgemein

Tabelle 71: ESWT versus aktive Vergleichsintervention – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Schmerz allgemein

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Yucel 2010 (Glukokortikoidinjektion)	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

## A3.3.3.1.6 Ergebnisse zu Schmerz allgemein

Tabelle 72: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (stetige Daten)

Studie Instrument Zeit- (Vergleich) (Bereich) punkt		ESW	ESWT			kokortikoidinje	ektion	Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)		
		Wochen	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studienbeginn [95 %-KI]; p-Wert
Yucel 2010 (Gluko-	0-10 <sup>a</sup>	0	27	6,5 (2,50)		33	5,1 (2,10)		0,10 [-0,42; 0,62];	k. A.
kortikoid- injektion)		12	27	1,2 (1,10)	-5,3	33	1,1 (0,90)	-4,0	0,700 <sup>b</sup>	

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Autoren berichten, dass sie eine VAS (0–100) angewendet haben. Allerdings berichten sie Ergebnisse zwischen 0–10. Es wird angenommen, dass die Autoren die Ergebnisse direkt in 0–10 cm umgerechnet haben.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Eigene Berechnung

Nur die Studie Yucel 2010 berichtete stetige Daten für den Endpunkt Schmerz allgemein zum frühen Zeitpunkt. Der Gruppenunterschied war nicht statistisch signifikant. Es wurde kein Anhaltspunkt für einen Effekt einer Therapie abgeleitet.

### A3.3.3.1.7 Nutzenaussage Schmerz

Tabelle 73: ESWT versus Glukokortikoidinjektionen – Übersicht Effektaussagen: Endpunkt Schmerz

Endpunkt	Effektaussage früher Zeitpunkt	Effektaussage später Zeitpunkt	Nutzenaussage insgesamt
Schmerz			0
Morgenschmerz	<b>↓</b>	$\leftrightarrow$	
Druckschmerzempfindlichkeit	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$	
Schmerz allgemein	$\leftrightarrow$	-	

J: Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der ESWT

In Tabelle 73 ist die Aussage zur Beleglage für den Vergleich ESWT versus Glukokortikoidinjektion für den Endpunkt Schmerz dargestellt. Nur beim Endpunkt Morgenschmerz zum frühen Zeitpunkt zeigte sich ein Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der ESWT. Für die anderen beiden Schmerzendpunkte zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapien. Insgesamt wurde für den Endpunkt Schmerz ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen zuungunsten der ESWT im Vergleich zur Glukokortikoidinjektion abgeleitet.

Für diesen Vergleich kann ein Publikationbias nicht ausgeschlossen werden. Ergebnisse aus 3 abgeschlossenen Studien standen für die vorliegende Auswertung nicht zur Verfügung. Aus den Angaben im Registereintrag ist ersichtlich, dass die Studiengrößen dieser unveröffentlichten Studien mit denen der ausgewerteten Studien vergleichbar sind. Da in den nicht publizierten Studien ebenfalls ein Vorteil der ESWT gezeigt werden sollte, ist also nicht auszuschließen, dass der Effekt zuungunsten der ESWT tatsächlich noch größer ist.

# A3.3.3.2 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

# A3.3.3.3 Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

<sup>&</sup>gt;: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der ESWT

<sup>↔:</sup> kein statistisch signifikanter Unterschied

<sup>№:</sup> Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen zuungunsten der ESWT

<sup>-:</sup> keine Daten berichtet

### A3.3.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

### A3.3.3.5 Unerwünschte Therapiewirkungen

# A3.3.3.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Therapiewirkungen

Tabelle 74: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Therapiewirkungen

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Studie Typ 1a						
Porter 2005 (Glukokortikoidinjektion)	hoch	unklar	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hochb
Yucel 2010 (Glukokortikoidinjektion)	hoch	unklar	ja	ja	ja	hochb

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>7 von 125 randomisierten Patienten wurden nicht nachverfolgt. Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Behandlungsgruppe sie initial zugeordnet wurden.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

### A3.3.3.5.2 Ergebnisse zu unerwünschten Therapiewirkungen

Tabelle 75: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht unerwünschte Therapiewirkungen

Studie (Vergleich)	unerwünschte Therapiewirkungen	
Studie Typ1a		
Porter 2005	ESWT	Glukokortikoidinjektion
(Glukokortikoid- injektion)	4 Patienten berichteten von Kopfschmerzen oder Migräne. 6 Patienten berichteten von pulsierenden Schmerzen und Rötungen, die das Auflegen von Eis erforderten.	In der Vergleichsgruppe wurden keine Infektionen oder Plantarfaszienrisse berichtet. 8 Patienten benötigten nach der Glukokortikoidinjektion Schmerzmittel oder Eisauflagen.
Yucel 2010 (Glukokortikoid- injektion)	Kein Patient hatte Schmerzen während der ESWT. 2 Patienten hatten einen leichten pulsierenden Schmerz, der im Durchschnitt 5 Tage andauerte (3–7 Tage). Diese beiden Patienten benötigten jedoch keine Analgetika. 2 weitere Patienten hatten eine Hautrötung.	Alle Patienten hatten Schmerzen während der Glukokortikoidinjektion, die im Durchschnitt 5 Tage andauerten (2–9 Tage). 4 Patienten davon benötigten Analgetika. Es traten bei keinem Patienten Infektionen oder größere Komplikationen auf.
ESWT: extrakorpo	rale Stoßwellentherapie	

Da keine schwerwiegenden unerwünschten Therapiewirkungen auftraten, wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für die ESWT abgeleitet.

### Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

### Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

### Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Für den Endpunkt Schmerz machte die Studie Mardani-Kivi 2015 zusätzlich Angaben zu den potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter und BMI. In keiner der angegebenen Subgruppen fand sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Es wurde kein Anhaltspunkt für einen Subgruppeneffekt abgeleitet.

### A3.3.3.4 ESWT versus Ultraschall und Dehnübungen

Für den Vergleich ESWT versus Ultraschall plus Dehnübungen konnten Daten zu den Endpunkten Schmerz und unerwünschte Therapiewirkungen für die Studie Grecco 2013 extrahiert werden.

#### **A3.3.3.4.1** Schmerz

Die Studie berichtete die Endpunkte Morgenschmerz, Schmerz allgemein und Aktivitätsschmerz. Die Ergebnisse zu Morgenschmerz und Schmerz allgemein, einschließlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials, sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt. Die Ergebnisse zu Aktivitätsschmerz sind nicht dargestellt, weil Aktivitätsschmerz bei den wenigsten Studien erhoben wurde. Nur 1 weitere Studie (Hammer 2003) berichtete Ergebnisse zu Aktivitätsschmerz für den Vergleich ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen. Daher flossen, wie bei den anderen Vergleichen auch, nur die am häufigsten berichteten Schmerzoperationalisierungen (Morgenschmerz und Schmerz allgemein) in die Nutzenaussage ein. Die Ergebnisse zu Aktivitätsschmerz wiesen jedoch in die gleiche Richtung, wie die Ergebnisse zu Morgenschmerz und Schmerz allgemein.

### A3.3.3.4.2 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz

Tabelle 76: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Studie Typ 1b						
Grecco 2013 (Ultraschall + Dehnübungen)	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

### A3.3.3.4.2.1 Ergebnisse zum Morgenschmerz

Tabelle 77: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen (Studien des Typs 1b) – Ergebnisse: Morgenschmerz (Responderanalysen)

Studie (Vergleich)	Zeitpunkt in Wochen	ESV			raschall + nnübungen	ESWT vs. Ultraschall + Dehnübungen	
		N	Patienten mit Response n (%)	N	Patienten mit Response n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	
Grecco 2013 <sup>a</sup>							
(Ultraschall +	Dehnübungen)						
	13 <sup>b, c</sup>	16	10 (63)	16	9 (56)	1,30 [0,32; 5,33]; 0,837 <sup>d</sup>	
	52°	20	17 (85)	20	16 (80)	1,42 [0,27; 7,34]; 0,786 <sup>d</sup>	
KI: Konfidenz	intervall; N: An	ızahl a	usgewerteter Patient	en			

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Ergebnisse der Publikation wurden dichotomisiert und Response als Wert der VAS zwischen 0 und 1 definiert.

Für den Vergleich ESWT versus Ultraschall und Dehnübungen konnten Daten zum frühen und späten Zeitpunkt verwendet werden. Für die Studie waren in den Ergebnispublikationen VAS-Werte in Kategorien angegeben. Zur weiteren Verwendung wurden die Daten dichotomisiert und Response als Wert zwischen 0 und 1 der visuellen Analogskala definiert. Für den Endpunkt Morgenschmerz zeigte sich weder zum frühen noch zum späten Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer Therapie. Daher konnte für den Endpunkt Morgenschmerz kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der ESWT oder von Ultraschall plus Dehnübungen abgeleitet werden.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Daten zum frühen Zeitpunkt wurden aus der Publikation Greve 2009, die Zwischenergebnisse präsentierte, extrahiert.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> eigene Berechnung

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [127])

### A3.3.3.4.2.2 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerz allgemein

Tabelle 78: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Schmerz allgemein

Studie	Verzerrungspotenzial auf	Verblindung	Adäquate Umsetzung des	Ergebnisunabhängige	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf
(Vergleich)	Studienebene	Endpunkterheber	ITT-Prinzips	Berichterstattung		Endpunktebene
Grecco 2013 (Ultraschall + Dehnübungen)	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

### A3.3.3.4.2.3 Ergebnisse zu Schmerz allgemein

Tabelle 79: ESWT versus. aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse: Schmerz allgemein (Responderanalysen)

Studie Endpunkt	Zeitpunkt in Wochen	ESV			aschall + nübungen	ESWT vs. Ultraschall + Dehnübungen	
		N	Patienten mit Response n (%)	N	Patienten mit Response n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert	
Grecco 2013 <sup>a</sup> (		Dehni	übungen)				
Schmerz pro Woche <sup>a</sup>	13 <sup>b, c</sup>	16	6 (38)	16	7 (44)	0,77 [0,19; 3,17]; 0,837 <sup>d</sup>	
Schmerz pro Woche <sup>a</sup>	52°	20	14 (70)	20	9 (45)	2,85 [0,78; 10,47]; 0,130 <sup>d</sup>	
Schmerz am Tag <sup>e</sup>	13 <sup>b</sup>	16	7 (44)	16	8 (50)	0,78 [0,19; 3,13]; 0,860 <sup>d</sup>	
Schmerz in aufrechter Haltung <sup>f</sup>	13 <sup>b</sup>	16	8 (50)	16	8 (50)	1,00 [0,25; 4,00]; > 0,999 <sup>d</sup>	
KI: Konfidenzir	itervall; N: Anz	zahl a	usgewerteter Patien	ten			

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Ergebnisse der Publikation wurden dichotomisiert und Response als "keine Schmerzen in der Woche" definiert.

<sup>d</sup> eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [127])

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Daten zum frühen Zeitpunkt wurden aus der Publikation Greve 2009, die Zwischenergebnisse präsentierte, extrahiert.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> eigene Berechnung

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Die Ergebnisse der Publikation wurden dichotomisiert und Response als "keine Schmerzen am Tag" definiert.

f Die Ergebnisse der Publikation wurden dichotomisiert und Response als Wert der VAS zwischen 0 und 1 definiert.

Wie auch beim Endpunkt Morgenschmerz konnten Daten zum frühen und späten Zeitpunkt verwendet werden. Dazu wurden auch bei diesem Endpunkt die Ergebnisse dichotomisiert und Response als VAS-Wert zwischen 0 und 1 definiert. Es zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Therapie. Daher konnte für den Endpunkt Schmerz allgemein kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der ESWT oder von Ultraschall plus Dehnübungen abgeleitet werden.

Insgesamt lag für den Vergleich ESWT versus Ultraschall plus Dehnübungen zu keinem Zeitpunkt weder für den Morgenschmerz noch für den Schmerz allgemein ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten einer Therapie vor. Daher konnte für den Endpunkt Schmerz insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden zugunsten der ESWT oder von Ultraschall und Dehnübungen abgeleitet werden.

# A3.3.4.3 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

# A3.3.4.4 Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

## A3.3.3.4.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

29.03.2017

### A3.3.3.4.6 Unerwünschte Therapiewirkungen

Im Folgenden sind die Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Therapiewirkungen dargestellt.

Tabelle 80: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Therapiewirkungen

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Studie Typ 1b						
Grecco 2013 (Ultraschall + Dehnübungen)	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

# A3.3.3.4.6.1 Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Therapiewirkungen

Tabelle 81: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht unerwünschte Therapiewirkungen

Studie (Vergleich)	unerwünschte Therapiewirkungen					
Studie Typ 1b						
	ESWT	ESWT Ultraschall + Dehnübungen				
Grecco 2013	Es wurden keine unerwünschten Therapiewirkungen beobachtet.					
ESWT: extrakorpor	ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie					

Es wurden keine unerwünschten Therapiewirkungen beobachtet, daher wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für eine Intervention abgeleitet.

### Metaanalysen

Es konnten keine Metaanalysen durchgeführt werden.

### Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

### Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Aus der Studie Grecco 2013 lagen keine Angaben zu Subgruppenauswertungen vor.

### A3.3.3.5 ESWT versus Dehnübungen

Für den Vergleich ESWT versus Dehnübungen konnten aus der Studie Rompe 2010 Daten für den Endpunkt Schmerz extrahiert werden.

#### **A3.3.3.5.1** Schmerz

Rompe 2010 berichtete Daten zu den Endpunkten Morgenschmerz und Schmerz allgemein. Die Ergebnisse, auch zum Verzerrungspotenzial, sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

### A3.3.5.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz

Tabelle 82: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Rompe 2010 (Dehnübungen)	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

\_

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

## A3.3.3.5.1.2 Ergebnisse zum Morgenschmerz

Tabelle 83: ESWT versus aktive Vergleichsintervention (Studie des Typs 1b) – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)

Studie (Vergleich)	Instrument (Bereich)	Zeit- punkt Wochen	ESWT			Deh	nübungen		Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
			Nª	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	Nª	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studienbeginn [95 %-KI]; p-Wert
Rompe 2010 (Dehnübungen)	FFI Item 2	0	48	7,9 (1,0) [k. A.]		54	7,8 (1,0) [k. A.]			
	Morgen- schmerz	18 <sup>b</sup>	48	4,5 (2,7) [k. A.]	-3,5 (2,8) [-4,3; -2,7]	54	2,6 (2,5) [k. A.]	-5,2 (2,5) [-5,8; -4,5]	1,90 [0,88; 2,92 <sup>b</sup> ]; < 0,001	1,70 [0,66; 2,74 <sup>b</sup> ]; 0,002
		65 <sup>b</sup>	48	2,0 (2,4) [k. A.]	-5,9 (2,6) [-6,7; -5,1]	54	2,0 (2,5) [k. A.]	-5,8 (2,3) [-6,4; -5,1]	0,00 [-0,97; 0,97 <sup>b</sup> ]; > 0,999	-0,10 [-1,06; 0,86 <sup>b</sup> ]; 0,837

FFI: Foot Function Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung

\_

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Wenn nicht anders angegeben: ITT-LOCF-Auswertung

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> eigene Berechnung

Für den Vergleich ESWT versus Dehnübungen wurden in der Studie Rompe 2010 Daten mittels des Items 2 des Foot Function Index (FFI) zum frühen und zum späten Zeitpunkt erhoben. Zum frühen Zeitpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der ESWT im Vergleich zu Dehnübungen. Für die Relevanzbewertung wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Der daraus resultierende Effekt (0,73) mit dazugehörigem KI (95 %-KI [0,32; 1,13]) lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wurde als relevanter Effekt interpretiert. Für den Endpunkt Morgenschmerz konnte daher zum frühen Zeitpunkt ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der Therapie im Vergleich zu Dehnübungen abgeleitet werden. Zum späten Zeitpunkt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien. Daher konnte für diesen Zeitpunkt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten einer Therapie abgeleitet werden.

### A3.3.3.5.1.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerz allgemein

Tabelle 84: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Schmerz allgemein

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Rompe 2010 (Dehnübungen)	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

# A3.3.5.1.4 Ergebnisse zu Schmerz allgemein

Tabelle 85: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse: Schmerz allgemein (stetige Daten)

Studie (Vergleich)	FFI- Item	Zeit- punkt	ESW	VΤ		Dehn	nübungen		Intervention vs. Ver (Mittelwertdifferenz	
		Wochen	N	Werte MW (SD) [95 %- KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p- Wert	Änderung verglichen zu Studienbeginn [95 %-KI]; p-Wert
Rompe 2010	FFI	0	48	8,5 (0,8)		54	8,3 (0,8)			
(Dehnübungen)	Item 1 stärkster	18 <sup>a</sup>	48	4,6 (3,0)	-3,9 (3,1) [-4,8; -3,0]	54	2,8 (2,7)	-5,5 (2,6) [-6,2; -4,8]	1,80 [0,68; 2,92] <sup>a</sup> ; 0,002	1,60 [0,48; 2,72]; 0,006
	Schmerz	61	48	2,1 (2,3)	-6,4 (2,5) [-7,2; -5,7]	54	2,2 (2,7)	-6,1 (2,6) [-6,8; -5,4]	-0,10 [-1,09; 0,89] <sup>a</sup> ; 0,842	-0,30 [-1,31; 0,71]; 0,555
	FFI	0	48	4,7 (1,3)		54	4,3 (1,0)			
	Item 3 Schmerz	18 <sup>a</sup>	48	4,5 (2,7)	k. A.	54	3,3 (1,6)	k. A.	1,20 [0,34; 2,06] <sup>a</sup> ; 0,007	k. A.
	am Ende des Tages	61 <sup>a</sup>	48	2,0 (2,4)	k. A.	54	1,6 (1,8)	k. A.	0,40 [-0,43; 1,23] <sup>a</sup> ; 0,340	k. A.
	FFI	0	48	7,2 (1,2)		54	6,8 (1,0)			
	Item 4 Schmerz	18 <sup>a</sup>	48	4,1 (2,2)	k. A.	54	2,2 (2,0)	k. A.	1,90 [1,07; 2,73] <sup>a</sup> ; < 0,001	k. A.
	barfuß- gehend	61 <sup>a</sup>	48	2,3 (2,3)		54	1,7 (2,0)	k. A.	0,60 [-0,24; 1,44] <sup>a</sup> ; 0,162	k. A.

(Fortsetzung)

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 85: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse: Schmerz allgemein (stetige Daten) (Fortsetzung)

Studie (Vergleich)	FFI- Item	Zeit- punkt	ESV	V <b>T</b>		Dehn	übungen		Intervention vs. Ver (Mittelwertdifferen	
		Wochen	N	Werte MW (SD) [95 %- KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p- Wert	Änderung verglichen zu Studienbeginn [95 %-KI]; p-Wert
	FFI	0	48	4,2 (1,1)		54	4,0 (0,9)			
	Item 5 Schmerz	18 <sup>a</sup>	48	3,0 (1,5)	k. A.	54	1,8 (1,6)	k. A.	1,20 [0,59; 1,81] <sup>a</sup> ; < 0,001	k. A.
	barfuß stehend	61 <sup>a</sup>	48	1,5 (1,7)	k. A.	54	1,2 (1,6)	k. A.	0,30 [-0,35; 0,95] <sup>a</sup> ; 0,361	k. A.
	FFI	0	48	4,7 (1,2)		54	4,7 (1,1)			
	Item 6 Schmerz	18 <sup>a</sup>	48	3,4 (1,5)	k. A.	54	2,2 (1,6)	k. A.	1,20 [0,59; 1,81] <sup>a</sup> ; < 0,001	k. A.
	mit Schuhen gehend	61 <sup>a</sup>	48	1,6 (1,6)	k. A.	54	1,3 (1,7)	k. A.	0,30 [-0,35; 0,95] <sup>a</sup> ; 0,363	k. A.
	FFI	0	48	4,3 (1,1)		54	4,1 (0,9)			
	Item 7 Schmerz	18 <sup>a</sup>	48	3,3 (1,5)	k. A.	54	1,7 (1,5)	k. A.	1,60 [1,01; 2,19] <sup>a</sup> ; < 0,001	k. A.
	mit Schuhen stehend	61 <sup>a</sup>	48	1,5 (1,5)	k. A.	54	1,2 (1,5)	k. A.	0,30 [-0,29; 0,89] <sup>a</sup> ; 0,316	k. A.
	FFI	0	48	k. A.		54	k. A.			
	Items 1–7	18 <sup>a</sup>	48	k. A.	-15,5 (10,1) [-18,4; -12,6]	54	k. A.	-24,9 (13,0) [-28,4; -21,4]	k. A.	9,40 [4,78; 14,02] <sup>a</sup> ; < 0,001
		61 <sup>a</sup>	48	k. A.	-28,9 (12,3) [-32,5; -25,3]	54	k. A.	-29,1 (12,8) [-32,6; -25,6]	k. A.	0,20 [-4,75; 5,15] <sup>a</sup> ; 0,936

(Fortsetzung)

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 85: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Ergebnisse: Schmerz allgemein (stetige Daten) (Fortsetzung)

FFI: Foot Function Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population, SD: Standardabweichung

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> eigene Berechnung

Beim Vergleich ESWT versus Dehnübungen lagen für den Endpunkt Schmerz allgemein Daten zum frühen und zum späten Zeitpunkt vor, die mittels einzelner Items des FFI erhoben wurden. Zum frühen Zeitpunkt zeigte sich bei allen erhobenen Items ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der ESWT. Für alle statistisch signifikanten Ergebnisse wurde für die Relevanzbewertung die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Alle Effekte und dazugehörigen Konfidenzintervalle, mit Ausnahme von Item 3, überschritten die Irrelevanzschwelle vollständig, sodass klinisch relevante Effekte angenommen werden konnten.

Für den Endpunkt Schmerz allgemein konnte daher zum frühen Zeitpunkt ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der ESWT im Vergleich zu Dehnübungen abgeleitet werden.

Zum späten Zeitpunkt zeigte sich bei keinem Item ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer Therapie. Daher konnte zum späten Zeitpunkt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten einer Therapie abgeleitet werden.

In der Summe lag für den Vergleich ESWT versus Dehnübungen zum frühen Zeitpunkt für den Morgenschmerz und für Schmerz allgemein ein Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der ESWT vor. Für den späten Zeitpunkt lag kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten einer Therapie vor. Da kein deutlich niedrigerer Effekt zum späten Zeitpunkt vorlag, wurde der Effekt nicht heruntergestuft und insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen zuungunsten der ESWT im Vergleich zu Dehnübungen abgeleitet.

# A3.3.3.5.2 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

# A3.3.5.3 Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

### A3.3.3.5.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

### A3.3.3.5.5 Unerwünschte Therapiewirkungen

# A3.3.3.5.5.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Therapiewirkungen

Tabelle 86: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Therapiewirkungen

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Rompe 2010 (Dehnübungen)	hoch	ja	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

### A3.3.5.5.2 Ergebnisse zu unerwünschten Therapiewirkungen

Tabelle 87: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht schwere unerwünschte Therapiewirkungen

Studie (Vergleich)	unerwünschte Therapiewirkungen								
Studie Typ 1b									
Rompe 2010	ESWT	Dehnübungen							
(Dehnübungen)	Rötungen an der Applikationsstelle des Stoßwellengeräts und Schmerzen während der Therapie	Es wurden keine unerwünschten Therapiewirkungen beobachtet.							
ESWT: extrakorpor	rale Stoßwellentherapie								

Da keine schwerwiegenden unerwünschten Therapiewirkungen auftraten, wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für die ESWT abgeleitet.

### Metaanalysen

Es konnten keine Metaanalysen durchgeführt werden.

### Sensitivitätsanalysen

Es konnten keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

### Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Aus der Studie Rompe 2010 lagen keine Subgruppenauswertungen vor.

### A3.3.3.6 ESWT versus konventionelle Behandlung

Für den Vergleich ESWT versus konventionelle Behandlung konnten aus der Studie Hammer 2003 Daten für die Endpunkte Schmerz und körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens extrahiert werden.

#### **A3.3.3.6.1** Schmerz

Die Studie Hammer 2003 berichtete die Endpunkte Druckschmerzempfindlichkeit, Schmerz allgemein und Aktivitätsschmerz. Die Ergebnisse für die beiden Endpunkte Druckschmerzempfindlichkeit und Schmerz allgemein, auch zum Verzerrungspotenzial, sind in den folgenden Tabellen dargestellt. Die Ergebnisse zu Aktivitätsschmerz sind nicht dargestellt, weil Aktivitätsschmerz bei den wenigsten Studien erhoben wurde. Nur 1 weitere Studie (Grecco 2013) berichtete Ergebnisse zu Aktivitätsschmerz für den Vergleich ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen. Daher flossen, wie bei den anderen Vergleichen auch, nur die am häufigsten berichteten Schmerzoperationalisierungen (Druckschmerzempfindlichkeit und Schmerz allgemein) in die Nutzenaussage ein. Die Ergebnisse zu Aktivitätsschmerz wiesen jedoch in die gleiche Richtung, wie die Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit und Schmerz allgemein.

### A3.3.3.6.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit

Tabelle 88: ESWT versus aktive Vergleichsintervention – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Druckschmerzempfindlichkeit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Hammer 2003	hoch	unklar	unklar <sup>a</sup>	unklar <sup>b</sup>	ja	hoch <sup>c</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> 1 Patient wurde nicht mit nachverfolgt. Es ist unklar, welcher Behandlungsgruppe er initial zugeordnet wurde.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Der Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit wurde nur in der ersten Ergebnispublikation Hammer 2002, nicht jedoch in der zweiten Ergebnispublikation Hammer 2003 berichtet.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

### A3.3.3.6.1.2 Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit

Tabelle 89: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen: Ergebnisse – Druckschmerzempfindlichkeit (Responderanalysen)

Studie	Zeitpunkt in Wochen	ESWT			ventionelle andlung	Intervention vs. Vergleich
		N	N Patienten mit Response n (%)		Patienten mit Response n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
Hammer 200	03ª					
	12 <sup>b</sup>	24	8 (33,3) <sup>c</sup>	23	0 (0)	24,21 [1,30; 449,29]; 0,003 <sup>d</sup>
KI: Konfide	nzintervall; N:	Anza	ahl ausgewerteter Pa	tientei	1	

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> In der ESWT-Gruppe wurden durchgehend 25 Fersen und 24 Patienten ausgewertet, in der Vergleichsgruppe 24 Fersen und 23 Patienten. Alle Berechnungen wurden daher unter der Annahme durchgeführt, dass in der ESWT-Gruppe 24 Patienten und in der Vergleichsgruppe 23 Patienten ausgewertet wurden.

In der ESWT-Gruppe wurden die Daten nach 12 Wochen mit den Daten aus der Vergleichsgruppe vor der ESWT-Behandlung miteinander verglichen, da für die gesamte Vergleichsgruppe nach 12 Wochen ein Cross-over geplant war. Für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit lagen 2 Responderanalysen und stetige Daten vor. Für die Nutzenbewertung wurde nur die Responderanalyse, in der das Responsekriterium als < 10 Punkte auf der VAS definiert war, dargestellt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die zweite Responderanalyse, in der das Responsekriterium als < 30 Punkte auf der VAS definiert war, und auch die Ergebnisse der stetigen Daten zeigten ebenfalls statistisch signifikante Effekte (nicht dargestellt).

Es wurde ein Anhaltspunkt für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit für einen höheren Effekt zugunsten der ESWT im Vergleich zur konventionellen Behandlung zum frühen Zeitpunkt abgeleitet.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Response ist definiert als < 10 Punkte auf der VAS, was die Studienautoren als beschwerdefrei definieren.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> eigene Berechnung

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [127])

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerz allgemein A3.3.3.6.1.3

Tabelle 90: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Druckschmerzempfindlichkeit

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Hammer 2003	hoch	unklar	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hochb
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> 1 Patient wurde nicht mit nachverfolgt. Es ist unklar, welcher Behandlungsgruppe er initial zugeordnet wurde.

#### A3.3.3.6.1.4 Ergebnisse zu Schmerz allgemein

Tabelle 91: ESWT versus aktive Vergleichsintervention: Ergebnisse – Schmerz allgemein (Responderanalysen)

Studie Endpunkt	Zeit- punkt in Wochen	ESV	VT		ventionelle andlung	Intervention vs. Vergleich
		N	N Patienten mit Response n (%)		Patienten mit Response n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
Hammer 2003 <sup>a</sup>						
Alltagsschmerz <sup>b</sup>	12	24	10 (41,7) <sup>c</sup>	23	1 (4,3) <sup>c</sup>	15,71 [1,81; 136,54]; 0,003 <sup>d</sup>
KI: Konfidenzinte	rvall; N: An	ızahl a	ausgewerteter Patier	nten		

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> In der ESWT-Gruppe wurden durchgehend 25 Fersen und 24 Patienten ausgewertet, in der Vergleichsgruppe 24 Fersen und 23 Patienten. Alle Berechnungen wurden daher unter der Annahme durchgeführt, dass in der ESWT-Gruppe 24 Patienten und in der Vergleichsgruppe 23 Patienten ausgewertet wurden.

<sup>d</sup> eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [127])

Wie auch beim Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit wurden für den Endpunkt Schmerz allgemein die Daten aus der ESWT-Gruppe nach 12 Wochen mit den Daten aus der Vergleichsgruppe vor der ESWT-Behandlung miteinander verglichen, da für die gesamte Vergleichsgruppe nach 12 Wochen ein Cross-over geplant war. Auch für den Endpunkt Schmerz allgemein lagen 2 Responderanalysen und stetige Daten vor. Für die Nutzenbewertung wurde nur die Responderanalyse, in der das Responsekriterium als < 10 Punkte auf

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Response ist definiert als < 10 Punkte auf der VAS, was die Studienautoren als beschwerdefrei definieren.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> eigene Berechnung

der VAS definiert war, dargestellt. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Die zweite Responderanalyse, in der das Responsekriterium als < 30 Punkte auf der VAS definiert war, und auch die Ergebnisse der stetigen Daten zeigten ebenfalls statistisch signifikante Effekte (nicht dargestellt).

Es wurde ein Anhaltspunkt für den Endpunkt Schmerz allgemein für einen höheren Effekt zugunsten der ESWT im Vergleich zur konventionellen Behandlung zum frühen Zeitpunkt abgeleitet. Für den Endpunkt Schmerz konnte insgesamt ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen zugunsten der ESWT im Vergleich zur konventionellen Behandlung abgeleitet werden.

# A3.3.3.6.2 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Die Ergebnisse zum Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, einschließlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials, sind in den folgenden Tabellen dargestellt.

# A3.3.6.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 92: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – keine aktive Vergleichsintervention

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Hammer 2003	hoch	unklar	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> 1 Patient wurde nicht mit nachverfolgt. Es ist unklar, welcher Behandlungsgruppe er initial zugeordnet wurde.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

29.03.2017

### A3.3.3.6.2.2 Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 93: ESWT versus aktive Vergleichsintervention: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus (stetige Daten)

Studie	Instrument	Zeit- punkt Wochen	ESWT			konventionelle Behandlung			Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
			N	Werte MW (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD)	N	Werte MW (SD)	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD)	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studienbeginn [95 %-KI]; p-Wert
Hammer	Gehzeit in	0	24	0,4 (1,0) <sup>b</sup>		23	0,3 (0,5) <sup>b</sup>			
2003 <sup>a</sup>	Stunden	12	24	5,3 (6,9) <sup>b</sup>	k. A.	23	0,3 (0,5) <sup>b</sup>	k. A.	5,00 [2,09; 7,91]; 0,001 <sup>b</sup>	k. A.

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> In der ESWT-Gruppe wurden durchgehend 25 Fersen und 24 Patienten ausgewertet, in der Vergleichsgruppe 24 Fersen und 23 Patienten. Alle Berechnungen wurden daher unter der Annahme durchgeführt, dass in der ESWT-Gruppe 24 Patienten und in der Vergleichsgruppe 23 Patienten ausgewertet wurden.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> eigene Berechnung

In der Studie Hammer 2003 wurde die Gehzeit in Stunden erfasst. Ein höherer Wert bedeutete, dass die Patienten länger gehen konnten. Auch hier wurden in der ESWT-Gruppe der Wert nach 12 Wochen nach der Intervention und in der Vergleichsinterventionsgruppe der Wert vor der ESWT-Behandlung miteinander verglichen. Der Unterschied war statistisch signifikant. Da die Gehzeit in Stunden eine natürliche Messeinheit darstellt, war keine Relevanzbewertung nötig. Daher wurde für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen zugunsten der ESWT im Vergleich zur konventionellen Behandlung abgeleitet.

# A3.3.3.6.3 Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

### A3.3.3.6.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

### A3.3.3.6.5 Unerwünschte Therapiewirkungen

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

### Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In der Studie Hammer 2003 wurden keine statistisch signifikanten Ergebnisse aus Subgruppenanalysen für die potenziellen Effektmodifikatoren Länge des Fersensporns, BMI und Schuhgröße berichtet. Daher wurde kein Hinweis auf Subgruppeneffekte abgeleitet.

## A3.3.3.7 Zusammenfassung Effektaussagen ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen

Ein zusammenfassender Überblick über die Effektaussagen für alle Vergleiche, in denen die ESWT mit aktiven Vergleichsinterventionen verglichen wurde, ist in Tabelle 94 dargestellt.

Tabelle 94: ESWT versus aktive Vergleichsinterventionen – Übersicht: Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Schmerz						tus	tus les oens		gen
Morgen-		Druck- schmerz-	empfindlich- keit	Schmerz	allgemein	körperlicher Funktionsstatus	einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	gesundheitsbezogene Lebensqualität	unerwünschte Therapiewirkungen
früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	gesı Leb	aun
ESWT versus Operation									
$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$		ı	_		$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$		(-)
		<b></b>	⇒			¢	⇒	_	(⇔)
ESWT ve	rsus Ultra	schallthera	pie						
7	7	_	_	-	_	_	_	_	(-)
		1	7			-	_	_	(⇔)
ESWT ve	rsus Gluko	okortikoidt	herapie						
$\downarrow$	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$	_	ı	ı	_	(-)
	<i>\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{\bar{</i>								
ESWT ve	rsus Ultra	schall + De	hnübungei	n					
$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$	_	_	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$	-	-	_	(-)
		<b></b>	⇒			-	-	_	(⇔)
ESWT ve	rsus Dehn	übungen							
7	$\leftrightarrow$	_	_	7	$\leftrightarrow$	-	_	_	(-)
	\$					_		_	(⇔)
ESWT ve	rsus konve	entionelle B	Behandlung	g					
_	_	7	_	7	_	7	_	_	_
		7	7			i,	7	_	_

- -: keine Daten verfügbar
- (-): Daten berichtet, aber nicht verwertet
- 1: Hinweis auf einen Effekt zugunsten der ESWT
- →: Anhaltspunkt f
  ür einen Effekt zugunsten der ESWT
- >: Anhaltspunkt für einen Effekt zuungunsten der ESWT
- ↓: Hinweis auf einen Effekt zuungunsten der ESWT
- ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der ESWT
- 1: Hinweis auf einen Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden
- ₱: Anhaltspunkt f
  ür einen Nutzen oder Anhaltspunkt f
  ür einen geringeren Schaden
- N: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen (höheren) Schaden
- ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
- (⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg zugunsten der ESWT oder der Kontrollgruppe aufgrund der unzureichenden Datenlage

ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie

-

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> früher Zeitpunkt: 6 Wochen bis 6 Monate

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> später Zeitpunkt: 6 Monate bis 5 Jahre

29.03.2017

### A3.4 Vergleiche von ESWT-Varianten

In den nachfolgenden Tabellen sind für den Vergleich der ESWT mit Varianten der ESWT die eingeschlossenen Studien und Studienpopulationen charakterisiert und die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Interventionen beschrieben. Darüber hinaus sind die Parameter der ESWT-Behandlungen in den einzelnen Studien tabellarisch dargestellt.

## A3.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen

 $Tabelle\ 95:\ Vergleiche\ von\ ESWT-Varianten-Charakterisierung\ der\ eingeschlossenen\ Studien$ 

Studie	Studien- design	Patienten- zahl (rando- misiert) N	Nachbeob- achtung / Auswertungs- zeitpunkte <sup>a</sup>	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Relevante Endpunkte <sup>b</sup>
ESWT m	it höherer v	s. niedrigerer G	Sesamtenergiedosis		
Krischek 1998°	RCT 2-armig mono- zentrisch	50	6 Wochen vor Behandlung sowie 6 Wochen, 3 und 12 Monate nach Behandlung	• Deutschland; 11/1995– 04/1996	Schmerz, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens <sup>d</sup>
Rompe 1996 II <sup>c</sup>	RCT 2-armig mono- zentrisch	100	12 und 52 Wochen nach der letzten Behandlung	<ul><li>Deutschland;</li><li>k. A.</li></ul>	Schmerz, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, unerwünschte Therapiewirkungen <sup>d</sup>
Rompe 2002 <sup>e</sup>	RCT 2-armig mono- zentrisch	112	3 Monate 6 Monate 60 Monate	■ Deutschland (1 Zentrum); ■ 1993–1995 <sup>f</sup>	primär: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens sekundär: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerzen, unerwünschte Therapiewirkungen
Labek 2005 <sup>c, g</sup>	RCT 3-armig mono- zentrisch	60 <sup>h</sup>	6 Wochen nach der letzten Behandlung	• Österreich; k. A.	primär: Schmerz sekundär: Schmerz, unerwünschte Therapiewirkungen
ESWT	mit untersc	hiedlichen Beha	ndlungsprotokollen		
Dorotka 2006 <sup>c</sup>	RCT mono- zentrisch	42	6 und 12 Wochen	■ Österreich; 12/2000– 04/2002	primär: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens sekundär: Schmerz, unerwünschte Therapiewirkungen

(Fortsetzung)

29.03.2017

Tabelle 95: Vergleiche von ESWT-Varianten – Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Lee 2013 <sup>c</sup> RCT 60 2-armig mono- zentrisch	1 Woche, 1 und 3 Monate nach der Behandlung	• Korea; 02/2011– 03/2012	Schmerz, körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens <sup>d</sup>
k. A.: keine Angaben; N: Anzahl	randomisierter Patienten; I	RCT: randomisie	erte kontrollierte Studie; vs.: versus

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Nachbeobachtungszeitpunkte sind vollständig aufgeführt. In der Nutzenbewertung wurde der Fokus auf die Ergebnisse eines früheren und eines späteren Auswertungszeitpunkts gelegt, zu denen Daten berichtet und ausgewertet wurden.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> 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.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Studie Typ 1a

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> In der Publikation wird nicht zwischen primären und sekundären Endpunkten unterschieden, sodass hier lediglich die für den Bericht relevanten Endpunkte genannt werden.

e Studie Typ 1b

f Rekrutierungszeitraum angegeben

<sup>&</sup>lt;sup>g</sup> In der 3-armigen Studie Labek 2005 erfolgte ein Vergleich der Varianten (A) ESWT mit einer höheren versus einer niedrigeren Gesamtenergiedosis (A vs. B und B vs. C) und von unterschiedlichen Behandlungsprotokollen (A vs. C).

h Bei manchen Patienten waren beide Seiten betroffen, insgesamt wurden 75 Fersen in die Studie eingeschlossen.

29.03.2017

Tabelle 96: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien

Studie (Vergleich)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
ESWT mit höhe	rer vs. niedrigerer Gesamtenergiedosis	
Krischek 1998 <sup>a, b</sup> (ESWT)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis und radiologisch nachweisbarem Fersensporn</li> <li>Anhaltende Resistenz für konservative Therapie</li> </ul>	<ul> <li>Hinweise auf ein Nerve Entrapment Syndrome beziehungsweise periphere Nervenausfälle</li> <li>Störungen im Bereich der Sprung- oder Kniegelenke, Tumoren oder entzündliche / arthritische Erkrankung</li> <li>Gerinnungsstörung</li> </ul>
Rompe 1996 II <sup>b, c</sup> (ESWT)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis (≥ 6 Monate)</li> <li>erfolglose konservative Behandlung</li> </ul>	<ul> <li>Beschwerden im Sprunggelenk oder Knie</li> <li>lokale Arthritis, generalisierte Polyarthritis, rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, Morbus Reiter, neurologische Anomalien, Syndrom eines eingeklemmten Nervs, Infektionen, Tumoren</li> </ul>
Rompe 2002 <sup>d, e</sup> (ESWT)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis (Schmerzen seit ≥ 6 Monaten)</li> <li>röntgenologisch sichtbarer Fersensporn</li> <li>fehlgeschlagene konservative Therapie seit mindestens 6 Monaten</li> </ul>	<ul> <li>generalisierte Polyarthritis</li> <li>rheumatoide Arthritis</li> <li>neurologische Anomalien</li> <li>vorangegangener operativer Eingriff an der Ferse</li> <li>Tumor</li> <li>keine weitere Behandlung (z. B. mit nicht steroidalen Antiphlogistika) in den ersten 3 Monaten nach der ESWT</li> </ul>
Labek 2005 <sup>b, f</sup> (ESWT)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis (≥ 6 Monate)</li> <li>Schmerzsymptomatik ≥ 3/10 Punkten auf einer VAS</li> <li>erfolglose vorherige Behandlung mit ≥ 3 verschiedenen konservativen Therapiemethoden inklusive Einlagenversorgung und ≥ 3 Kortikoidinfiltrationen</li> <li>therapiefreies Intervall von ≥ 3 Monaten vor Behandlungsbeginn</li> </ul>	<ul> <li>klinische Beschwerden im Sprunggelenk oder Knie</li> <li>lokale Arthrose im Sprunggelenk, in der Fußwurzel oder im Mittelfuß</li> <li>rheumatische Erkrankungen oder chronische Therapiepflichtigkeit mit Kortikoiden oder NSARs</li> <li>neurologische Beschwerden wie Lumboischialgie mit Wurzelkompressionssymptomatik oder peripheres Nerve Entrapment Syndrome</li> <li>Voroperationen an der Plantarfaszie</li> <li>Infektion oder Tumor im Fußbereich, Medikation mit Antikoagulanzien</li> </ul>

(Fortsetzung)

29.03.2017

Tabelle 96: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie (Vergleich)	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
, ,	erschiedlichen Behandlungsprotokollen	
Dorotka 2006 <sup>b</sup> (ESWT)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis und radiologisch nachweisbarem Fersensporn</li> <li>Fersenschmerz länger als 6 Monate</li> <li>erfolglose vorherige Behandlung mit ≥ 3 verschiedenen konservativen Therapiemethoden</li> <li>keine anderen Therapien (außer Einlagen) 6 Wochen vor und 12 Wochen nach der Behandlung</li> </ul>	<ul> <li>Koagulationsstörungen</li> <li>Erkrankungen des Knies oder des Knöchels</li> <li>rheumatoide Arthritis</li> </ul>
Lee 2013 <sup>b</sup> (ESWT)	<ul> <li>Patienten mit klinisch bestätigter plantarer Fasziitis</li> <li>konservative Behandlung (Physiotherapie, Medikation und Steroidinjektionen) ohne Besserung nach ≥ 3 Monaten</li> </ul>	<ul> <li>systemische Erkrankung (zum Beispiel Gicht, rheumatoide Arthritis)</li> <li>vorherige Fußverletzungen oder angeborene Risse der Plantarfaszie</li> </ul>
ESWT: extrakor	porale Stoßwellentherapie; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; VAS	S: visuelle Analogskala; vs.: versus

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> ESWT mit einer Gesamtenergiedosis von 120 mJ/mm<sup>2</sup> vs. Gesamtenergiedosis von 24 mJ/mm<sup>2</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Studie Typ 1a

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> ESWT mit einer Gesamtenergiedosis von 720 mJ/mm<sup>2</sup> vs. Gesamtenergiedosis von 7,2 mJ/mm<sup>2</sup> d ESWT mit einer Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm<sup>2</sup> vs. Gesamtenergiedosis von 2,4 mJ/mm<sup>2</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Studie Typ 1b

f In der 3-armigen Studie Labek 2005 erfolgte ein Vergleich der Varianten (A) ESWT mit einer höheren versus einer niedrigeren Gesamtenergiedosis (A vs. B und B vs. C) und von unterschiedlichen Behandlungsprotokollen (A vs. C).

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 97: Vergleiche von ESWT-Varianten – Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie	N	Alter [Jahre], MW (SD)	Geschlecht [w / m], %	Symptomdauer [Monate], MW (SD)	Vorhandensein Fersensporn in %	Therapieabbrecher, n (%)	Therapiewechsler, n (%)
ESWT mit h	iherer vs	. niedrigerer Gesan	ntenergiedosis				
Krischek 1998	3 <sup>a, b</sup>						
ESWT- Variante 1	25	54 (k. A.)	56,0 <sup>b</sup> / 44,0 <sup>b</sup>	22 <sup>1</sup> (k. A.)	100 <sup>d</sup>	0	4 <sup>c</sup>
ESWT- Variante 2	25	55 (k. A.)	$72,0^{b} / 28,0^{b}$	23 (k. A.)	100 <sup>d</sup>	0	1°
Rompe 1996	I <sup>d, b</sup>						
ESWT (I) <sup>e</sup>	k. A. f	44 (k. A.)	42,0 <sup>b</sup> / 58,0 <sup>b</sup>	8 <sup>1</sup> (k. A.)	k. A.	12 <sup>g</sup> (24,0)	k. A.
ESWT (II) <sup>e</sup>	k. A.f	49 (k. A.)	$40,0^{b} / 60,0^{b}$	$10^{1}$ (k. A.)	k. A.	45 <sup>g</sup> (90,0)	k. A.
Rompe 2002 <sup>h</sup>	i						
ESWT (Variante 1)	54	44 (k. A.)	42 / 58	10 (k. A.)	100	5 (9)	0 (0)
ESWT (Variante 2)	58	49 (k. A.)	$40 / 60^{j}$	10 (k. A.)	100	10 (17)	0 (0)
Labek 2005 <sup>b</sup> ,	ζ						
ESWT (A)	20 <sup>1</sup>	51 <sup>m, n</sup> (k. A.)	18 / 8 <sup>n</sup>	16 (k. A.)	k. A.	1 (5,0) <sup>n</sup>	k. A.
ESWT (B)	$20^{l}$	56 <sup>m, n</sup> (k. A.)	$21/3^{n}$	17 (k. A.)	k. A.	$2(10,0)^{n}$	k. A.
ESWT (C)	20 <sup>1</sup>	54 <sup>m, n</sup> (k. A.)	20 / 5 <sup>n</sup>	17 (k. A.)	k. A.	1 (5,0) <sup>n</sup>	k. A.

(Fortsetzung)

29.03.2017

Tabelle 97: Vergleiche von ESWT-Varianten – Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

iedlichen Behandlung 52 (8)	k. A.°	k. A.	400d		
52 (8)	k. A.°	k. A.	1 o o d		
52 (8)	k. A.°	k. A.	100d		
			100 <sup>d</sup>	k. A. <sup>p</sup>	0
57 (14)			100 <sup>d</sup>	k. A. <sup>n</sup>	0
55,28 (9,2)	16,67 / 83,33	11,98 (2,2)	26	0	k. A.
51,2 (11,2)	6,67 / 93,33	10,11 (3,0)	16	0	k. A.
1	55,28 (9,2) 51,2 (11,2)	55,28 (9,2) 16,67 / 83,33 51,2 (11,2) 6,67 / 93,33	55,28 (9,2)       16,67 / 83,33       11,98 (2,2)         51,2 (11,2)       6,67 / 93,33       10,11 (3,0)	55,28 (9,2)     16,67 / 83,33     11,98 (2,2)     26       51,2 (11,2)     6,67 / 93,33     10,11 (3,0)     16	55,28 (9,2) 16,67 / 83,33 11,98 (2,2) 26 0

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> ESWT mit einer Gesamtenergiedosis von 120 mJ/mm<sup>2</sup> vs. Gesamtenergiedosis von 24 mJ/mm<sup>2</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Studie Typ 1a

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> In Gruppe 1 erhält 1 Patient nach 7 Monaten eine OP, 2 Patienten eine Infiltration der Ferse und 1 Patient eine Neuraltherapie. In Gruppe 2 erhält 1 Patient nach 11 Monaten eine OP.

d ESWT mit einer Gesamtenergiedosis von 720 mJ/mm<sup>2</sup> vs. Gesamtenergiedosis von 7,2 mJ/mm<sup>2</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl ausgewerteter Patienten (n = 50 Patienten pro Gruppe).

<sup>&</sup>lt;sup>f</sup> Es gibt nur Angaben zur Anzahl ausgewerteter Patienten: 50 Patienten pro Gruppe.

g Nach 12 Wochen Nachbeobachtungsdauer unterscheiden sich die differenziellen Abbruchraten um mehr als 15 Prozentpunkte. Alle Studienabbrecher wurden aufgrund anhaltender Beschwerden mit anderen Therapieansätzen behandelt. 10/12 Patienten in der ESWT-Gruppe und 29/45 Patienten in der Kontrollgruppe erhielten orale NSARs und Injektionen mit Kortikosteroiden und lokalen Anästhetika. Bei 2/12 Patienten in der ESWT-Gruppe und 16/45 Patienten in der Kontrollgruppe wurde der Fersensporn chirurgisch entfernt.

<sup>&</sup>lt;sup>h</sup> ESWT mit einer Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm<sup>2</sup> vs. Gesamtenergiedosis von 2,4 mJ/mm<sup>2</sup>

i Studie Typ 1b

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Inkonsistenzen in der Publikation, da 29 Frauen und 31 Männer und insgesamt 60 Patienten enthalten waren, jedoch nur 58 Patienten die Therapie erhielten

29.03.2017

<sup>&</sup>lt;sup>k</sup> A: ESWT mit einer Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm<sup>2</sup> ohne Lokalanästhesie vs. B: ESWT mit einer Gesamtenergiedosis von 810 mJ/mm<sup>2</sup> mit Lokalanästhesie vs. C: ESWT mit einer Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm<sup>2</sup> und Lokalanästhesie

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Bei manchen Patienten waren beide Fersen betroffen, sodass die Anzahl eingeschlossener und behandelter Fersen höher ist als die Anzahl der Patienten: Gruppe A: 26 Fersen, Gruppe B: 24 Fersen, Gruppe C: 25 Fersen.

<sup>&</sup>lt;sup>m</sup> anhand der Publikation unklar, ob Mittelwert oder Median angegeben ist

<sup>&</sup>lt;sup>n</sup> Angaben auf Fersenbasis, nicht auf Patientenbasis

<sup>°</sup> Das Geschlecht wurde nicht differenziert nach den Behandlungsgruppen dargestellt. Insgesamt wurden 26 Frauen und 16 Männer in die Studie eingeschlossen.

<sup>&</sup>lt;sup>p</sup> 1 Patient wurde nicht nachverfolgt. Es ist unklar, welcher Behandlungsgruppe dieser initial zugewiesen war.

<sup>&</sup>lt;sup>q</sup> ESWT mit 0,08 mJ/mm<sup>2</sup> vs. mit 0,16 mJ/mm<sup>2</sup> bei identischer Gesamtenergiedosis von 480 mJ/mm<sup>2</sup>

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 98: Vergleiche von ESWT-Varianten – Anzahl und Intensität der ESWT-Sitzungen

Studie (Vergleich)	Art der Stoßwellen- generierung	Anzahl Sitzungen	Druck MPa	Energie- flussdichte mJ/mm <sup>2</sup>	Impulse	Effektive Gesamt- energiedosis mJ/mm <sup>2#, a</sup>	Frequenz	Behandlungsabstand / Behandlungszeitraum
ESWT mit höherer vs. nied	0 0	energiedosis		1119/111111		1113/111111		
Krischek 1998 <sup>b</sup> (ESWT)	<b>g</b>	<b>8</b>						
Variante 1		_		2.225	500	120		wöchentlich / 3 Wochen <sup>a</sup>
Variante 2	k. A.	3	k. A.	$0.08^{c}$	100	24	k. A.	
Rompe 1996 II <sup>b</sup> (ESWT)								
Variante I	elektro-	3	k. A.	$0.08^{c}$	3000	720	1 4	wöchentlich / 3 Wochen <sup>a</sup>
Variante II	magnetisch <sup>d</sup>				30	7,2	k. A.	
Rompe 2002 <sup>e</sup> (ESWT)								
Variante 1	elektro-	3	k. A.	$0.08^{c}$	1000	240	1 4	wöchentlich / 3 Wochen
Variante 2	magnetisch <sup>d</sup>				10	2,4	k. A.	
Labek 2005 (ESWT) <sup>b</sup>								
ESWT-Gruppe A	k. A.	3	k. A.	0,09 <sup>f, c</sup>	1500	405	k. A.	täglich / 3 Tage <sup>a</sup>
ESWT-Gruppe B				$0,18^{d}$		810		
ESWT-Gruppe C				0,09		405		
ESWT mit unterschiedlich	en Behandlungs	protokollen						
Dorotka 2006 b (ESWT) Lok	alisation Applika	tionsort						
fluoroskopisch	k. A. <sup>d</sup>	3	k. A.	$0.08^{c}$	1000	240	4 Hz	wöchentlich /3 Wochen <sup>a</sup>
symptomorientiert								wochenthen /3 wochen
Lee 2013 <sup>b</sup> (ESWT)								
mehr Therapiesitzungen	k. A.	6	k. A.	$0.08^{c}$	1000	480	k. A.	wöchentlich / 6 Wochen
weniger Therapiesitzungen	k. A.	3	k. A.	$0,16^{g}$			k. A.	wöchentlich / 3 Wochen

(Fortsetzung)

## Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 98: Vergleiche von ESWT-Varianten – Anzahl und Intensität der ESWT-Sitzungen (Fortsetzung)

\*: Gesamtenergiedosis = Anzahl der Behandlungssitzungen \* Energieflussdichte \* Impulse ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie; Hz: Hertz; MPa: Megapascal; mJ: Millijoule

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> eigene Berechnung

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Studie Typ 1a

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> niedrige Energieflussdichte (< 0,1 mJ/mm<sup>2</sup>)

d fokussierte Stoßwellen

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> Studie Typ 1b

f In der Publikation widersprechen sich die Angaben in Tabelle 1 und im Text. Es wurden die Angaben aus dem Text verwendet.

g mittlere Energieflussdichte (0,1 mJ/mm²–0,3 mJ/mm²)

Tabelle 99: Vergleiche von ESWT-Varianten – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich
ESWT mit höher	er vs. niedrigerer Gesamtenergiedosis	
Krischek 1998 <sup>a</sup> (ESWT)	<ul> <li>ESWT mit einer Gesamtenergiedosis von 120 mJ/mm²</li> <li>Lokalanästhesie: k. A.</li> <li>Feststellen des Applikationsortes am Fuß: mittels Röntgen-C-Bogen</li> <li>Begleittherapie: keine erlaubt</li> </ul>	Gesamtenergiedosis von 24 mJ/mm², sonst identisch mit Intervention
Rompe 1996 II <sup>a</sup> (ESWT)	<ul> <li>ESWT mit einer Gesamtenergiedosis von 720 mJ/mm²</li> <li>Lokalanästhesie: nein</li> <li>Feststellen des Applikationsortes am Fuß: k. A.</li> <li>Begleittherapie: ausschließlich bereits eingetragene Schuheinlagen erlaubt</li> </ul>	ESWT wie Intervention, jedoch mit einer Gesamtenergiedosis von 7,2 mJ/mm <sup>2</sup>
Rompe 2002 <sup>b</sup> (ESWT)	<ul> <li>ESWT mit einer Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm²</li> <li>Lokalanästhesie: nein</li> <li>Feststellen des Applikationsortes am Fuß: durch Röntgenbild</li> <li>Begleittherapie (nach 3 Monaten): nicht steroidale Antiphlogistika, Kortikosteroide, Anästhetika, OP</li> </ul>	ESWT wie Intervention, jedoch mit einer Gesamtenergiedosis von 2,4 mJ/mm <sup>2</sup>
Labek 2005 <sup>a</sup> (ESWT)	ESWT mit einer Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm² ohne Lokalanästhesie (Gruppe A)  Lokalanästhesie: ja (Gruppe B und C)  Feststellen des Applikationsortes am Fuß: sonografisch und Feinjustierung mittels Patientenfeedback  Begleittherapie: Einlagen	ESWT mit einer Gesamtenergiedosis von 810 mJ/mm² und Lokalanästhesie (Gruppe B) beziehungsweise ESWT mit einer Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm² und Lokalanästhesie (Gruppe C)  Lokalanästhesie: 4 ml 2 %iges Mepivacian  Feststellen des Applikationsortes am Fuß: sonografisch  Begleittherapie: Einlagen
ESWT mit unters	schiedlichen Behandlungsprotokollen	
Dorotka 2006 <sup>a</sup> (ESWT)	<ul> <li>fokussierte ESWT mit 0,08 mJ/mm²</li> <li>Lokalanästhesie: nein</li> <li>Feststellen des Applikationsortes am Fuß: fluoroskopisch</li> <li>Begleittherapie: ausschließlich Einlagen<sup>c</sup></li> </ul>	wie Intervention, jedoch wurde der Applikationsort durch den schmerzhaftesten Druckpunkt durch Patientenfeedback festgestellt
Lee 2013 <sup>a</sup> (ESWT)	<ul> <li>ESWT mit 0,08 mJ/mm²         Lokalanästhesie: nein</li> <li>Feststellen des Applikationsortes am Fuß: ertastete         Druckschmerzempfindlichkeit</li> <li>Begleittherapie: keine</li> </ul>	ESWT mit 0,16 mJ/mm <sup>2d</sup> , sonst identisch mit Intervention

(Fortsetzung)

29.03.2017

Tabelle 99: Vergleiche von ESWT-Varianten – Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie; k. A.: keine Angaben

## A3.4.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Für alle Studien, in denen Varianten der ESWT verglichen wurden, ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in der folgenden Tabelle (Tabelle 100) dargestellt.

Tabelle 100: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	95 - Sp		Verbli	indung	ge		ial
(Vergleich)	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patient	<b>Behandelnde</b> Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	ESWT r	nit höherer	vs. niedrige	rer Gesamte	nergiedosis		
Krischek 1998 <sup>a, b</sup> (ESWT)	unklar	unklar	unklar	unklar	ja	ja	hoch
Rompe 1996 II <sup>a, c</sup> (ESWT)	unklar	ja	nein	unklar	ja	ja	hoch
Rompe 2002 <sup>d, e</sup> (ESWT)	unklar	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
Labek 2005 <sup>a, f</sup> (ESWT)	unklar	unklar	nein	nein	ja	ja	hoch
	ESWT 1	mit untersch	niedlichen B	ehandlungsp	rotokollen	<del>-</del>	
Dorotka 2006 <sup>a, g</sup> (ESWT)	ja	unklar	nein	nein	unklar <sup>h</sup>	ja	hoch
Lee 2013 <sup>a, i</sup> (ESWT)	ja	unklar	nein	unklar	ja	ja	hoch

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Studie Typ 1a

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Studie Typ 1a

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Studie Typ 1b

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Aus der Publikation geht nicht hervor, ob neue oder bereits getragene Einlagen verwendet wurden. Es wird angenommen, dass keine neuen Einlagen verschrieben wurden.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Beide ESWT-Behandlungen induzieren insgesamt 480 mJ/mm<sup>2</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> ESWT-Variante bei unklarer Anwendung von Lokalanästhesie mit einer Gesamtenergiedosis von 120 mJ/mm<sup>2</sup> vs. ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 24 mJ/mm<sup>2</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> ESWT-Variante ohne die Anwendung von Lokalanästhesie mit einer Gesamtenergiedosis von 720 mJ/mm<sup>2</sup> vs. ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 7,2 mJ/mm<sup>2</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Studie Typ 1b

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> ESWT-Variante ohne die Anwendung von Lokalanästhesie mit einer Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm<sup>2</sup> vs. ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 2,4 mJ/mm<sup>2</sup>

### A3.4.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Studien, in denen die Varianten der ESWT miteinander verglichen wurden, dargestellt. Zuerst sind die Studien, in denen eine höhere mit einer niedrigeren effektiven Gesamtenergiedosis verglichen wurde, aufgeführt (Krischek 1998, Rompe 1996 II, Rompe 2002 und Labek 2005 [Gruppe A vs. Gruppe B; Gruppe B vs. Gruppe C]). Im Anschluss sind die Studien abgebildet, in denen beide Studienarme insgesamt die gleiche effektive Gesamtenergiedosis erhielten, bei sonst unterschiedlichen Behandlungsprotokollen (Dorotka 2006, Labek 2005 [Gruppe A vs. Gruppe C], Lee 2013). In allen Studien unterschieden sich die jeweiligen ESWT-Behandlungen zu sehr, um eine metaanalytische Betrachtung vorzunehmen. Eine Übersicht über die extrahierten und verwendbaren patientenrelevanten Endpunkte inklusive der verwendeten Instrumente aller Studien ist in Tabelle 101 gegeben. Die Effektaussagen für die jeweiligen Studien und die ausgewerteten Endpunkte sind abschließend in Tabelle 125 zusammengefasst.

f Vergleich der ESWT-Varianten: Gruppe A (Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm² ohne LA) wurde mit Gruppe B (Gesamtenergiedosis von 810 mJ/mm² mit LA) verglichen und Gruppe B (Gesamtenergiedosis von 810 mJ/mm² mit LA) mit Gruppe C (Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm² mit LA); Gruppe A vs. Gruppe C

g Applikationsort fluoroskopisch festgestellt vs. symptomorientiert h Die Fallzahlplanung der Studienautoren wurde nicht adäquat umgesetzt, daher kann eine ergebnisgesteuerte

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Fallzahlplanung der Studienautoren wurde nicht adäquat umgesetzt, daher kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden.

<sup>&</sup>lt;sup>i</sup> ESWT-Variante mit 0,08 mJ/mm<sup>2</sup> in 6 ESWT-Behandlungen vs. mit 0,16 mJ/mm<sup>2</sup> in 3 ESWT-Behandlungen. Insgesamt erhielten beide Vergleichsgruppen eine Gesamtenergiedosis von 480 mJ/mm<sup>2</sup> ohne die Anwendung von LA.

Tabelle 101: Vergleiche von ESWT-Varianten – Übersicht extrahierte und verwendbare patientenrelevante Endpunkte

Studie			Schi	nerz			S	su	ne	n	
	Morgen-	schmerz	Druck- schmerz- empfindlich- keit		Schmerz allgemein		körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens		gesundheitsbezogene Lebensqualität	unerwünschte Therapiewirkungen	
	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	gesı Leb	une The	
	ESWT mit höherer vs. niedrigerer Gesamtenergiedosis <sup>#</sup>										
Krischek 1998 <sup>c</sup>	_	_	s <sup>m</sup>	-	_	-	S <sup>d</sup>	$s^d$	_	-	
Rompe 1996 II <sup>e</sup>	_	-	s f	-	-		Sg	-	_	b	
Rompe 2002 <sup>h</sup>	_	_	_	s <sup>f</sup>	_	_	_	r <sup>i</sup>	_	b	
Labek 2005 <sup>j</sup>	s <sup>m</sup>	_	s <sup>m</sup>	_	_	_	_	_	_	b	
	F	ESWT mi	t untersc	hiedliche	en Behan	dlungspr	otokoller	1			
Dorotka 2006 <sup>k</sup>	_	_	s <sup>f</sup>	ı	r	_	r, s <sup>o</sup>	_	_	b	
Labek 2005 <sup>1</sup>	s <sup>m</sup>	_	s <sup>m</sup>	-	_	_	_	_	_	b	
Lee 2013 <sup>n</sup>	s <sup>m</sup>	_	s <sup>m</sup>		s <sup>m</sup>	_	so	_	_	b	

<sup>\*:</sup> Gesamtenergiedosis = Anzahl der Behandlungen \* Energieflussdichte \* Impulsanzahl

<sup>-:</sup> keine Ergebnisse berichtet oder verwendbar

b: berichtet

s: stetige Daten

r: Responderanalysen

vs.: versus

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> früher Zeitpunkt: 6 Wochen bis 6 Monate

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> später Zeitpunkt: 6 Monate bis 5 Jahre

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> ESWT-Variante bei unklarer Anwendung von Lokalanästhesie mit einer Gesamtenergiedosis von 120 mJ/mm<sup>2</sup> vs. ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 24 mJ/mm<sup>2</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> schmerzfreie Gehdauer in Minuten

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> ESWT-Variante ohne die Anwendung von Lokalanästhesie mit einer Gesamtenergiedosis von 720 mJ/mm<sup>2</sup> vs. ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 7,2 mJ/mm<sup>2</sup>

f erhoben mittels VAS 0–100

<sup>&</sup>lt;sup>g</sup> Lauffähigkeit ohne Pause, um die schmerzhafte Ferse zu entlasten: 0 = < 5 Minuten; 1 = < 15 Minuten; 2 = < 30 Minuten; 3 = < 45 Minuten; 4 = < 60 Minuten; 5 = > 60 Minuten

<sup>&</sup>lt;sup>h</sup> ESWT-Variante ohne die Anwendung von Lokalanästhesie mit einer Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm<sup>2</sup> vs. ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 2,4 mJ/mm<sup>2</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>i</sup> Die Ergebnisse der Publikation wurden dichotomisiert und Response ist definiert als Roles and Maudsley Score von 1 oder 2.

<sup>&</sup>lt;sup>j</sup> Beim Vergleich der ESWT-Varianten wurde Gruppe A (Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm<sup>2</sup> ohne Lokalanästhesie) mit Gruppe B (Gesamtenergiedosis von 810 mJ/mm<sup>2</sup> mit Lokalanästhesie) verglichen und Gruppe B (Gesamtenergiedosis von 810 mJ/mm<sup>2</sup> mit Lokalanästhesie) mit Gruppe C (Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm<sup>2</sup> mit Lokalanästhesie).

<sup>&</sup>lt;sup>k</sup> Es erfolgte ein Vergleich von ESWT-Varianten mit fluoroskopisch festgestelltem Applikationsort und mit durch Patientenfeedback ermitteltem Applikationsort. Sonst war die angewendete ESWT identisch bei einer Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm<sup>2</sup> ohne die Anwendung von Lokalanästhesie.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Es erfolgte der Vergleich der ESWT-Varianten von Gruppe A (Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm<sup>2</sup>) mit denen von Gruppe C (Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm<sup>2</sup>).

m erhoben mittels VAS von 0–10

### A3.4.3.1 ESWT mit höherer versus niedrigerer Gesamtenergiedosis

In den Studien Krischek 1998, Lee 2013, Rompe 1996 II, Rompe 2002 und Labek 2005 wurden Daten zu den Endpunkten Schmerz und körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens berichtet. Darüber hinaus machten alle Studien mit Ausnahme der Studie Krischek 1998 Angaben zu unerwünschten Therapiewirkungen. Die Ergebnisse der Studien sind im Folgenden je Endpunkt, einschließlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials, dargestellt.

#### **A3.4.3.1.1** Schmerz

Nur aus der Studie Labek 2005 konnten Daten für den Endpunkt Morgenschmerz extrahiert werden. Aus den Studien Krischek 1998, Rompe 1996 II, Rompe 2002 und Labek 2005 lagen Daten für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit vor. Die Ergebnisse, einschließlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials, sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Die Studie Krischek 1998 berichtete darüber hinaus den Endpunkt Aktivitätsschmerz. Die Studien Rompe 1996 und 2002 berichteten den Endpunkt Abend-/Ruheschmerz. Die Ergebnisse der Endpunkte Aktivitätsschmerz und Abend-/Ruheschmerz sind nicht dargestellt, da die beiden Endpunkte bei weniger Studien erhoben wurden. Daher flossen, wie bei den anderen Vergleichen auch, nur die am häufigsten berichteten Schmerzoperationalisierungen (Morgenschmerz und Druckschmerzempfindlichkeit) in die Nutzenaussage ein. Die Ergebnisse zu Aktivitätsschmerz und Abend-/Ruheschmerz wiesen jedoch in die gleiche Richtung, wie die Ergebnisse zu Morgenschmerz und Druckschmerzempfindlichkeit.

<sup>&</sup>lt;sup>n</sup> ESWT-Variante mit 0,08 mJ/mm<sup>2</sup> in 6 ESWT-Behandlungen vs. mit 0,16 mJ/mm<sup>2</sup> in 3 ESWT-Behandlungen. Insgesamt erhielten beide Vergleichsgruppen eine Gesamtenergiedosis von 480 mJ/mm<sup>2</sup> ohne die Anwendung von Lokalanästhesie.

<sup>&</sup>lt;sup>o</sup> erhoben mittels Roles and Maudsley Score

29.03.2017

### A3.4.3.1.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz

Tabelle 102: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Labek 2005 (ESWT)	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	nein <sup>b</sup>	hoch <sup>c</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> unklar, wie mit 4 Studienabbrechern (Personen oder Fersen) umgegangen wurde

b unklar, ob die richtige statistische Auswertungsmethode angewendet wurde

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

29.03.2017

## A3.4.3.1.1.2 Ergebnisse zum Morgenschmerz

Tabelle 103: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)

Studie (Vergleich)	Be- trachteter	Zeit- punkt	N	Werte MW (SD)	verglichen zu	N	Werte MW (SD)	Änderung verglichen zu	Intervention vs. (Mittelwertdiffer	0
	Vergleich	Wochen		<b>MW</b> (	Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	(SD)	[95 %-KI]	Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studienbeginn [95 %-KI]; p-Wert
Labek 2005 <sup>a, b</sup> (ESWT)			ESWT-Variante A mit einer Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm² ohne LA			ESWT-Varian Gesamtenergie mJ/mm²	dosis von 810			
	Gruppe A vs.	0	20	6,4 (1,7) [k. A.]		20	6,7 (1,5) [k. A.]			
	Gruppe B	6	19 <sup>c</sup>	2,2 (2,6) [k. A.]	k. A.	18 <sup>c</sup>	4,1 (2,4) [k. A.]	k. A.	-1,90 [-3,57; -0,23] <sup>d</sup> ; 0,027	k. A.
				ESWT-Varian Gesamtenergie mJ/mm²	edosis von 810		ESWT-Varian Gesamtenergie mJ/mm²	dosis von 405		
	Gruppe B vs.	0	20	6,7 (1,5) [k. A.]		20	6,2 (1,6) [k. A.]			
	Gruppe C	6	18°	4,1 (2,4) [k. A.]	k. A.	19 <sup>c</sup>	3,8 (2,5) [k. A.]	k. A.	0,30 [-1,34; 1,94] <sup>d</sup> ; 0,712	k. A.

ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LA: Lokalanästhesie; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung

\_

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die Auswertung der jeweiligen Gruppen erfolgte wahrscheinlich auf der Basis von Fersen. Insgesamt wurden in jeder Gruppe 20 Patienten eingeschlossen. In Gruppe A wurden 26 Fersen eingeschlossen und 25 Fersen ausgewertet; Gruppe B schloss 24 Fersen ein und wertete 22 Fersen aus; Gruppe C schloss 25 Fersen ein und wertete 24 Fersen aus.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Der Endpunkt Schmerz wurde mittels einer VAS (0–10) erhoben.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> von Fersen auf Patienten umgerechnet

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> eigene Berechnung unter der Annahme, dass es sich bei den Werten um patientenbasierte Werte handelt

Nur für den ESWT-Gruppenvergleich A versus B zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der ESWT-Variante A mit einer effektiven Gesamtenergieflussdichte von 405 mJ/mm² ohne Anwendung von LA. Um die Relevanz des Ergebnisses zu prüfen, wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Hierbei lag der Effekt von –0,74 (95 %-KI [–1,41; –0,07]) nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von –0,2. Dies wurde nicht als relevanter Effekt interpretiert. Daher konnte für den Endpunkt Morgenschmerz zum frühen Zeitpunkt kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der ESWT-Variante A mit einer effektiven Energieflussdichte von 405 mJ/mm² ohne LA im Vergleich zur ESWT-Variante B mit einer Gesamtenergiedosis von 810 mJ/mm² mit Anwendung von LA abgeleitet werden.

### A3.4.3.1.1.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit

Tabelle 104: Vergleiche von ESWT-Varianten-Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Druckschmerzempfindlichkeit

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Krischek 1998 (ESWT)	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Rompe 1996 II (ESWT)	hoch	ja	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Rompe 2002 (ESWT)	hoch	ja	ja	ja	nein <sup>c</sup>	hocha
Labek 2005 (ESWT)	hoch	ja	unklar <sup>d</sup>	ja	nein <sup>e</sup>	hoch <sup>a</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> 19 von 119 Patienten wurden nicht nachverfolgt. Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Behandlungsgruppe sie initial zugeordnet waren.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Es besteht ein Unterschied zwischen den Gruppen durch die zusätzliche Behandlung mit Analgetika und / oder Glukokortikoidspritzen. Da dieser jedoch nicht zugunsten der Intervention besteht, ist von keiner potenziellen Verzerrung auszugehen.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> unklar, wie mit 4 Studienabbrechern (Personen oder Fersen) umgegangen wurde

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> unklar, ob die richtige statistische Auswertungsmethode angewendet wurde

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

# A3.4.3.1.1.4 Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit

Tabelle 105: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (stetige Daten)

Studie	Instru- ment	Zeit- punkt	N Werte MW (SD)	Änderung verglichen zu	N	Werte MW (SD)	Änderung verglichen	Intervention vs. Ver (Mittelwertdifferenz	
	(Bereich)	Wochen	[95 %-KI]	Studienbeginn MW (SD) [95 %- KI]		[95 %-KI]	zu Studienbegi nn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studienbeginn [95 %-KI]; p-Wert
Krischek 1998 <sup>a</sup>			ESWT-Variant Gesamtenergiedosi		ESWT-Variante mit effektiver Gesamtenergiedosis von 24 mJ/mm²				
	VAS 0–10	0	25 7,04 (2,1) [k. A.]		25	6,68 (2,1) [k. A.]			
		12	25 3,72 (2,9) [k. A.]	k. A.	25	5,12 (3,0) [k. A.]	k. A.	-1,40 [-3,08; 0,28]; 0,100 <sup>b</sup>	k. A.
Rompe	1996 II <sup>a</sup>		ESWT-Variante mit effektiver Gesamtenergiedosis von 720 mJ/mm <sup>2</sup> ohne LA			SWT-Variante mit amtenergiedosis voi ohne LA			
	VAS	0	50 77 (13) [k. A.]		50	77 (12) [k. A.]			
	(0–100)	12	50 29 (18) [k. A.]	k. A.	50	76 (11) [k. A.]	k. A.	-47,00 [-52,92; - 41,08] <sup>b</sup> ; < 0,001	k. A.
Rompe	2002°		Gesamtenergiedosi	ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm² ohne LA			nit einer n 2,4 mJ/mm²		
	VAS	0	50 <sup>d</sup> 77 (13) [k. A.]	]	50 <sup>d</sup>	79 (11) [k. A.]			
	(0–100)	26 <sup>b</sup>	49 19 (12) [k. A.]	] k. A.	48	77 (10) [k. A.]	k. A.	-58,00 [-62,46; - 53,54] <sup>b</sup> ; < 0,001	k. A.

(Fortsetzung)

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

# Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 105: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (stetige Daten) (Fortsetzung)

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LA: Lokalanästhesie; MW: Mittelwertsdifferenz; SD: Standardabweichung

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Studie Typ 1a

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> eigene Berechnung

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Studie Typ 1b

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.

Beim Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit zeigte sich in der Studie Krischek 1998 bei den Vergleichen der ESWT-Varianten mit einer effektiven Gesamtenergiedosis von 120 mJ/mm² mit einer ESWT-Variante mit einer effektiven Gesamtenergiedosis von 24 mJ/mm² kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer ESWT-Variante. In der Studie Rompe 1996 II, in der eine ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 720 mJ/mm² mit einer ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 7,2 mJ/mm² verglichen wurde, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied für die erstgenannte Variante. Für die Relevanzbewertung wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Der Effekt lag bei –3,13 (95 %-KI [–3,72; –2,54]) und somit unterhalb der Irrelevanzschwelle von –0,2. Dies wurde als relevanter Effekt beurteilt. Daher konnte ein Anhaltspunkt für einen höheren Effekt zugunsten der ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 720 mJ/mm² ohne LA im Vergleich zur ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 7,2 mJ/mm² ohne LA abgeleitet werden.

Zum späten Zeitpunkt berichtete die Studie Rompe 2002 Daten. Beim Vergleich der ESWT-Varianten, in dem eine ESWT-Variante mit einer effektiven Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm² mit einer ESWT-Variante mit einer effektiven Gesamtenergiedosis von 2,4 mJ/mm² ohne die Anwendung von LA verglichen wurde, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Relevanzbewertung wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Der Effekt lag bei –5,20 (95 %-KI [–6,05; –4,36]) und somit vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von –0,2. Dies wurde als relevanter Effekt beurteilt. Daher konnte ein Anhaltspunkt für einen höheren Effekt zugunsten der ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm² abgeleitet werden.

Für beide Vergleiche der ESWT-Varianten – A (405 mJ/mm² ohne Anwendung von LA) versus B (810 mJ/mm² mit Anwendung von LA) und B versus C (410 mJ/mm² mit Anwendung von LA) – der Studie Labek 2005 zeigten sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede. Daher konnte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder niedrigeren Effekt zugunsten einer ESWT-Variante abgeleitet werden.

### A3.4.3.1.1.5 Nutzenaussage Schmerz

Insgesamt konnte beim Endpunkt Morgenschmerz zum frühen Zeitpunkt kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden. Aus den beiden Studien Rompe 1996 II und Rompe 2002 konnte beim Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit aufgrund des statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekts zum frühen beziehungsweise späten Zeitpunkt jeweils ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten einer ESWT-Variante ohne LA mit einer höheren Gesamtenergiedosis von 720 mJ/mm² bzw. 240 mJ/mm² im Vergleich zu einer ESWT-Variante mit einer 100-mal niedrigeren Gesamtenergiedosis abgeleitet werden.

Insgesamt wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen einer höheren Gesamtenergiedosis abgeleitet, da in allen Vergleichsgruppen die Gesamtenergiedosis sehr viel niedriger war. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich vielmehr um Vergleiche mit Scheinbehandlungen und nicht um Dosis-Wirkungs-Vergleiche handelte.

# A3.4.3.1.2 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Der Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens konnte aus den Studien Krischek 1998, Rompe 1996 und Rompe 2002 extrahiert werden. In Tabelle 106 sind alle verwendeten Instrumente aufgeführt. Die Ergebnisse, einschließlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials, sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 106: Vergleiche von ESWT-Varianten – Übersicht der verwendeten Instrumente zur Erfassung des körperlichen Funktionsstatus

Studien	Verwendete Instrumente / Messart					
(Vergleich)						
Krischek 1998 (ESWT)	schmerzfreie Gehdauer in Minuten <sup>a</sup>					
Rompe 1996 II (ESWT)	Lauffähigkeit <sup>b</sup>					
Rompe 2002 (ESWT)	Roles and Maudsley Score					
ESWT: extrakorporale Stoßwell	ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie					

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Laut Publikation wurde bei einer unbegrenzten Gehdauer bei völliger Beschwerdefreiheit ein Wert von 240 Minuten berechnet.

# A3.4.3.1.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 107: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Studie (Vergleich)	Verzerrungspoten- zial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnis- unabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungs- potenzial auf Endpunktebene
Krischek 1998 (ESWT)	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Rompe 1996 II (ESWT)	hoch	ja	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hocha
Rompe 2002 (ESWT)	hoch	ja	ja	ja	nein <sup>c</sup>	hoch <sup>a</sup>
ESWT: extrakorporale Stoß	Swellentherap	oie; ITT: Inten	tion to treat			

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Lauffähigkeit ohne Pause, um die schmerzhafte Ferse zu entlasten: 0 = < 5 Minuten; 1 = < 15 Minuten; 2 = < 30 Minuten; 3 = < 45 Minuten; 4 = < 60 Minuten; 5 = > 60 Minuten

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> 19 von 119 Patienten wurden nicht nachverfolgt. Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Behandlungsgruppe sie initial zugeordnet waren.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Es besteht ein Unterschied zwischen den Gruppen durch die zusätzliche Behandlung mit Analgetika und / oder Glukokortikoidspritzen. Da dieser jedoch nicht zugunsten der Intervention besteht, ist von keiner potenziellen Verzerrung auszugehen.

29.03.2017

# A3.4.3.1.2.2 Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 108: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: körperlicher Funktionsstatus einschl. Aktivitäten des täglichen Lebens (stetige Daten)

Studie	Instru- ment	Zeit- punkt	ESV	VT-Variante 1		ESV	VT-Variante 2		Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
	(Bereich)	Wochen	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studienbeginn [95 %-KI]; p-Wert
Krischek 1998			Ges	ESWT mit amtenergiedosi	effektiver s von 120 mJ/mm²		ESWT mit Gesamtenergie mJ/n	edosis von 24		
	schmerz- freie	0	25	13,4 (37) [k. A.]		25	8,8 (27) [k. A.]			
	Gehdauer in Minuten <sup>a</sup>	12	25	150,7 (102) [k. A.]	k. A.	25	116,0 (109) [k. A.]		34,70 [-25,33; 94,73]; 0,251 <sup>b</sup>	k. A.
	Minuten	52	24	166,2 (93) [k. A.]	k. A.	24	105,0 (108) [k. A.]		61,20 [2,64; 119,8]; 0,041 <sup>b</sup>	k. A.
Rompe 1996 II (ESWT) <sup>c</sup>			Ges	ESWT-Varian amtenergiedosi	nte I mit einer s von 720 mJ/mm²		ESWT-Variant Gesamtenergie mJ/n	edosis von 7,2		
	Lauffähig- keit in	0	50	1,7 (0,9) [k. A.]		50	1,5 (0,9) [k. A.]			
	Minuten <sup>d</sup> (1–5)	12	50	4,1 (1,0) [k. A.]	2,4	50	2,0 (0,8) [k. A.]	0,5 (k. A.)	2,10 [1,74; 2,46] <sup>b</sup> ; < 0,001	k. A.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Laut Publikation wurde bei einer unbegrenzten Gehdauer bei völliger Beschwerdefreiheit ein Wert von 240 Minuten berechnet.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> eigene Berechnung

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> ESWT ohne Anwendung von Lokalanästhesie

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Lauffähigkeit ohne Pause, um die schmerzhafte Ferse zu entlasten: 0 = < 5 Minuten; 1 = < 15 Minuten; 2 = < 30 Minuten; 3 = < 45 Minuten; 4 = < 60 Minuten;

<sup>5 = &</sup>gt; 60 Minuten

Tabelle 109: Vergleiche von ESWT-Varianten: Ergebnisse – körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens (Responderanalysen)

Studie	Zeitpunkt in Wochen	Gesamt	Variante mit tenergiedosis von /mm² ohne LA	Gesan	T-Variante mit ntenergiedosis 4 mJ/mm² ohne	Intervention vs. Vergleich	
		N	Patienten mit Response n (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Response n (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI]; p-Wert	
Rompe 2002 <sup>h</sup>	)						
	26	49	28 (57,1) <sup>a</sup>	48	5 (10,4) <sup>a</sup>	11,47 [3,87; 33,94]; < 0,001°	
KI: Konfidenz	zintervall; N:	Anzahl au	sgewerteter Patient	en			

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> eigene Berechnung

In der Studie Krischek 1998 wurde der Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens mittels einer freien Gehdauer in Minuten erhoben. Zum frühen Zeitpunkt zeigte sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Effekt. Zum späten Zeitpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt. Für die Relevanzbewertung wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Der Effekt lag bei 0,60 und das korrespondierende 95 %-Konfidenzintervall zwischen 0,02 und 1,18. Somit lag die untere Grenze des Konfidenzintervalls unter der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden. Deshalb konnte für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens kein Anhaltspunkt für einen höheren oder niedrigeren Effekt für eine ESWT-Variante mit einer effektiven Gesamtenergiedosis von 120 mJ/mm² im Vergleich zu einer ESWT-Variante mit einer effektiven Gesamtenergiedosis von 24 mJ/mm² abgeleitet werden.

Der Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens wurde in der Studie Rompe 1996 II mittels der Lauffähigkeit ohne Pause bestimmt. Dieser Endpunkt wurde zum frühen Zeitpunkt erhoben. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden ESWT-Varianten. Für die Relevanzbewertung wurde die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Der Effekt lag bei 2,30 (95 %-KI [1,79; 2,81]) und somit vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Daher konnte für diesen Endpunkt zum frühen Zeitpunkt ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 720 mJ/mm² im Vergleich zur ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 7,2 mJ/mm² abgeleitet werden.

In der Studie Rompe 2002 konnten die Ergebnisse des Roles and Maudsley Score zur weiteren Verwendung dichotomisiert werden. Response wurde als Roles and Maudsley Score

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Die Ergebnisse der Publikation wurden dichotomisiert und Response ist definiert als Roles and Maudsley Score von 1 oder 2.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [127])

von 1 oder 2 definiert (Tabelle 109). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen war statistisch signifikant.

Insgesamt ergab sich somit für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten der ESWT-Varianten ohne Anwendung von LA mit einer höheren Gesamtenergiedosis von 720 mJ/mm² bzw. 240 mJ/mm² im Vergleich zu einer ESWT-Variante mit einer niedrigeren Gesamtenergiedosis von 7,2 mJ/mm² bzw. 2,4 mJ/mm².

# A3.4.3.1.2.3 Nutzenaussage körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Wie auch beim Endpunkt Schmerz (A3.4.3.1.1.5) wurde insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder niedrigeren Nutzen einer ESWT-Variante abgeleitet.

# A3.4.3.2 Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

## A3.4.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

### A3.4.3.3.1 Unerwünschte Therapiewirkungen

Zu unerwünschten Therapiewirkungen wurden in den Studien Labek 2005, Rompe 1996 II und Rompe 2002 Angaben gemacht. Die Ergebnisse, einschließlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials, sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

29.03.2017

# A3.4.3.3.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Therapiewirkungen

Tabelle 110: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Therapiewirkungen – aktive Vergleichsintervention

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Labek 2005 <sup>a</sup> (ESWT)	hoch	ja	unklar <sup>b</sup>	ja	nein <sup>c</sup>	hoch <sup>d</sup>
Rompe 1996 <sup>a</sup> II (ESWT)	hoch	ja	unklar <sup>e</sup>	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Rompe 2002 <sup>f</sup> (ESWT)	hoch	ja	ja	ja	nein <sup>g</sup>	hocha
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Studien Typ 1a

### A3.4.3.3.1.2 Ergebnisse zu unerwünschten Therapiewirkungen

Tabelle 111: Vergleiche von ESWT-Varianten – Übersicht unerwünschte Therapiewirkungen

Studie	unerwünschte Therapiewir	kungen								
Studien Typ 1a	Studien Typ 1a									
Labek 2005	Gruppe A <sup>a</sup> ohne LA Gruppe B <sup>b</sup> mit LA Gruppe C <sup>a</sup> mit LA									
	Es wurden keine unerwünschten Therapiewirkungen beobachtet.									
Rompe 1996 II	Es wurden keine unerwünsch	ten Therapiewirkungen beobac	chtet.							
Studie Typ 1b										
Rompe 2002 Von allen Patienten wurde die ESWT als unangenehm eingeschätzt. Es traten keine unerwünschten Therapiewirkungen auf.										
ESWT: extrakorpor	ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie									

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> erhielt eine effektive Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm<sup>2</sup>

\_

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> unklar, wie mit 4 Studienabbrechern (Personen oder Fersen) umgegangen wurde

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> unklar, ob die richtige statistische Auswertungsmethode angewendet wurde

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich auf Endpunktebene nieder.

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> 19 von 119 Patienten wurden nicht nachverfolgt. Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Behandlungsgruppe sie initial zugeordnet waren.

f Studien Typ 1b

g Es besteht ein Unterschied zwischen den Gruppen durch die zusätzliche Behandlung mit Analgetika und / oder Glukokortikoidspritzen. Da dieser jedoch nicht zugunsten der Intervention besteht, ist von keiner potenziellen Verzerrung auszugehen.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> erhielt eine effektive Gesamtenergiedosis von 810 mJ/mm<sup>2</sup>

In den Studien Labek 2005, Rompe 1996 II und Rompe 2002 wurden in keiner Behandlungsgruppe unerwünschte Therapiewirkungen beobachtet. In Rompe 2002 wurde berichtet, dass die Therapie als unangenehm eingeschätzt wurde. Da diese unerwünschten Therapiewirkungen nicht als schwerwiegend einzustufen sind, wurde kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden zugunsten einer ESWT-Variante abgeleitet.

# A3.4.3.4 ESWT bei gleicher Gesamtenergiedosis mit unterschiedlichen Behandlungsprotokollen

Die Studien Dorotka 2006, Labek 2005 (Gruppe A vs. Gruppe C) und Lee 2013 berichteten den Endpunkt Schmerz. Der Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens wurde in den beiden Studien Dorotka 2006 und Lee 2013 berichtet. Alle Studien machen Angaben zum Endpunkt unerwünschte Therapiewirkungen.

#### A3.4.3.4.1 Schmerz

In den Studien Labek 2005 (Gruppe A vs. Gruppe C) und Lee 2013 wurde der Endpunkt Morgenschmerz berichtet. Der Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit wurde von allen 3 Studien berichtet. Nur die Studien Dorotka 2006 und Lee 2013 berichteten Daten zum Endpunkt Schmerz allgemein. Die Ergebnisse, einschließlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials, sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Darüber hinaus berichtete die Studie Lee 2013 den Endpunkt Abend-/Ruheschmerz. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind nicht dargestellt, da nur Lee 2013 diesen Endpunkt berichtete. Daher flossen, wie bei den anderen Vergleichen auch, nur die am häufigsten berichteten Schmerzoperationalisierungen (Morgenschmerz und Druckschmerzempfindlichkeit) in die Nutzenaussage ein. Die Ergebnisse zu Abend-/Ruheschmerz wiesen jedoch in die gleiche Richtung, wie die Ergebnisse zu Morgenschmerz und Druckschmerzempfindlichkeit.

29.03.2017

#### A3.4.3.4.1.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Morgenschmerz

Tabelle 112: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Morgenschmerz

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Labek 2005 (ESWT)	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	nein <sup>b</sup>	hoch <sup>c</sup>
Lee 2013 (ESWT)	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>e</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Unklar, wie mit 4 Studienabbrechern (Personen oder Fersen) umgegangen wurde.

b Unklar, ob die richtige statistische Auswertungsmethode angewendet wurde.
c Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich auf Endpunktebene nieder.

29.03.2017

# A3.4.3.4.1.2 Ergebnisse zum Morgenschmerz

Tabelle 113: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: Morgenschmerz (stetige Daten)

Studie VAS (Vergleich) (Bereich)	Zeit- ch) punkt	N Werte MW (SD)	Änderung verglichen zu	N	Werte MW (SD)	Änderung verglichen zu	Intervention vs (Mittelwertdiff	0	
		Wochen	[95 %-KI]	Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	[95 %-KI]		Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studien- beginn [95 %-KI]; p-Wert
Lee 2013 (ESWT) <sup>a</sup>	0–10		6-mal ESWT mit (effektive Gesamtener mJ/mm	giedosis von 480	3-mal ESWT mit 0,16 mJ/mm <sup>2</sup> (effektive Gesamtenergiedosis von 480 mJ/mm <sup>2</sup> )				
		0	30 5,53 (1,27) [k. A.]		30	5,5 (1,16) [k. A.]			
		12	30 0,9 (0,6) [k. A.]	< 0,001	30	0,8 (0,2) [k. A.]	< 0,001	0,10 [-0,13; 0,33]; 0,390 <sup>b</sup>	k. A. [k. A.]
Labek 2005 <sup>c</sup> (ESWT)	0–10		Gruppe A: ESW Gesamtenergiedosis v ohne L	on 405 mJ/mm <sup>2</sup>	Ge	Gruppe C: ESW samtenergiedosis v und L	on 405 mJ/mm <sup>2</sup>		
		0	20 6,4 (1,7) [k. A.]		20	6,2 (1,6) [k. A.]			0
		6	19° 2,2 (2,6) [k. A.]		19 <sup>c</sup>	3,8 (2,5) [k. A.]		-1,60 [-3,28; 0,08] <sup>d</sup> ; 0,061	6

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Ergebnisse aus Abbildung abgelesen

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> eigene Berechnung

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Die Auswertung der jeweiligen Gruppen erfolgte wahrscheinlich auf der Basis von Fersen. Insgesamt wurden in jeder Gruppe 20 Patienten eingeschlossen. In Gruppe A wurden 26 Fersen eingeschlossen und 25 Fersen ausgewertet; Gruppe B schloss 24 Fersen ein und wertete 22 Fersen aus; Gruppe C schloss 25 Fersen ein und wertete 24 Fersen aus.

Der Endpunkt Morgenschmerz wurde in der Studie Lee 2013 zum frühen Zeitpunkt berichtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt zugunsten einer ESWT-Variante mit 6 Behandlungen bei 0,08 mJ/mm² im Vergleich zu einer ESWT-Variante mit 3 Behandlungen bei 0,16 mJ/mm². In der Studie Labek 2005, die die ESWT-Varianten mit gleicher Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm² ohne LA (Gruppe A) mit einer ESWT mit LA verglich (Gruppe C), zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher konnte für den Endpunkt Morgenschmerz kein Anhaltspunkt für einen höheren oder niedrigeren Effekt zugunsten einer ESWT-Variante abgeleitet werden.

A3.4.3.4.1.3 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit

Tabelle 114: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Druckschmerzempfindlichkeit

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Dorotka 2006 (ESWT)	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Labek 2005 (ESWT)	hoch	ja	unklar <sup>c</sup>	ja	nein <sup>d</sup>	hoch <sup>a</sup>
Lee 2013 (ESWT)	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> 1 von 42 Patienten wurde nicht nachverfolgt. Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Behandlungsgruppe dieser initial zugeordnet war.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> Unklar, wie mit 4 Studienabbrechern (Personen oder Fersen) umgegangen wurde.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Unklar, ob die richtige statistische Auswertungsmethode angewendet wurde.

29.03.2017

# A3.4.3.4.1.4 Ergebnisse zu Druckschmerzempfindlichkeit

Tabelle 115: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (stetige Daten)

Studie	Instru- ment	Zeit- punkt Wochen	ESV	VT-Variante 1		ESV	VT-Variante 2		Intervention vs. Vo (Mittelwertdiffere	
	Bereich		N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studien- beginn [95 %-KI]; p-Wert
Studien Typ 1	la									
Dorotka 2006				Applikationsort fl festgest		]	Applikationsor Patientenfeedback			
(ESWT) <sup>a</sup>	VAS 0–100	0	20 <sup>b</sup>	52,2 (k. A.)		21 <sup>b</sup>	51,6 (k. A.)			
		12	20 <sup>b</sup>	24,3 (k. A.)	k. A.	21 <sup>b</sup>	12,0 (k. A.)	k. A.	k. A. [k. A.]; n. s.	k. A.
Lee 2013 <sup>c, d</sup>			ESV	WT-Variante 1 mit ESWT-Behar	0,08 mJ/mm² in 6 ndlungen	ES	WT-Variante 2 mi in 3 ESWT-Beha			
	VAS 0–10	0	30	5,1 (1,42) [k. A.]		30	5,16 (1,28) [k. A.]			
		12	30	0,9 (0,6) [k. A.]	k. A.	30	0,9 (0,8) [k. A.]	k. A.	0,00 [-0,37; 0,37]; > 0,999 <sup>e</sup>	k. A.
Labek 2005			Ge	Gruppe A: ESW esamtenergiedosis ohne I	$von 405 mJ/mm^2$	Gesa	Gruppe C: ESW amtenergiedosis v und LA	on 405 mJ/mm <sup>2</sup>		
	VAS	0	20	4,9 (1,7)		20	5,0 (1,8)			
	0–10	6	19 <sup>c</sup>	1,5 (2,4) [k. A.]		19 <sup>c</sup>	3,0 (2,6) [k. A.]		-1,50 [-3,15; 0,15]; 0,073 <sup>d</sup>	k. A.

(Fortsetzung)

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

# Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

# Tabelle 115: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: Druckschmerzempfindlichkeit (stetige Daten) (Fortsetzung)

ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LA: Lokalanästhesie; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; n. s.: nicht signifikant; SD: Standardabweichung

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Beide Behandlungsgruppen erhielten eine Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm<sup>2</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Es wurden 42 Patienten eingeschlossen und 41 Patienten ausgewertet. Aus der Ergebnispublikation geht nicht hervor, aus welcher Behandlungsgruppe der eine Patient ausgeschieden ist.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> aus Abbildung abgelesen

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> Beide Behandlungsarme erhielten eine Gesamtenergiedosis von 480 mJ/mm<sup>2</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> eigene Berechnung

Zum frühen Zeitpunkt berichteten die Studien Dorotka 2006, Lee 2013 und Labek 2005 für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit Ergebnisse. In der ESWT-Variante 1 bei Dorotka 2006 wurde der Applikationsort fluoroskopisch, in der ESWT-Variante 2 durch Patientenfeedback bestimmt. In beiden Behandlungsgruppen wurde insgesamt eine Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm² angewendet. Zwischen den Behandlungsgruppen war der Unterschied nicht statistisch signifikant. In der Studie Lee 2013 beim Vergleich der ESWT-Varianten mit insgesamt gleicher effektiver Gesamtenergiedosis von 480 mJ/mm², in der eine ESWT-Variante mit 6 ESWT-Behandlungen bei 0,08 mJ/mm² mit 3 ESWT-Behandlungen bei 0,16 mJ/mm² verglichen wurde, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ebenfalls zeigte sich in der Studie Labek 2005, in der die ESWT-Varianten mit insgesamt gleicher effektiver Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm² mit und ohne Gabe von LA verglichen wurden (Gruppe A vs. Gruppe C), kein statistisch signifikanter Unterschied. Daher wurde für den Endpunkt Druckschmerzempfindlichkeit kein Anhaltspunkt für einen höheren oder niedrigeren Effekt für eine ESWT-Variante abgeleitet.

### A3.4.3.4.1.5 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Schmerz allgemein

Tabelle 116: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Schmerz allgemein

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Dorotka 2006 (ESWT)	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch <sup>b</sup>
Lee 2013 (ESWT)	hoch	unklar	ja	ja	ja	hochb
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> 1 von 42 Patienten wurde nicht nachverfolgt. Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Behandlungsgruppe dieser initial zugeordnet war.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

#### A3.4.3.4.1.6 Ergebnisse zu Schmerz allgemein

Tabelle 117: Vergleiche von ESWT-Varianten: Ergebnisse – Schmerz allgemein (Responderanalysen)

Studie	Zeitpunkt in Wochen	fluo	FF		Intervention vs. Vergleich					
		N	Patienten mit Response n (%)	N	Patienten mit Response n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert				
Dorotka 2006	a									
subjektive Schmerz- beurteilung	12	20	16 (80,0) <sup>b</sup>	21	19 (90,5) <sup>c</sup>	0,42 [0,07; 2,61]; 0,527°				
KI: Konfidenz	KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten									

 $<sup>^{\</sup>rm a}$  Die ESWT in beiden Behandlungsarmen war identisch bei einer Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm².  $^{\rm b}$  eigene Berechnung

c eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [127])

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

Tabelle 118: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: Schmerz allgemein (stetige Daten)

Studie (Vergleich)	VAS (Bereich)	Zeit- punkt Wochen	6-mal ESWT mit 0,08 mJ/mm <sup>2</sup> (effektive Gesamtenergiedosis von 480 mJ/mm <sup>2</sup> )			(eff	nal ESWT mit (ektive GesamtomJ/mm²)	0,16 mJ/mm <sup>2</sup> energiedosis von	Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
			N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	N	Werte MW (SD) [95 %-KI]	Änderung verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studienbeginn [95 %-KI]; p-Wert
Lee 2013 (ESWT) <sup>a</sup>	0–10	0	30	3,06 (1,22) [k. A.]		30	3,13 (0,77) [k. A.]			
		12	30	0,3 (0,6) [k. A.]	k. A.	30	0,3 (0,5) [k. A.]	k. A.	0,00 [-0,29; 0,29]; > 0,999 <sup>b</sup>	k. A.

ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> aus Abbildung abgelesen

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> eigene Berechnungen

Der Endpunkt Schmerz allgemein wurde in den Studien Dorotka 2006 und Lee 2013 zum frühen Zeitpunkt berichtet.

In der Studie Dorotka 2006, in der sich die angewendete ESWT nur durch den Applikationsort (Variante 1 fluoroskopisch festgestellt, Variante 2 durch Patientenfeedback ermittelt) unterschied, war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant. Daher wurde für keine der ESWT-Varianten für den Endpunkt Schmerz allgemein, bei denen der Applikationsort unterschiedlich festgestellt wurde, bei sonst identischer ESWT ein Anhaltspunkt für einen höheren oder niedrigeren Effekt abgeleitet. Auch in der Studie Lee 2013, in der die ESWT-Varianten mit insgesamt gleicher effektiver Gesamtenergiedosis von 480 mJ/mm² mit einer ESWT-Variante mit 6 Behandlungen bei 0,08 mJ/mm² und einer ESWT-Variante mit 3 Behandlungen bei 0,16 mJ/mm² verglichen wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher wurde kein Anhaltspunkt für einen höheren oder niedrigeren Effekt für eine ESWT-Variante abgeleitet.

### **Nutzenaussage Schmerz**

Daher wurde insgesamt für den Endpunkt Schmerz kein Anhaltspunkt für einen höheren oder niedrigeren Nutzen einer der ESWT-Varianten mit unterschiedlichen Behandlungsprotokollen bezüglich

- des Applikationsorts,
- der Anzahl der Behandlungen (6 Behandlungen bei 0,08 mJ/mm² und 3 Behandlungen bei 0,16 mJ/mm²) sowie
- der Anwendung von Lokalanästhesie

abgeleitet.

# A3.4.3.4.2 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Der Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens konnte aus den Studien Dorotka 2006 und Lee 2013 extrahiert werden. In Tabelle 119 sind alle verwendeten Instrumente aufgeführt. Die Ergebnisse, einschließlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials, sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 119: Vergleiche von ESWT-Varianten – Übersicht der verwendeten Instrumente zur Erfassung des körperlichen Funktionsstatus

Studien Verwendete Instrumente / Messart (Vergleich)						
Dorotka 2006 (ESWT)	Roles and Maudsley Score					
Lee 2013 (ESWT) Roles and Maudsley Score						
ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie						

# A3.4.3.4.2.1 Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 120: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Studie (Vergleich)	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene					
Dorotka 2006 (ESWT)	hoch	ja	unklar <sup>a</sup>	ja	ja	hoch <sup>b</sup>					
Lee 2013 (ESWT)	hoch	unklar	ja	ja	ja	hochb					
ESWT: extrakorporale Sto	ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie; ITT: Intention to treat										

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> 1 von 42 Patienten wurde nicht nachverfolgt. Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Behandlungsgruppe dieser initial zugeordnet war.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Abschlussbericht N15-06 Version 1.0

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

# A3.4.3.4.2.2 Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 121: Vergleiche von ESWT-Varianten – Ergebnisse: körperlicher Funktionsstatus einschl. Aktivitäten des täglichen Lebens (stetige Daten)

Instrument (Bereich)	Zeit- punkt	N	Werte MW (SD) [95 %-	Änderung verglichen	N	Werte MW (SD)	Änderung verglichen	Intervention vs. Vergleich (Mittelwertdifferenz)	
beginn MW (SD) [95 %-KI]	[95 %-KI]	zu Studien- beginn MW (SD) [95 %-KI]	Messwert [95 %-KI]; p-Wert	Änderung verglichen zu Studien- beginn [95 %-KI]; p-Wert					
				opisch					
Roles and Maudsley Score (1–4)	12	20	1,9 (1,0)	k. A.	21	2,0 (0,9)	k. A.	k. A. [k. A.]; n. s.	k. A.
		(effe	6-mal ESWT mit 0,08 mJ/mm <sup>2</sup> (effektive Gesamtenergiedosis von 480 mJ/mm <sup>2</sup> )			ektive Gesamtene			
Roles and	0	30	3,36 (0,66) [k. A.]		30	3,46 (0,57) [k. A	.]		
Maudsley Score (1–4)	12	30	1,0 (0,3) [k. A.]	k. A.	30	1,0 (0,2) [k. A.]	k. A.	0,00 [-0,13; 0,13]; > 0,999°	k. A.
	Roles and Maudsley Score (1–4)  Roles and Maudsley	Roles and Maudsley Score (1–4)  Roles and O Maudsley Score 12	Roles and   12   20	MW (SD) [95 %-KI]   MW (SD) [95 %-KI]	MW (SD) [95 %- verglichen zu Studienbeginn   MW (SD) [95 %-KI]	MW (SD) [95 %- verglichen zu Studienbeginn MW (SD) [95 %-KI]	MW (SD) [95 %- verglichen zu Studien-beginn MW (SD) [95 %-KI]	Neerich   Punkt Wochen   Neering   Neering	MW (SD)   95 %- kI   Studien-beginn   MW (SD)   95 %- kI

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LA: Lokalanästhesie; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus ITT-Population; n. s.: nicht signifikant; SD: Standardabweichung

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Die angewendete ESWT war identisch mit einer Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm<sup>2</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> ESWT-Variante 1 mit 0,08 mJ/mm<sup>2</sup> in 6 ESWT-Behandlungen vs. ESWT-Variante 2 mit 0,16 mJ/mm<sup>2</sup> in 3 ESWT-Behandlungen. Insgesamt erhielten beide Vergleichsgruppen eine Gesamtenergiedosis von 480 mJ/mm<sup>2</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> eigene Berechnung

Tabelle 122: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens – keine aktive Vergleichsintervention

Studie	Zeitpunkt in Wochen	Applikationsort fluoroskopisch festgestellt  N Patienten mit Response n (%)			ikationsort mittels ntenfeedback ttelt	Intervention vs. Vergleich			
				N	Patienten mit Response n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert			
Dorotka 20	06 <sup>a, b</sup>								
	12	20	15 (75)	21	14 (67)	1,50 [0,39; 5,84]; 0,594°			
KI: Konfide	KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten								

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Response ist definiert als Roles und Maudsley Score von 1 oder 2.

Der Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens) wurde in den Studien Dorotka 2006 und Lee 2013 zum frühen Zeitpunkt berichtet. Aus der Studie Dorotka 2006 lagen sowohl Responderanalysen als auch stetige Daten vor. Aus der Studie Lee 2013 lagen stetige Daten vor. In beiden Studien, in denen unterschiedliche Varianten der ESWT verglichen wurden, zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Effekt. Daher wurde insgesamt für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus kein Anhaltspunkt für einen höheren oder niedrigeren Nutzen für eine der ESWT-Varianten mit unterschiedlichen Behandlungsprotokollen bezüglich

- des Applikationsorts,
- der Anzahl der Behandlungen (6 Behandlungen bei 0,08 mJ/mm² und 3 Behandlungen bei 0,16 mJ/mm²) sowie
- der Anwendung von Lokalanästhesie

abgeleitet.

# A3.4.3.5 Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

### A3.4.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Dieser Endpunkt wurde nicht berichtet.

#### A3.4.3.6.1 Unerwünschte Therapiewirkungen

Zu unerwünschten Therapiewirkungen wurden in den Studien Dorotka 2005, Labek 2005 und Lee 2013 Angaben gemacht. Die Angaben der Studie Labek 2005 sind in Abschnitt A3.4.3.3.1 für alle Studienarme bereits aufgeführt. Die Ergebnisse der anderen beiden

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> Beide Behandlungsgruppen erhielten eine Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm<sup>2</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup> eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [127])

Studien, einschließlich der Bewertung des Verzerrungspotenzials, sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 123: Vergleiche von ESWT-Varianten – Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Ereignisse

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Studien Typ 1a						
Lee 2013 (ESWT)	hoch	unklar	ja	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
Dorotka 2006 (ESWT)	hoch	ja	unklar <sup>b</sup>	ja	ja	hoch <sup>a</sup>
ITT: Intention to treat						

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.

Tabelle 124: Vergleiche von ESWT-Varianten – Übersicht unerwünschte Therapiewirkungen

Studie	unerwünschte Therapiewirkungen						
	ESWT-Variante 1	ESWT-Variante 2					
Studien Typ 1a							
Lee 2013	Es wurden keine unerwünschten Therapiewirkungen beobachtet.						
Dorotka 2006							
ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie							

In den Studien Lee 2013 und Dorotka 2006 wurden in keiner Behandlungsgruppe unerwünschte Therapiewirkungen beobachtet.

### A3.4.3.6.2 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der potenzielle Effektmodifikator Dauer der Behandlung wurde in der Studie Dorotka 2006 berichtet. In der ESWT-Gruppe, bei der der Applikationsort fluoroskopisch festgestellt wurde, dauerte die gesamte Behandlung im Durchschnitt 36 Minuten. Die andere ESWT-Gruppe, bei der der Applikationsort mittels Patientenfeedback festgestellt wurde, erhielt insgesamt eine durchschnittliche Behandlung von 22 Minuten. Laut den Autoren ist der Unterschied statistisch signifikant (p < 0,001). Weitere notwendige Angaben zum Vergleich und zur

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> 1 von 42 Patienten wurde nicht nachverfolgt. Aus der Publikation geht nicht hervor, welcher Behandlungsgruppe dieser initial zugeordnet war.

Varianz fehlen, um das Ergebnis zu prüfen. Daher wurde kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen für eine ESWT-Variante abgeleitet.

Darüber hinaus berichtete Dorotka 2006, dass die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und BMI keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf die Ergebnisse hatten. Es wurde kein Hinweis auf Subgruppeneffekte abgeleitet.

## A3.4.3.7 Zusammenfassung Effektaussagen zu ESWT-Varianten

Ein zusammenfassender Überblick über die Effektaussagen und die daraus folgenden Nutzenaussagen für alle Vergleiche, in denen die ESWT mit einer Variante der ESWT verglichen wurde, ist in Tabelle 125 gegeben.

Tabelle 125: Vergleiche von ESWT-Varianten – Übersicht Effektaussagen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Schmerz									
	Morgen- schmerz		Druck- schmerz- empfindlich- keit		Schmerz allgemein		körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens		gesundheitsbezogene Lebensqualität	unerwünschte Therapiewirkungen
	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	früh <sup>a</sup>	spät <sup>b</sup>	gest Leb	une The
ESWT mit höherer vs. niedrigerer Gesamtenergiedosis <sup>#</sup>										
Krischek 1998 <sup>c</sup>	_	_	$\leftrightarrow$	_	_	_	$\leftrightarrow$	↔*	_	-
Rompe 1996 II <sup>d</sup>	_	ı	7	_	_	_	7	ı	Ī	(-)
Rompe 2002 <sup>e</sup>	_	_	_	7	_	_	1	7	-	(-)
Labek 2005 <sup>f</sup>	<b>↔</b> *g	ı	$\leftrightarrow$	_	_	_	-	ı	Ī	(-)
Nutzenaussage	$\Leftrightarrow$					⇔		ı	(⇔)	
ESWT mit unterschiedlichen Behandlungsprotokollen										
Dorotka 2006 <sup>h</sup>	_	ı	$\leftrightarrow$	_	$\leftrightarrow$	_	$\leftrightarrow$	_	-	(-)
Labek 2005 <sup>i</sup>	$\leftrightarrow$	_	$\leftrightarrow$	_	_	_	_	_	_	(-)
Lee 2013 <sup>j</sup>	$\leftrightarrow$	_	$\leftrightarrow$	_	$\leftrightarrow$	_	$\leftrightarrow$	_	_	(-)
Nutzenaussage	⇔					$\Leftrightarrow$		_	(⇔)	

<sup>\*:</sup> Gesamtenergiedosis = Anzahl der Behandlungen \* Energieflussdichte \* Impulsanzahl

- (-): Daten berichtet, aber nicht zur Nutzenaussage herangezogen
- →: Anhaltspunkt f
  ür einen Effekt zugunsten der erstgenannten ESWT-Variante
- ↔\*: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer ESWT, jedoch nicht klinisch relevant, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten der ESWT
- ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied, daher kein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten oder zuungunsten einer ESWT-Variante
- ⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis
- $(\Leftrightarrow)$ : kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg zugunsten einer der ESWT Varianten aufgrund der unzureichenden Datenlage

ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

<sup>-:</sup> keine Daten verfügbar

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> früher Zeitpunkt: 6 Wochen bis 6 Monate

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup> später Zeitpunkt: 6 Monate bis 5 Jahre

c ESWT-Variante bei unklarer Anwendung von Lokalanästhesie mit einer Gesamtenergiedosis von 120 mJ/mm² vs. ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 24 mJ/mm²

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup> ESWT-Variante ohne die Anwendung von Lokalanästhesie mit einer Gesamtenergiedosis von 720 mJ/mm<sup>2</sup> vs. ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 7,2 mJ/mm<sup>2</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>e</sup> ESWT-Variante ohne die Anwendung von Lokalanästhesie mit einer Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm<sup>2</sup> vs. ESWT-Variante mit einer Gesamtenergiedosis von 2,4 mJ/mm<sup>2</sup>

f Beim Vergleich der ESWT-Varianten wurde Gruppe A (Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm² ohne LA) mit Gruppe B (Gesamtenergiedosis von 810 mJ/mm² mit LA) verglichen und Gruppe B (Gesamtenergiedosis von 810 mJ/mm² mit LA) mit Gruppe C (Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm² mit LA).

g Gruppe A (Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm² ohne LA) vs. Gruppe B (Gesamtenergiedosis von 810 mJ/mm² mit LA) zugunsten der ESWT-Variante in Gruppe A. Der Gruppenunterschied beim Vergleich der ESWT-Variante B mit der ESWT-Variante C (Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm² mit LA) war nicht statistisch signifikant.

<sup>&</sup>lt;sup>h</sup> Es erfolgte ein Vergleich von ESWT-Varianten mit fluoroskopisch festgestelltem Applikationsort mit einer ESWT-Variante mit durch Patientenfeedback ermitteltem Applikationsort. Sonst war die angewendete ESWT identisch bei einer Gesamtenergiedosis von 240 mJ/mm² ohne die Anwendung von LA.

<sup>&</sup>lt;sup>i</sup> Es erfolgte der Vergleich der ESWT-Varianten von Gruppe A (Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm<sup>2</sup>) mit denen von Gruppe C (Gesamtenergiedosis von 405 mJ/mm<sup>2</sup>).

<sup>&</sup>lt;sup>j</sup> ESWT-Variante mit 0,08 mJ/mm<sup>2</sup> in 6 ESWT-Behandlungen vs. ESWT-Variante mit 0,16 mJ/mm<sup>2</sup> in 3 ESWT-Behandlungen. Insgesamt erhielten beide Vergleichsgruppen eine Gesamtenergiedosis von 480 mJ/mm<sup>2</sup> ohne die Anwendung von LA.

#### A4 Kommentare

# A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 22 systematische Übersichten [9,19,87,88,128-145] identifiziert. Eine weitere aktuelle systematische Übersicht wurde durch andere Suchschritte identifiziert [146].

Für den Vergleich ESWT versus Scheinbehandlung bestätigen alle systematischen Übersichtsarbeiten, die nach 2005 veröffentlicht wurden, die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung [9,19,87,128,132,136,137,140,142,144-146]. Dass ältere systematische Übersichtsarbeiten [129,131,133,134,141] teilweise zu anderen Schlussfolgerungen kommen, liegt an der damals noch geringeren Anzahl von Studien und der Heterogenität der Ergebnisse. Es ist wichtig zu erwähnen, dass sich alle anderen systematischen Übersichtsarbeiten auf die Auswertung von Subgruppen konzentrierten, um die ESWT zu bewerten. Aquil 2013 beispielsweise schloss nur Studien ein, die chronisch erkrankte Patienten enthielten und keine LA während der ESWT anwendeten. Andere Arbeiten hingegen konzentrierten sich darauf, Studien einzuschließen, die ausschließlich eine fokussierte ESWT anwendeten [145]. Keine der anderen systematischen Übersichten berücksichtigte bereits bei der Auswertung von Studien den Einfluss von Kointerventionsbias durch Analgetikakonsum. Insgesamt kommen diese systematischen Übersichten alle zu dem Schluss, dass die ESWT im Vergleich zur Scheinbehandlung nützlich ist. Diese Nutzenbewertung kam auf Basis von Subgruppenauswertungen nicht zu dem Schluss, dass eine Subgruppe mehr von der ESWT profitieren würde als eine andere Subgruppe.

Einige systematische Übersichten bewerteten darüber hinaus auch die ESWT im Vergleich zu aktiven Vergleichsinterventionen und auch den Unterschied von verschiedenen ESWT-Varianten [9,19,87,88,129,132,134,138,142]. Bei den meisten Vergleichen bestätigten die Ergebnisaussagen der anderen systematischen Übersichten die der vorliegenden Nutzenbewertung. Nur für den Vergleich ESWT versus Glukokortikoidinjektion stellten Hsiao 2015 und Landorf 2015 [87,138] keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der ESWT und der Glukokortikoidinjektion fest. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde hingegen ein Vorteil für die Gabe von Glukokortikoidinjektionen im Vergleich zur ESWT festgestellt, der auf dem statistisch signifikanten Unterschied für den Endpunkt Morgenschmerz zum frühen Zeitpunkt beruht. Der Unterschied resultiert aus den unterschiedlichen Studienpools und den unterschiedlichen Daten, die die Autoren für die Auswertungen herangezogen haben. Die Autoren von Hsiao 2015 basieren ihre Aussage auf den Studien Porter 2005, Saber 2012 und Yucel 2010 [50,51,116]. Zudem wertete Hsiao 2015 Daten aus der Studie Porter 2005 aus, die auch eine Gruppe von nicht randomisierten Patienten umfasste. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden ausschließlich die Daten der randomisierten Patienten ausgewertet. Die Autoren Landorf 2015 et al. werteten die Studien Saber 2012 und Yucel 2010 [51,116] aus. Die Nutzenaussage im vorliegenden Bericht basiert dagegen auf den Studien Porter 2005, Mardani-Kivi 2015 und Yucel 2010 [49-51]. Die Studie Saber 2012 wurde nicht für die Nutzenbewertung ausgewertet, da nicht für die

Gabe von Analgetika adjustiert wurde (A8). [49,51]Warum die Studie Porter 2005 in Landorf et al. nicht ausgewertet wurde, kann nicht nachvollzogen werden. Die Studie Mardani-Kivi 2015 erschien nach den systematischen Recherchen von Hsiao et al. und Landorf et al.

#### A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Zur Behandlung von Fersenschmerz existiert nur die internationale Leitlinie Martin 2014 [12], die aufführt, dass die ESWT genauso effektiv ist wie Dehnübungen kombiniert mit Ultraschall, und bestätigt somit das Ergebnis dieser Nutzenbewertung. In Deutschland existiert bisher keine Leitlinie, die die Behandlung von plantarem Fersenschmerz adressiert. Die Deutschsprachige Internationale Gesellschaft für Extrakorporale Stoßwellentherapie (DIGEST) gibt auf ihrer Website Empfehlungswerte zur Anwendung der ESWT [125], die keine Referenzen beinhalten, sodass Unterschiede zum vorliegenden Bericht nicht weiter untersucht werden konnten.

### A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Nachfolgend werden die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung kommentiert. Sofern thematisch zutreffend werden dabei Aspekte aus der Anhörung zum Vorbericht gewürdigt.

#### **Datenauswertung**

Die meisten Studien erhoben Endpunkte zu mehreren Zeitpunkten, ohne entsprechend den α-Fehler zu adjustieren. Um das Problem der Multiplizität einzugrenzen, wurde jeweils ein früher und ein später Zeitpunkt extrahiert. So konnten die Ergebnisse der Studien besser miteinander verglichen werden. Gleichzeitig konnte so beurteilt werden, ob die Wirkung der ESWT zu einem frühen Zeitpunkt auch über einen längeren Zeitraum anhält.

Die eingeschlossenen Studien erfassten den Endpunkt Schmerz auf sehr unterschiedliche Art. Um die Ergebnisse systematisch auswerten zu können, wurden alle berichteten Schmerzendpunkte in die 5 Kategorien Morgenschmerz, Aktivitätsschmerz, Abend-/Ruheschmerz, Druckschmerzempfindlichkeit und Schmerz allgemein eingeteilt. Für die Nutzenbewertung wurden letztlich nur die am häufigsten angewendeten Schmerzoperationalisierungen Morgenschmerz, Druckschmerzempfindlichkeit und Schmerz allgemein dargestellt und herangezogen. Die Ergebnisse der Schmerzendpunkte Aktivitätsschmerz und Abend-/Ruheschmerz wurden nicht dargestellt, wiesen jedoch in die gleiche Richtung, wie die anderen Schmerzoperationalisierungen. Daher würde sich die Nutzenaussage auch bei Einbezug dieser Schmerzoperationalisierungen nicht verändern. Deswegen ist es unwahrscheinlich, dass eine andere Einteilung der Schmerzoperationalisierungen zu anderen Ergebnissen geführt hätte.

Die Erhebung von Druckschmerzempfindlichkeit erfolgte in den eingeschlossenen Studien mit unterschiedlichen Algometern und auch per Hand. Für die Auswertung dieses Endpunkts wurde keine Unterscheidung zwischen den eingesetzten Arten, um die Druckschmerzempfindlichkeit zu erfassen, gemacht und es wurden alle als gleichwertig betrachtet. Zwar gilt

das Konzept der Algometrie allgemein als valide [148,149], allerdings ist bisher keine Publikation bekannt, die alle unterschiedlichen Arten, Druckschmerzempfindlichkeit zu erheben, miteinander vergleicht. Insgesamt ist also nicht auszuschließen, dass die unterschiedlichen Algometer zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Die Auswirkungen auf die vorliegende Nutzenbewertung werden jedoch als sehr gering eingeschätzt.

Beim Endpunkt körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens wurden in den Studien sehr viele verschiedene Instrumente verwendet. Es wurde jeweils nur ein Instrument extrahiert, um das Problem der Multiplizität einzugrenzen. Da die meisten Studien, die Behandlungen mit der Indikation plantarer Fersenschmerz untersuchen, den Roles and Maudsley Score einsetzen, wurde – wenn möglich – der Roles and Maudsley Score extrahiert. Dies ermöglichte eine größere Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander. Es ist unwahrscheinlich, dass andere Instrumente zu anderen Schlussfolgerungen gekommen wären.

### **Gebrauch von Einlagen**

Der Gebrauch von Einlagen (Orthesen) verfolgt 2 Ziele: die Druckentlastung des Fußes und die Stabilisierung des Rückfußes. Die meisten Studien erlaubten während des gesamten Studienverlaufs den Gebrauch von bereits getragenen Einlagen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der Gebrauch von Einlagen nicht als Effektmodifikator betrachtet, da nicht angenommen wird, dass getragene Einlagen Auswirkungen auf die Wirkung der ESWT haben. Lediglich in einer Kombination mit begleitender Physiotherapie und / oder plantarspezifischen Dehnübungen ist eine Schmerzreduktion und somit eine potenzielle Effektmodifikation denkbar.

#### Kategorisierung der angewendeten ESWT

Die einzelnen Parameter der ESWT, die in den ausgewerteten Studien angewendet wurden, sind insgesamt unzureichend berichtet. Um Aussagen darüber zu treffen, ob eine radiale oder fokussierte ESWT Anwendung fand, wurde auf die angegebenen Druckparameter zurückgegriffen. Wenn < 1 MPa berichtet war, wurde davon ausgegangen, dass eine radiale ESWT angewendet wurde. Wurde > 1 MPa berichtet oder wurden Hinweise zur Art der ESWT (elektrohydraulisch, elektromagnetisch oder piezoelektrisch) gemacht, wurde von einer fokussierten ESWT ausgegangen. Für die Einteilung der Energieflussdichte wurde in niedrig (< 0,1 mJ/mm²), mittel (0,1–0,3 mJ/mm²) und hoch (> 0,3 mJ/mm²) unterschieden, da sich bei 0,1 mJ/mm² die Ausbildung von Stressfasern in der Zelle zeigt und ab 0,3 mJ/mm² histologische Zellschäden sichtbar sein sollen. Die Einteilung basiert auf der Arbeit Maier 1998 [24].

# Kointerventionsbias durch Analgetikakonsum

Die Einnahme von Analgetika und nicht steroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) ist häufig ein fester Bestandteil der Behandlung von Fersenschmerz [16,150]. Beide Mittel sollen Schmerz lindern beziehungsweise von ihm befreien. NSAIDs senken darüber hinaus

Entzündungsreaktionen im Körper. Analgetika und NSAIDs wirken systemisch. Durch die Einnahme von Analgetika und NSAIDs, unabhängig vom Grund der Einnahme, ist komplette Schmerzfreiheit möglich. Daher ist die Beurteilung der Endpunkte Schmerz und Funktionsfähigkeit stark durch den Analgetikakonsum beeinflusst, weil nicht alle Wirkungen allein der ESWT zuzuordnen sind. Die Effekte der ESWT hingegen sind Gegenstand dieser Nutzenbewertung. Die wenigsten Studien haben bereits beim Studiendesign für Kointerventionsbias kontrolliert (alle Studien des Typs 1a). Nur neuere Studien (Gerdesmeyer 2008 und Gollwitzer 2015) haben für diesen Bias durch Analgetikakonsum die Ergebnisse bereits adjustiert und entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Daher war eine Differenzierung zwischen den Studien, die für den Bias Analgetikakonsum kontrolliert haben, und solchen, die nicht dafür kontrolliert haben, nötig.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien des Typs 1a und 1b war nicht möglich, da entweder keine gemeinsamen Endpunkte oder unterschiedliche Datentypen (Responderanalysen und stetige Daten) vorlagen.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu betonen, dass den Ergebnissen der Studien des Typs 1b genauso viel Bedeutung beigemessen werden kann wie denen des Typs 1a, da der Anteil der Patienten, die Analgetika eingenommen haben, nachvollziehbar gering und zwischen den Gruppen vergleichbar war.

# A4.4 Würdigung der Stellungnahmen

Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 bzw. A2.2 dargestellt.

## **A4.4.1** Bewertung des Verzerrungspotenzials

In einer Stellungnahme wird betont, dass eine Verblindung bei der Durchführung einer ESWT schwierig durchzuführen sei und dass damit einhergehend ein großes Verzerrungspotenzial entstünde.

Bei der zugrunde liegenden Methodik, führt bei der Studienbewertung die Einschätzung eines Aspekts einer Studie als hoch verzerrt nicht automatisch zur Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials der gesamten Studie.

Die ESWT ist geräuschvoll und verursacht bereits Schmerzen während der Therapie. Daher wurde von einer erfolgreichen Verblindung des Patienten ausgegangen, wenn explizit darauf

geachtet wurde, dass entweder ein Hörschutz oder eine Imitation der Geräusche im Kontrollarm sowie evtl. ein Sichtschutz für den Patienten erfolgte. Wenn zusätzlich eine Lokalanästhesie angewendet worden war, konnte in jedem Fall von einer erfolgreichen Verblindung ausgegangen werden. Wenn nur Lokalanästhesie gegeben wurde, jedoch keine Imitation einer ESWT mit Maßnahmen wie Sichtschutz oder Hörschutz vorgenommen worden war, wurde nicht von einer erfolgreichen Verblindung ausgegangen.

Unter der Annahme, dass die Patienten üblicherweise nicht wissen, wie schmerzhaft die ESWT ist, wurde bei Maßnahmen zur Imitation einer ESWT von einer erfolgreichen Verblindung ausgegangen. Daher erfolgt in solchen Fällen keine Anpassung der Bewertung des Verzerrungspotenzials und es ergibt sich keine Änderung in der Ableitung der Beleglage.

Wurde von einer nicht gelungenen Verblindung der Patienten ausgegangen und wurden gleichzeitig subjektive Endpunkte, wie beispielsweise Schmerz, erhoben, ist von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen worden.

Da bei 3 Studien (Saxena, 2012; Radwan 2012 und Konjen 2015) die Verblindung von Patient und Endpunkterheber unklar blieb, wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft. Die Ableitung der Beleglage wurde daher entsprechend angepasst. Dies ist detailliert in Abschnitt A1.2 angeführt.

## A4.4.2 Vergleiche von ESWT-Varianten

Ein Stellungnehmender bezieht sich auf die im Vorbericht getroffene Annahme, dass beim Vergleich der Varianten der ESWT nicht tatsächlich Dosis-Wirkungs-Beziehungen untersucht worden sind, sondern von einem Vergleich mit Scheinbehandlungen auszugehen sein könnte. Um einen Effekt von den niedrigen Energiestufen zu verdeutlichen werden experimentelle Studien aufgeführt.

Die vom Stellungnehmenden präsentierten Studien [79-82] sind rein experimenteller Natur und befinden sich noch im Stadium von Labor bzw. Tierversuchsstudien. Daher können die Effekte, die in diesen experimentellen Studien festgestellt wurden, nicht auf Patienten mit Fersenschmerz übertragen werden. Daher bleibt unklar, ob tatsächlich Dosis-Wirkungs-Studien durchgeführt wurden. Wie selbst Rompe [59] aufführt, bleibt offen, ob nicht sogar von einem Vergleich mit Scheinbehandlung auszugehen sein könnte.

## A4.4.3 Einbezug von Studien in Metaanalysen

# A4.4.3.1 Ergebnisse der Studie Haake 2003

Ein Stellungnehmender hatte hinterfragt, warum das Ergebnis der Studie Haake 2003 nicht in die Analysen einbezogen worden sei. Die Begründung, dass in der Studie Haake 2003 die Dosis der ESWT möglicherweise zu hoch gewesen sei, um sie nicht in die Analysen einzubeziehen wurde hinterfragt, da in den meisten Studien keine Angabe zum Druck gemacht wurde und somit auch in diesen Studien der Druck zu hoch hätte sein können.

Im Vorbericht wurden die Ergebnisse der Studie Haake 2003 nicht in die Analysen einbezogen, da der eingesetzte Druck der angewendeten ESWT mit 13,7 MPa ungewöhnlich hoch war. Im Abschlussbericht wurden die Ergebnisse der Studie Haake 2003 einbezogen und jeweils Analysen mit und ohne Haake 2003 im Rahmen von Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Schmerz (A3.2.3.1.2; A3.2.3.1.4) und körperlicher Funktionsstatus (A3.2.3.3.2) untersucht und die Ableitung der Beleglage angepasst. Beim Endpunkt Schmerz ergibt sich keine Änderung in der Ableitung der Beleglage. Beim Endpunkt körperlicher Funktionsstatus wurde der Beleg zugunsten der ESWT auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

# A4.4.3.2 Ergebnisse der Studie Abt 2002

Ein Stellungnehmender hinterfragte, warum die Ergebnisse der Studie Abt 2002 für die Druckschmerzhaftigkeit nicht mittels der Standardisierung von Mittelwertdifferenzen mit in die Analyse aufgenommen wurde.

Nach Prüfung, ob die eingesetzten Instrumente (VAS und Newton/cm²) das gleiche Konstrukt (Druckschmerzempfindlichkeit) messen, wurde das Ergebnis der Studie Abt 2002 nun mit in die Aanalyen (Abbildung 8, Abbildung 9) aufgenommen und anstelle der Mittelwertdifferenz wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz berechnet. Eine Änderung der Ableitung der Beleglage ergibt sich jedoch nicht.

## A4.4.3.3 Kennzeichnung der geschätzten Standardabweichungen

In einer Stellungnahme wurde darum gebeten die Studien, in denen die Standardabweichungen für die Analysen geschätzt wurden, in den Abbildungen kenntlich zu machen, um die Nachvollziehbarkeit zu erhöhen.

In jeder Analyse, in der Standardabweichungen geschätzt wurden, sind in der Abbildung nun am unteren Rand alle Studien aufgeführt in denen Standardabweichungen geschätzt werden mussten.

#### A5 Literatur

- 1. Rosenbaum AJ, DiPreta JA, Misener D. Plantar heel pain. Med Clin North Am 2014; 98(2): 339-352.
- 2. Tu P, Bytomski JR. Diagnosis of heel pain. Am Fam Physician 2011; 84(8): 909-916.
- 3. Thomas JL, Christensen JC, Kravitz SR, Mendicino RW, Schuberth JM, Vanore JV et al. The diagnosis and treatment of heel pain: a clinical practice guideline-revision 2010. J Foot Ankle Surg 2010; 49(3 Suppl): S1-S19.
- 4. Lareau CR, Sawyer GA, Wang JH, DiGiovanni CW. Plantar and medial heel pain: diagnosis and management. J Am Acad Orthop Surg 2014; 22(6): 372-380.
- 5. Lemont H, Ammirati KM, Usen N. Plantar fasciitis: a degenerative process (fasciosis) without inflammation. J Am Podiatr Med Assoc 2003; 93(3): 234-237.
- 6. Irving DB, Cook JL, Young MA, Menz HB. Obesity and pronated foot type may increase the risk of chronic plantar heel pain: a matched case-control study. BMC Musculoskelet Disord 2007; 8: 41.
- 7. Irving DB, Cook JL, Menz HB. Factors associated with chronic plantar heel pain: a systematic review. J Sci Med Sport 2006; 9(1-2): 11-22.
- 8. Irving DB, Cook JL, Young MA, Menz HB. Impact of chronic plantar heel pain on health-related quality of life. J Am Podiatr Med Assoc 2008; 98(4): 283-289.
- 9. Rompe JD, Furia J, Weil L, Maffulli N. Shock wave therapy for chronic plantar fasciopathy. Br Med Bull 2007; 81-82(1): 183-208.
- 10. Campbell P, Lawton JO. Heel pain: diagnosis and management. Br J Hosp Med 1994; 52(8): 380-385.
- 11. Tomczak RL, Haverstock BD. A retrospective comparison of endoscopic plantar fasciotomy to open plantar fasciotomy with heel spur resection for chronic plantar fasciitis/heel spur syndrome. J Foot Ankle Surg 1995; 34(3): 305-311.
- 12. Martin RL, Davenport TE, Reischl SF, McPoil TG, Matheson JW, Wukich DK et al. Heel pain-plantar fasciitis: revision 2014. J Orthop Sports Phys Ther 2014; 44(11): A1-A33.
- 13. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Berechnungsund Belegungstage, durchschnittliche Verweildauer); Gliederungsmerkmale: Jahre (2011-2013, 2005, 2000), Behandlungsort (Deutschland), Alter (alle Altersgruppen), Geschlecht (beide Geschlechter), Verweildauer (alle Fälle); Sachverhalt (Fälle); ICD10 (M77-M77.9) [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10.02.2015 [Zugriff: 15.07.2015]. URL: https://www.gbe-bund.de.
- 14. McMillan AM, Landorf KB, Barrett JT, Menz HB, Bird AR. Diagnostic imaging for chronic plantar heel pain: a systematic review and meta-analysis. J Foot Ankle Res 2009; 2: 32.

- 15. Healey K, Chen K. Plantar fasciitis: current diagnostic modalities and treatments. Clin Podiatr Med Surg 2010; 27(3): 369-380.
- 16. Cutts S, Obi N, Pasapula C, Chan W. Plantar fasciitis. Ann R Coll Surg Engl 2012; 94(8): 539-542.
- 17. Jeswani T, Morlese J, McNally EG. Getting to the heel of the problem: plantar fascia lesions. Clin Radiol 2009; 64(9): 931-939.
- 18. Landorf KB, Keenan AM, Herbert RD. Effectiveness of different types of foot orthoses for the treatment of plantar fasciitis. J Am Podiatr Med Assoc 2004; 94(6): 542-549.
- 19. Landorf KB, Menz HB. Plantar heel pain and fasciitis. BMJ Clin Evid 2008; 02: 1111.
- 20. Ohuchi H, Ichikawa K, Shinga K, Hattori S, Yamada S, Takahashi K. Ultrasound-assisted endoscopic partial plantar fascia release. Arthrosc Tech 2013; 2(3): e227-e230.
- 21. Fallat LM, Cox JT, Chahal R, Morrison P, Kish J. A retrospective comparison of percutaneous plantar fasciotomy and open plantar fasciotomy with heel spur resection. J Foot Ankle Surg 2013; 52(3): 288-290.
- 22. Trebinjac S, Mujic-Skikic E, Ninkovic M, Karaikovic E. Extracorporeal shock wave therapy in orthopaedic diseases. Bosn J Basic Med Sci 2005; 5(2): 27-32.
- 23. Deutschsprachige Internationale Gesellschaft für Extrakorporale Stoßwellentherapie. DIGEST-Leitlinien zur Extrakorporalen Stosswellentherapie. Berlin: DIGEST; 2012.
- 24. Maier M, Ueberle F, Rupprecht G. Physikalische Parameter extrakorporaler Stoßwellen. Biomed Tech (Berl) 1998; 43(10): 269-274.
- 25. Rompe JD, Meurer A, Nafe B, Hofmann A, Gerdesmeyer L. Repetitive low-energy shock wave application without local anesthesia is more efficient than repetitive low-energy shock wave application with local anesthesia in the treatment of chronic plantar fasciitis. J Orthop Res 2005; 23(4): 931-941.
- 26. Klonschinski T, Ament SJ, Schlereth T, Rompe JD, Birklein F. Application of local anesthesia inhibits effects of low-energy extracorporeal shock wave treatment (ESWT) on nociceptors. Pain Med 2011; 12(10): 1532-1537.
- 27. De Girolamo L, Stanco D, Galliera E, Vigano M, Lovati AB, Marazzi MG et al. Soft-focused extracorporeal shock waves increase the expression of tendon-specific markers and the release of anti-inflammatory cytokines in an adherent culture model of primary human tendon cells. Ultrasound Med Biol 2014; 40(6): 1204-1215.
- 28. Waugh CM, Morrissey D, Jones E, Riley GP, Langberg H, Screen HR. In vivo biological response to extracorporeal shockwave therapy in human tendinopathy. Eur Cell Mater 2015; 29: 268-280.
- 29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: <a href="https://www.iqwig.de/download/IQWiG\_Methoden\_Version\_4-2.pdf">https://www.iqwig.de/download/IQWiG\_Methoden\_Version\_4-2.pdf</a>.

- 30. Hawamdeh Z, Alghwiri AA, Nassar A. The short-term effect of extracorporeal shock wave in treating plantar fasciitis: RCT. Jordan Med J 2016; 50(1): 1-11.
- 31. Abt T, Hopfenmüller W, Mellerowicz H. Stosswellentherapie bei therapieresistenter Plantarfasziitis mit Fersensporn: eine prospektiv randomisiert plazebokontrollierte Doppelblindstudie. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2002; 140(5): 548-554.
- 32. Cosentino R, Falsetti P, Manca S, De Stefano R, Frati E, Frediani B et al. Efficacy of extracorporeal shock wave treatment in calcaneal enthesophytosis. Ann Rheum Dis 2001; 60(11): 1064-1067.
- 33. Gerdesmeyer L, Frey C, Vester J, Maier M, Weil L Jr, Weil L Sr et al. Radial extracorporeal shock wave therapy is safe and effective in the treatment of chronic recalcitrant plantar fasciitis: results of a confirmatory randomized placebo-controlled multicenter study. Am J Sports Med 2008; 36(11): 2100-2109.
- 34. Gollwitzer H, Diehl P, Von Korff A, Rahlfs VW, Gerdesmeyer L. Extracorporeal shock wave therapy for chronic painful heel syndrome: a prospective, double blind, randomized trial assessing the efficacy of a new electromagnetic shock wave device. J Foot Ankle Surg 2007; 46(5): 348-357.
- 35. Gollwitzer H, Saxena A, DiDomenico LA, Galli L, Bouche RT, Caminear DS et al. Clinically relevant effectiveness of focused extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis: a randomized, controlled multicenter study. J Bone Joint Surg Am 2015; 97(9): 701-708.
- 36. Haake M, Buch M, Schoellner C, Goebel F, Vogel M, Mueller I et al. Extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis: randomised controlled multicentre trial. BMJ 2003; 327(7406): 75.
- 37. Ibrahim MI, Donatelli RA, Schmitz C, Hellman MA, Buxbaum F. Chronic plantar fasciitis treated with two sessions of radial extracorporeal shock wave therapy. Foot Ankle Int 2010; 31(5): 391-397.
- 38. Ibrahim MI, Donatelli RA, Hellman M, Hussein AZ, Furia JP, Schmitz C. Long-term results of radial extracorporeal shock wave treatment for chronic plantar fasciopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial with two years follow-up. J Orthop Res 16.09.2016 [Epub ahead of print].
- 39. Malay DS, Pressman MM, Assili A, Kline JT, York S, Buren B et al. Extracorporeal shockwave therapy versus placebo for the treatment of chronic proximal plantar fasciitis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter intervention trial. J Foot Ankle Surg 2006; 45(4): 196-210.
- 40. Marks W, Jackiewicz A, Witkowski Z, Kot J, Deja W, Lasek J. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) with a new-generation pneumatic device in the treatment of heel pain: a double blind randomised controlled trial. Acta Orthop Belg 2008; 74(1): 98-101.

- 41. Ogden JA, Alvarez R, Levitt R, Cross GL, Marlow M. Shock wave therapy for chronic proximal plantar fasciitis. Clin Orthop Relat Res 2001; (387): 47-59.
- 42. Ogden JA, Alvarez RG, Levitt RL, Johnson JE, Marlow ME. Electrohydraulic highenergy shock-wave treatment for chronic plantar fasciitis. J Bone Joint Surg Am 2004; 86(10): 2216-2228.
- 43. Rompe JD, Hopf C, Nafe B, Burger R. Low-energy extracorporeal shock wave therapy for painful heel: a prospective controlled single-blind study. Arch Orthop Trauma Surg 1996; 115(2): 75-79.
- 44. Rompe JD, Decking J, Schoellner C, Nafe B. Shock wave application for chronic plantar fasciitis in runningathletes: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. Am J Sports Med 2003; 31(2): 268-275.
- 45. Speed CA, Nichols D, Wies J, Humphreys H, Richards C, Burnet S et al. Extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis: a double blind randomised controlled trial. J Orthop Res 2003; 21(5): 937-940.
- 46. Saxena A, Fournier M, Gerdesmeyer L, Gollwitzer H. Comparison between extracorporeal shockwave therapy, placebo ESWT and endoscopic plantar fasciotomy for the treatment of chronic plantar heel pain in the athlete. Muscles Ligaments Tendons J 2012; 2(4): 312-316.
- 47. Radwan YA, Mansour AM, Badawy WS. Resistant plantar fasciopathy: shock wave versus endoscopic plantar fascial release. Int Orthop 2012; 36(10): 2147-2156.
- 48. Konjen N, Napnark T, Janchai S. A comparison of the effectiveness of radial extracorporeal shock wave therapy and ultrasound therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis: a randomized controlled trial. J Med Assoc Thai 2015; 98(Suppl 1): S49-S56.
- 49. Mardani-Kivi M, Karimi Mobarakeh M, Hassanzadeh Z, Mirbolook A, Asadi K, Ettehad H et al. Treatment outcomes of corticosteroid injection and extracorporeal shock wave therapy as two primary therapeutic methods for acute plantar fasciitis: a prospective randomized clinical trial. J Foot Ankle Surg 2015; 54(6): 1047-1052.
- 50. Porter MD, Shadbolt B. Intralesional corticosteroid injection versus extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciopathy. Clin J Sport Med 2005; 15(3): 119-124.
- 51. Yucel I, Ozturan KE, Demiraran Y, Degirmenci E, Kaynak G. Comparison of high-dose extracorporeal shockwave therapy and intralesional corticosteroid injection in the treatment of plantar fasciitis. J Am Podiatr Med Assoc 2010; 100(2): 105-110.
- 52. Grecco MV, Brech GC, Greve JM. One-year treatment follow-up of plantar fasciitis: radial shockwaves vs. conventional physiotherapy. Clinics (Sao Paulo) 2013; 68(8): 1089-1095.

- 53. Greve JM, Grecco MV, Santos-Silva PR. Comparison of radial shockwaves and conventional physiotherapy for treating plantar fasciitis. Clinics (Sao Paulo) 2009; 64(2): 97-103.
- 54. Rompe JD, Cacchio A, Weil L Jr, Furia JP, Haist J, Reiners V et al. Plantar fascia-specific stretching versus radial shock-wave therapy as initial treatment of plantar fasciopathy. J Bone Joint Surg Am 2010; 92(15): 2514-2522.
- 55. Hammer DS, Adam F, Kreutz A, Kohn D, Seil R. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in patients with chronic proximal plantar fasciitis: a 2-year follow-up. Foot Ankle Int 2003; 24(11): 823-828.
- 56. Hammer DS, Rupp S, Kreutz A, Pape D, Kohn D, Seil R. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in patients with chronic proximal plantar fasciitis. Foot Ankle Int 2002; 23(4): 309-313.
- 57. Labek G, Auersperg V, Ziernhöld M, Poulios N, Böhler N. Einfluss von Lokalanasthesie und Energieflussdichte bei niederenergetischer extrakorporaler Stosswellentherapie der chronischen plantaren Fasziitis: eine prospektiv-randomisierte klinische Studie. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2005; 143(2): 240-246.
- 58. Krischek O, Rompe JD, Herbsthofer B, Nafe B. Symptomatische niedrig-energetische Stosswellentherapie bei Fersenschmerzen und radiologisch nachweisbarem plantaren Fersensporn. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1998; 136(2): 169-174.
- 59. Rompe JD, Kullmer K, Riehle HM, Herbsthofer B, Eckardt A, Burger R et al. Effectiveness of low-energy extracorporal shock waves for chronic plantar fasciitis. Foot Ankle Surg 1996; 2(4): 215-221.
- 60. Rompe JD, Schoellner C, Nafe B. Evaluation of low-energy extracorporeal shock-wave application for treatment of chronic plantar fasciitis. J Bone Joint Surg Am 2002; 84(3): 335-341.
- 61. Dorotka R, Sabeti M, Jimenez-Boj E, Goll A, Schubert S, Trieb K. Location modalities for focused extracorporeal shock wave application in the treatment of chronic plantar fasciitis. Foot Ankle Int 2006; 27(11): 943-947.
- 62. Lee SJ, Kang JH, Kim JY, Kim JH, Yoon SR, Jung KI. Dose-related effect of extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis. Ann Rehabil Med 2013; 37(3): 379-388.
- 63. Vice Chancellor for Research, Isfahan University of Medical Sciences. Effects of extracorporeal shock wave therapy on pain and ultrasonographic findings in adult patients with plantar fasciitis [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trial. [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <a href="http://www.irct.ir/searchresult.php?id=10439&number=1">http://www.irct.ir/searchresult.php?id=10439&number=1</a>.

- 64. Faculty of Medicine PSU. The efficacy and safety of dry needling vs extracorporeal shockwave therapy for chronic plantar fasciitis treatment: a randomized control trial [online]. In: Thai Clinical Trials Registry. 25.06.2014 [Zugriff: 19.01.2016]. URL: <a href="http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=1114">http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=1114</a>.
- 65. Physical Medicine Research Center. The effect of the dry needle on plantar fasciitis in compared to extracorporeal shock wave therapy (ESWT) [online]. In: Iran Registry of Clinical Trials. [Zugriff: 15.12.2016]. URL: http://www.irct.ir/searchresult.php?id=4104&number=6.
- 66. Medical University of Lodz. Evaluation of effectiveness of selected physical and kinesiotherapeutic methods in patients with lower calcaneal spur: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.10.2016 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02934100">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02934100</a>.
- 67. Chiang Mai University. Radial shockwave therapy at plantar fascia and gastrocnemius muscle compare with conventional physiotherapy for treatment of chronic plantar fasciitis [online]. In: Thai Clinical Trials Registry. 27.10.2016 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <a href="http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=1991">http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=1991</a>.
- 68. William Beaumont Army Medical Center. RCT comparing ESWT with PRP for plantar fasciitis in high demand cohort: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.08.2016 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02668510">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02668510</a>.
- 69. Isfahan University of Medical Sciences. The effectiveness of shock wave therapy combined with topical corticosteroid in improvement of plantar fasciitis [online]. In: Iran Registry of Clinical Trials. [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <a href="http://www.irct.ir/searchresult.php?id=29296&number=1">http://www.irct.ir/searchresult.php?id=29296&number=1</a>.
- 70. Baqiatallah University of Medical Sciences. A comparison of shock wave versus corticosteroid for pain reduction in plantar fasciitis: randomized clinical trial [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <a href="http://www.irct.ir/searchresult.php?id=16865&number=1">http://www.irct.ir/searchresult.php?id=16865&number=1</a>.
- 71. Army University of Medical Sciences. A prospective comparative study of extracorporeal shock wave and corticosteroid injection in the treatment of plantar fasciitis [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <a href="http://www.irct.ir/searchresult.php?id=9221&number=1">http://www.irct.ir/searchresult.php?id=9221&number=1</a>.
- 72. Funding Authority for Studies and Projects, Ministry of Science and Technology (Financiadora de Estudo e Projetos) (Brazil). Shock waves versus corticosteroids infiltration for treatment of chronic plantar fasciitis [online]. In: ISRCTN Registry. 17.10.2014 [Zugriff: 21.01.2016]. URL: <a href="http://isrctn.com/ISRCTN51246098">http://isrctn.com/ISRCTN51246098</a>.

- 73. OrthoTrauma Evaluation Center. Effectiveness of radial shock wave treatment or tissue-specific plantar fascia-stretching in patients with chronic plantar heel pain [online]. In: ISRCTN Registry. 09.10.2015 [Zugriff: 21.01.2016]. URL: <a href="http://isrctn.com/ISRCTN11644582">http://isrctn.com/ISRCTN11644582</a>.
- 74. Vice Chancellor for Research, Guilan University of Medical Sciences. Comparison of therapeutic responses of corticosteroid injection vs extra-corporeal shock-wave treatment in patients with acute plantar fasciitis referred to Rasht Poursina hospital [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <a href="http://www.irct.ir/searchresult.php?id=7274&number=1">http://www.irct.ir/searchresult.php?id=7274&number=1</a>.
- 75. Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine. The clinically effectiveness of different intensity of extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis: a prospective randomized controlled trial [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 01.08.2015 [Zugriff: 19.01.2016]. URL: <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=11560">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=11560</a>.
- 76. Orchard J. Utility of ultrasound when using shock wave therapy to treat painful calcification in shoulder tendons, achilles tendons and plantar fasciitis with heel spur [online]. In: Australian New Zealand Clinical Trials Registry. [Zugriff: 21.01.2016]. URL: <a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000260820.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12612000260820.aspx</a>.
- 77. General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces. The effectiveness of Ketoprofen Gel instead of coupling agent in the extracorporeal shock wave treatment for musculoskeletal diseases [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 05.05.2016 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=14257.
- 78. Asociacion Colaboracion Cochrane Iberoamericana. Shock wave therapy: do the external appearance of the device influence clinical outcomes? Full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.11.2015 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02608723">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02608723</a>.
- 79. Zhang X, Yan X, Wang C, Tang T, Chai Y. The dose-effect relationship in extracorporeal shock wave therapy: the optimal parameter for extracorporeal shock wave therapy. J Surg Res 2014; 186(1): 484-492.
- 80. Yamaya S, Ozawa H, Kanno H, Kishimoto KN, Sekiguchi A, Tateda S et al. Low-energy extracorporeal shock wave therapy promotes vascular endothelial growth factor expression and improves locomotor recovery after spinal cord injury. J Neurosurg 2014; 121(6): 1514-1525.
- 81. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Hsu CC, Huang CS et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction: a study in rabbits. J Orthop Res 2003; 21(6): 984-989.
- 82. Chen YJ, Wang CJ, Yang KD, Kuo YR, Huang HC, Huang YT et al. Extracorporeal shock waves promote healing of collagenase-induced Achilles tendinitis and increase TGF-β1 and IGF-I expression. J Orthop Res 2004; 22(4): 854-861.

- 83. Lizis P. Comparison between real and placebo extracorporeal shockwave therapy for the treatment of chronic plantar fasciitis pain in the males. Iran J Public Health 2015; 44(8): 1150-1152.
- 84. Eslamian F, Shakouri SK, Jahanjoo F, Hajialiloo M, Notghi F. Extra corporeal shock wave therapy versus local corticosteroid injection in the treatment of chronic plantar fasciitis: a single blinded randomized clinical trial. Pain Med 2016; 17(9): 1722-1731.
- 85. Sorrentino F, Iovane A, Vetro A, Vaccari A, Mantia R, Midiri M. Role of high-resolution ultrasound in guiding treatment of idiopathic plantar fasciitis with minimally invasive techniques. Radiol Med 2008; 113(4): 486-495.
- 86. Krukowska J, Wrona J, Sienkiewicz M, Czernicki J. A comparative analysis of analgesic efficacy of ultrasound and shock wave therapy in the treatment of patients with inflammation of the attachment of the plantar fascia in the course of calcaneal spurs. Arch Orthop Trauma Surg 2016; 136(9): 1289-1296.
- 87. Landorf KB. Plantar heel pain and plantar fasciitis. BMJ Clin Evid 2015: pii 1111.
- 88. Yu H, Randhawa K, Cote P. The effectiveness of physical agents for lower-limb soft tissue injuries: a systematic review. J Orthop Sports Phys Ther 2016; 46(7): 523-554.
- 89. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.
- 90. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.
- 91. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.
- 92. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
- 93. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.
- 94. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.
- 95. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0 [online]. 03.2011 [Zugriff: 09.02.2017]. URL: http://handbook.cochrane.org.
- 96. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. BMC Med Res Methodol 2005; 5(13).

- 97. Vice Chancellor for Research, Tabriz University of Medical Science. Effectiveness of high energy radial extra corporeal shock wave therapy (ESWT) versus local corticosteroid injection in the treatment of chronic plantar fasciitis: a single blinded randomized clinical trial [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. [Zugriff: 16.02.2016]. URL: <a href="http://www.irct.ir/searchresult.php?id=3217&number=7">http://www.irct.ir/searchresult.php?id=3217&number=7</a>.
- 98. Ibrahim MI. Radial extracorporeal shock wave treatment for chronic plantar fasciopathy (RSWT\_CPF): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.02.2016 [Zugriff: 15.12.2016]. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02679521.
- 99. OrthoTrauma Evaluation Centre. Plantar fascia-specific stretching (PFSS) versus radial shock wave therapy (SWT) as initial treatment of plantar fasciopathy [online]. In: ISRCTN Registry. 03.12.2009 [Zugriff: 21.01.2016]. URL: http://isrctn.com/ISRCTN03438342.
- 100. National Taiwan University Hospital. Change and clinical significance of plantar fascia thickness after ESWT [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.11.2012 [Zugriff: 19.01.2016]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00155324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00155324</a>.
- 101. U.S. Food and Drug Administration. EMS Swiss DolorClast: summary of safety and effectiveness [online]. 08.05.2007 [Zugriff: 07.05.2016]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf5/p050004b.pdf.
- 102. EMS Electro Medical System. EMS Swiss DolorClast: physician's labeling [online]. 05.04.2007 [Zugriff: 07.05.2016]. URL:

 $\underline{http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf5/p050004c.pdf}$ 

- 103. U.S. Food and Drug Administration. Orthospec Orthopedic ESWT: summary of safety and effectiveness data [online]. 01.04.2005 [Zugriff: 11.11.2015]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf4/p040026b.pdf.
- 104. Medispec. Orthospec: physician's labeling [online]. [Zugriff: 07.05.2016]. URL: <a href="http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf4/p040026c.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf4/p040026c.pdf</a>
- 105. U.S. Food and Drug Administration. HealthTronics OssaTron: summary of safety and effectiveness data [online]. 12.10.2000 [Zugriff: 07.05.2016]. URL: <a href="http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf/P990086b.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf/P990086b.pdf</a>
- 106. HMT High Medical Technologies. Operating manual OSA 120 [online]. 11.10.2000 [Zugriff: 07.05.2016]. URL: <a href="http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf/P990086c.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf/P990086c.pdf</a>
- 107. U.S. Food and Drug Administration. Dornier EpoS Ultra: summary of safety and effectiveness data [online]. 15.01.2002 [Zugriff: 07.05.2016]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf/p000048b.pdf.
- 108. Dornier MedTech. Dornier Epos Ultra: operating manual [online]. 1999 [Zugriff: 07.05.2016]. URL: <a href="http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf/p000048c.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf/p000048c.pdf</a>.

- 109. Rompe JD, Furia J, Cacchio A, Schmitz C, Maffulli N. Radial shock wave treatment alone is less efficient than radial shock wave treatment combined with tissue-specific plantar fascia-stretching in patients with chronic plantar heel pain. Int J Surg 2015; 24(Pt B): 135-142.
- 110. Marks W, Jackiewicz A, Golabek-dropiewska K, Witkowski Z, Kot J, Stasiak M et al. Low-energy extracorporeal shock-wave therapy in treatment of painful heel: Double blind randomized controlled, prospectivetrial with follow-up after 24 months. Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche 2013; 172(10): 759-764.
- 111. Buch M, Knorr U, Fleming L, Theodore G, Amendola A, Bachmann C et al. Extrakorporale Stosswellentherapie beim symptomatischen Fersensporn: eine Übersicht. Orthopade 2002; 31(7): 637-644.
- 112. Chow IH, Cheing GL. Comparison of different energy densities of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for the management of chronic heel pain. Clin Rehabil 2007; 21(2): 131-141.
- 113. Lohrer H, Nauck T, Dorn-Lange NV, Schöll J, Vester JC. Comparison of radial versus focused extracorporeal shock waves in plantar fasciitis using functional measures. Foot Ankle Int 2010; 31(1): 1-9.
- 114. Mehra A, Zaman T, Jenkin AI. The use of a mobile lithotripter in the treatment of tennis elbow and plantar fasciitis. Surgeon 2003; 1(5): 290-292.
- 115. Moghtaderi A, Khosrawi S, Dehghan F. Extracorporeal shock wave therapy of gastroc-soleus trigger points in patients with plantar fasciitis: a randomized, placebo-controlled trial. Adv Biomed Res 2014; 3: 99.
- 116. Saber N, Diab H, Nassar W, Razaak HA. Ultrasound guided local steroid injection versus extracorporeal shockwave therapy in the treatment of plantar fasciitis. Alexandria Journal of Medicine 2012; 48(1): 35-42.
- 117. Theodore GH, Buch M, Amendola A, Bachmann C, Fleming LL, Zingas C. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of plantar fasciitis. Foot Ankle Int 2004; 25(5): 290-297.
- 118. Tornese D, Mattei E, Lucchesi G, Bandi M, Ricci G, Melegati G. Comparison of two extracorporeal shock wave therapy techniques for the treatment of painful subcalcaneal spur: a randomized controlled study. Clin Rehabil 2008; 22(9): 780-787.
- 119. Yan W, Sun S, Li X. Therapeutic effect of extracorporeal shock wave combined with orthopaedic insole on plantar fasciitis [Chinesisch]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2014; 39(12): 1326-1330.
- 120. Buchbinder R, Ptasznik R, Gordon J, Buchanan J, Prabaharan V, Forbes A. Ultrasound-guided extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288(11): 1364-1372.

- 121. Chew KT, Leong D, Lin CY, Lim KK, Tan B. Comparison of autologous conditioned plasma injection, extracorporeal shockwave therapy, and conventional treatment for plantar fasciitis: a randomized trial. PM R 2013; 5(12): 1035-1043.
- 122. Kudo P, Dainty K, Clarfield M, Coughlin L, Lavoie P, Lebrun C. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial evaluating the treatment of plantar fasciitis with an extracoporeal shockwave therapy (ESWT) device: a North American confirmatory study. J Orthop Res 2006; 24(2): 115-123.
- 123. Liang HW, Wang TG, Chen WS, Hou SM. Thinner plantar fascia predicts decreased pain after extracorporeal shock wave therapy. Clin Orthop 2007; 460: 219-225.
- 124. Vahdatpour B, Sajadieh S, Bateni V, Karami M, Sajjadieh H. Extracorporeal shock wave therapy in patients with plantar fasciitis: a randomized, placebocontrolled trial with ultrasonographic and subjective outcome assessments. J Res Med Sci 2012; 17(9): 834-838.
- 125. Deutschsprachige Internationale Gesellschaft für Extrakorporale Stoßwellentherapie. Methode: Technik; fokussierte und unfokussierte Druck und Stoßwellen; Diskussion [online]. [Zugriff: 02.09.2016]. URL: <a href="https://digest-ev.de/methode.html">https://digest-ev.de/methode.html</a>.
- 126. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: statistical principles for clinical trials; E9; current step 4 version [online]. 05.02.1998 [Zugriff: 02.06.2016]. URL: <a href="http://www.ich.org/fileadmin/Public\_Web\_Site/ICH\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9\_Guideline.pdf">http://www.ich.org/fileadmin/Public\_Web\_Site/ICH\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9\_Guideline.pdf</a>.
- 127. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
- 128. Aqil A, Siddiqui MR, Solan M, Redfern DJ, Gulati V, Cobb JP. Extracorporeal shock wave therapy is effective in treating chronic plantar fasciitis: a meta-analysis of RCTs. Clin Orthop 2013; 471(11): 3645-3652.
- 129. Atkins D, Crawford F, Edwards J, Lambert M. A systematic review of treatments for the painful heel. Rheumatology (Oxford) 1999; 38(10): 968-973.
- 130. Böddeker R, Schäfer H, Haake M. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in the treatment of plantar fasciitis: a biometrical review. Clin Rheumatol 2001; 20(5): 324-330.
- 131. Burton A, Overend TJ. Low-energy extracorporeal shock wave therapy: a critical analysis of the evidence for effectiveness in the treatment of plantar fasciitis. Phys Ther Rev 2005; 10(3): 152-162.
- 132. Chang KV, Chen SY, Chen WS, Tu YK, Chien KL. Comparative effectiveness of focused shock wave therapy of different intensity levels and radial shock wave therapy for treating plantar fasciitis: a systematic review and network meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil 2012; 93(7): 1259-1268.
- 133. Crawford F, Atkins D, Edwards J. Interventions for treating plantar heel pain. Foot 2001; 11(4): 228-250.

- 134. Crawford F, Thomson C. Interventions for treating plantar heel pain. Cochrane Database Syst Rev 2003; (3): CD000416.
- 135. Crawford F, Thomson CE. Interventions for treating plantar heel pain. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1): CD000416.
- 136. Diaz Lopez AM, Guzman Carrasco P. Effectiveness of different physical therapy in conservative treatment of plantar fasciitis: systematic review [Spanisch]. Rev Esp Salud Publica 2014; 88(1): 157-178.
- 137. Dizon JN, Gonzalez-Suarez C, Zamora MT, Gambito ED. Effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in chronic plantar fasciitis: a meta-analysis. Am J Phys Med Rehabil 2013; 92(7): 606-620.
- 138. Hsiao MY, Hung CY, Chang KV, Chien KL, Tu YK, Wang TG. Comparative effectiveness of autologous blood-derived products, shock-wave therapy and corticosteroids for treatment of plantar fasciitis: a network meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2015; 54(9): 1735-1743.
- 139. Kertzman P, Lenza M, Pedrinelli A, Ejnisman B. Shockwave treatment for musculoskeletal diseases and bone consolidation: qualitative analysis of the literature. Rev Bras Ortop 2015; 50(1): 3-8.
- 140. Speed C. A systematic review of shockwave therapies in soft tissue conditions: focusing on the evidence. Br J Sports Med 2014; 48(21): 1538-1542.
- 141. Thomson CE, Crawford F, Murray GD. The effectiveness of extra corporeal shock wave therapy for plantar heel pain: a systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord 2005; 6: 19.
- 142. Uden H, Boesch E, Kumar S. Plantar fasciitis: to jab or to support? A systematic review of the current best evidence. J Multidiscip Healthc 2011; 4: 155-164.
- 143. WCB Evidence Based Practice Group. Extracorporeal shock wave therapy for treating musculoskeletal conditions: first update [online]. 09.2004 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: http://www.worksafebc.com/health\_care\_providers/Assets/PDF/eswt\_First\_update.pdf.
- 144. Yin MC, Ye J, Yao M, Cui XJ, Xia Y, Shen QX et al. Isextracorporeal shock wave therapy clinical efficacy for relief of chronic, recalcitrant plantar fasciitis? A systematic review and meta-analysis of randomized placebo or active-treatment controlled trials. Arch Phys Med Rehabil 2014; 95(8): 1585-1593.
- 145. Zhiyun L, Tao J, Zengwu S. Meta-analysis of high-energy extracorporeal shock wave therapy in recalcitrant plantar fasciitis. Swiss Med Wkly 2013; 143: w13825.
- 146. Washington State Health Care Authority. Extracorporeal shock wave therapy for musculoskeletal conditions: draft evidence report [online]. 16.12.2016 [Zugriff: 25.01.2017]. URL: <a href="http://www.hca.wa.gov/assets/program/eswt-draft-report-20161228.pdf">http://www.hca.wa.gov/assets/program/eswt-draft-report-20161228.pdf</a>

- 147. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\_2014-12-18\_iK-2015-04-16.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\_2014-12-18\_iK-2015-04-16.pdf</a>.
- 148. Kinser AM, Sands WA, Stone MH. Reliability and validity of a pressure algometer. J Strength Cond Res 2009; 23(1): 312-314.
- 149. Fischer AA. Pressure algometry over normal muscles: standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. Pain 1987; 30(1): 115-126.
- 150. Donley BG, Moore T, Sferra J, Gozdanovic J, Smith R. The efficacy of oral nonsteroidal anti-inflammatory medication (NSAID) in the treatment of plantar fasciitis: a randomized, prospective, placebo-controlled study. Foot Ankle Int 2007; 28(1): 20-23.
- 151. Schepers T, Heetveld MJ, Mulder PG, Patka P. Clinical outcome scoring of intraarticular calcaneal fractures. J Foot Ankle Surg 2008; 47(3): 213-218.
- 152. Richter M. American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) Score: deutsche validierte Version [online]. 2011 [Zugriff: 02.09.2016]. URL: <a href="https://www.krankenhaus-rummelsberg.de/fileadmin/bilderpool/rummelsberg/merkblaetter\_richter/aofas\_deutsch.pdf">https://www.krankenhaus-rummelsberg.de/fileadmin/bilderpool/rummelsberg/merkblaetter\_richter/aofas\_deutsch.pdf</a>.
- 153. Budiman-Mak E, Conrad K, Stuck R, Matters M. Theoretical model and Rasch analysis to develop a revised foot function index. Foot Ankle Int 2006; 27(7): 519-527.
- 154. Budiman-Mak E, Conrad KJ, Mazza J, Stuck RM. A review of the foot function index and the foot function index revised. J Foot Ankle Res 2013; 6: 5.
- 155. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36); II: psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. Med Care 1993; 31(3): 247-263.
- 156. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
- 157. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL:

http://handbook.cochrane.org/chapter\_6/6\_searching\_for\_studies.htm.

#### A6 Studienlisten

# A6.1 Liste der eingeschlossenen Studien

## Typ 1a

## ESWT vs. nicht aktive Vergleichsinterventionen

Abt T, Hopfenmüller W, Mellerowicz H. Stosswellentherapie bei therapieresistenter Plantarfasziitis mit Fersensporn: eine prospektiv randomisiert plazebokontrollierte Doppelblindstudie. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2002; 140(5): 548-554.

Cosentino R, Falsetti P, Manca S, De Stefano R, Frati E, Frediani B et al. Efficacy of extracorporeal shock wave treatment in calcaneal enthesophytosis. Ann Rheum Dis 2001; 60(11): 1064-1067.

Hawamdeh Z, Alghwiri AA, Nassar A. The short-term effect of extracorporeal shock wave in treating plantar fasciitis: RCT. Jordan Med J 2016; 50(1): 1-11.

Ibrahim MI, Donatelli RA, Schmitz C, Hellman MA, Buxbaum F. Chronic plantar fasciitis treated with two sessions of radial extracorporeal shock wave therapy. Foot Ankle Int 2010; 31(5): 391-397.

Ibrahim MI, Donatelli RA, Hellman M, Hussein AZ, Furia JP, Schmitz C. Long-term results of radial extracorporeal shock wave treatment for chronic plantar fasciopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled trial with two years follow-up. J Orthop Res 16.09.2016 [Epub ahead of print].

Marks W, Jackiewicz A, Witkowski Z, Kot J, Deja W, Lasek J. Extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) with a new-generation pneumatic device in the treatment of heel pain: a double blind randomised controlled trial. Acta Orthop Belg 2008; 74(1): 98-101.

Rompe JD, Kullmer K, Riehle HM, Herbsthofer B, Eckardt A, Burger R et al. Effectiveness of low-energy extracorporal shock waves for chronic plantar fasciitis. Foot Ankle Surg 1996; 2(4): 215-221.

Rompe JD, Decking J, Schoellner C, Nafe B. Shock wave application for chronic plantar fasciitis in runningathletes: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. Am J Sports Med 2003; 31(2): 268-275.

Saxena A, Fournier M, Gerdesmeyer L, Gollwitzer H. Comparison between extracorporeal shockwave therapy, placebo ESWT and endoscopic plantar fasciotomy for the treatment of chronic plantar heel pain in the athlete. Muscles Ligaments Tendons J 2012; 2(4): 312-316.

Speed CA, Nichols D, Wies J, Humphreys H, Richards C, Burnet S et al. Extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis: a double blind randomised controlled trial. J Orthop Res 2003; 21(5): 937-940.

# ESWT vs. aktive Vergleichsinterventionen

Konjen N, Napnark T, Janchai S. A comparison of the effectiveness of radial extracorporeal shock wave therapy and ultrasound therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis: a randomized controlled trial. J Med Assoc Thai 2015; 98(Suppl 1): S49-S56.

Mardani-Kivi M, Karimi Mobarakeh M, Hassanzadeh Z, Mirbolook A, Asadi K, Ettehad H et al. Treatment outcomes of corticosteroid injection and extracorporeal shock wave therapy as two primary therapeutic methods for acute plantar fasciitis: a prospective randomized clinical trial. J Foot Ankle Surg 2015; 54(6): 1047-1052.

Porter MD, Shadbolt B. Intralesional corticosteroid injection versus extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciopathy. Clin J Sport Med 2005; 15(3): 119-124.

Radwan YA, Mansour AM, Badawy WS. Resistant plantar fasciopathy: shock wave versus endoscopic plantar fascial release. Int Orthop 2012; 36(10): 2147-2156.

Yucel I, Ozturan KE, Demiraran Y, Degirmenci E, Kaynak G. Comparison of high-dose extracorporeal shockwave therapy and intralesional corticosteroid injection in the treatment of plantar fasciitis. J Am Podiatr Med Assoc 2010; 100(2): 105-110.

## Vergleiche von ESWT-Varianten

Dorotka R, Sabeti M, Jimenez-Boj E, Goll A, Schubert S, Trieb K. Location modalities for focused extracorporeal shock wave application in the treatment of chronic plantar fasciitis. Foot Ankle Int 2006; 27(11): 943-947.

Krischek O, Rompe JD, Herbsthofer B, Nafe B. Symptomatische niedrig-energetische Stosswellentherapie bei Fersenschmerzen und radiologisch nachweisbarem plantaren Fersensporn. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1998; 136(2): 169-174.

Labek G, Auersperg V, Ziernhöld M, Poulios N, Böhler N. Einfluss von Lokalanasthesie und Energieflussdichte bei niederenergetischer extrakorporaler Stosswellentherapie der chronischen plantaren Fasziitis: eine prospektiv-randomisierte klinische Studie. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2005; 143(2): 240-246.

Lee SJ, Kang JH, Kim JY, Kim JH, Yoon SR, Jung KI. Dose-related effect of extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis. Ann Rehabil Med 2013; 37(3): 379-388.

Rompe JD, Hopf C, Nafe B, Burger R. Low-energy extracorporeal shock wave therapy for painful heel: a prospective controlled single-blind study. Arch Orthop Trauma Surg 1996; 115(2): 75-79.

# Typ 1b

# ESWT vs. nicht aktive Vergleichsinterventionen

Gerdesmeyer L, Frey C, Vester J, Maier M, Weil L Jr, Weil L Sr et al. Radial extracorporeal shock wave therapy is safe and effective in the treatment of chronic recalcitrant plantar fasciitis: results of a confirmatory randomized placebo-controlled multicenter study. Am J Sports Med 2008; 36(11): 2100-2109.

# zusätzlich relevante Dokumente zur Studie Gerdesmeyer 2008:

U.S. Food and Drug Administration. EMS Swiss DolorClast: summary of safety and effectiveness [online]. 08.05.2007 [Zugriff: 07.05.2016]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf5/p050004b.pdf.

EMS Electro Medical System. EMS Swiss DolorClast: physician's labeling [online]. 05.04.2007 [Zugriff: 07.05.2016]. URL:

http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf5/p050004c.pdf.

Gollwitzer H, Diehl P, Von Korff A, Rahlfs VW, Gerdesmeyer L. Extracorporeal shock wave therapy for chronic painful heel syndrome: a prospective, double blind, randomized trial assessing the efficacy of a new electromagnetic shock wave device. J Foot Ankle Surg 2007; 46(5): 348-357.

Gollwitzer H, Saxena A, DiDomenico LA, Galli L, Bouche RT, Caminear DS et al. Clinically relevant effectiveness of focused extracorporeal shock wave therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis: a randomized, controlled multicenter study. J Bone Joint Surg Am 2015; 97(9): 701-708.

Haake M, Buch M, Schoellner C, Goebel F, Vogel M, Mueller I et al. Extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis: randomised controlled multicentre trial. BMJ 2003; 327(7406): 75.

Malay DS, Pressman MM, Assili A, Kline JT, York S, Buren B et al. Extracorporeal shockwave therapy versus placebo for the treatment of chronic proximal plantar fasciitis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicenter intervention trial. J Foot Ankle Surg 2006; 45(4): 196-210.

#### zusätzlich relevante Dokumente zur Studie Malay 2006:

U.S. Food and Drug Administration. Orthospec Orthopedic ESWT: summary of safety and effectiveness data [online]. 01.04.2005 [Zugriff: 11.11.2015]. URL: <a href="http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf4/p040026b.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf4/p040026b.pdf</a>.

Medispec. Orthospec: physician's labeling [online]. [Zugriff: 07.05.2016]. URL: <a href="http://www.accessdata.fda.gov/cdrh">http://www.accessdata.fda.gov/cdrh</a> docs/pdf4/p040026c.pdf.

Ogden JA, Alvarez R, Levitt R, Cross GL, Marlow M. Shock wave therapy for chronic proximal plantar fasciitis. Clin Orthop Relat Res 2001; (387): 47-59.

## zusätzlich relevante Dokumente zur Studie Ogden 2001:

U.S. Food and Drug Administration. HealthTronics OssaTron: summary of safety and effectiveness data [online]. 12.10.2000 [Zugriff: 07.05.2016]. URL: <a href="http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf/P990086b.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf/P990086b.pdf</a>.

HMT High Medical Technologies. Operating manual OSA 120 [online]. 11.10.2000 [Zugriff: 07.05.2016]. URL: <a href="http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf/P990086c.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf/P990086c.pdf</a>.

Ogden JA, Alvarez RG, Levitt RL, Johnson JE, Marlow ME. Electrohydraulic high-energy shock-wave treatment for chronic plantar fasciitis. J Bone Joint Surg Am 2004; 86(10): 2216-2228.

## ESWT vs. aktive Vergleichsinterventionen

Grecco MV, Brech GC, Greve JM. One-year treatment follow-up of plantar fasciitis: radial shockwaves vs. conventional physiotherapy. Clinics (Sao Paulo) 2013; 68(8): 1089-1095.

Greve JM, Grecco MV, Santos-Silva PR. Comparison of radial shockwaves and conventional physiotherapy for treating plantar fasciitis. Clinics (Sao Paulo) 2009; 64(2): 97-103.

Hammer DS, Adam F, Kreutz A, Kohn D, Seil R. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in patients with chronic proximal plantar fasciitis: a 2-year follow-up. Foot Ankle Int 2003; 24(11): 823-828.

Hammer DS, Rupp S, Kreutz A, Pape D, Kohn D, Seil R. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in patients with chronic proximal plantar fasciitis. Foot Ankle Int 2002; 23(4): 309-313.

Rompe JD, Cacchio A, Weil L Jr, Furia JP, Haist J, Reiners V et al. Plantar fascia-specific stretching versus radial shock-wave therapy as initial treatment of plantar fasciopathy. J Bone Joint Surg Am 2010; 92(15): 2514-2522.

# Vergleiche von ESWT-Varianten

Rompe JD, Schoellner C, Nafe B. Evaluation of low-energy extracorporeal shock-wave application for treatment of chronic plantar fasciitis. J Bone Joint Surg Am 2002; 84(3): 335-341.

#### Typ 2a

Buch M, Knorr U, Fleming L, Theodore G, Amendola A, Bachmann C et al. Extrakorporale Stosswellentherapie beim symptomatischen Fersensporn: eine Übersicht. Orthopade 2002; 31(7): 637-644.

Chow IH, Cheing GL. Comparison of different energy densities of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for the management of chronic heel pain. Clin Rehabil 2007; 21(2): 131-141.

Lizis P. Comparison between real and placebo extracorporeal shockwave therapy for the treatment of chronic plantar fasciitis pain in the males. Iran J Public Health 2015; 44(8): 1150-1152.

Lohrer H, Nauck T, Dorn-Lange NV, Schöll J, Vester JC. Comparison of radial versus focused extracorporeal shock waves in plantar fasciitis using functional measures. Foot Ankle Int 2010; 31(1): 1-9.

Marks W, Jackiewicz A, Golabek-dropiewska K, Witkowski Z, Kot J, Stasiak M et al. Lowenergy extracorporeal shock-wave therapy in treatment of painful heel: Double blind randomized controlled, prospectivetrial with follow-up after 24 months. Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche 2013; 172(10): 759-764.

Mehra A, Zaman T, Jenkin AI. The use of a mobile lithotripter in the treatment of tennis elbow and plantar fasciitis. Surgeon 2003; 1(5): 290-292.

Moghtaderi A, Khosrawi S, Dehghan F. Extracorporeal shock wave therapy of gastroc-soleus trigger points in patients with plantar fasciitis: a randomized, placebo-controlled trial. Adv Biomed Res 2014; 3: 99.

Saber N, Diab H, Nassar W, Razaak HA. Ultrasound guided local steroid injection versus extracorporeal shockwave therapy in the treatment of plantar fasciitis. Alexandria Journal of Medicine 2012; 48(1): 35-42.

Sorrentino F, Iovane A, Vetro A, Vaccari A, Mantia R, Midiri M. Role of high-resolution ultrasound in guiding treatment of idiopathic plantar fasciitis with minimally invasive techniques. Radiol Med 2008; 113(4): 486-495.

Theodore GH, Buch M, Amendola A, Bachmann C, Fleming LL, Zingas C. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of plantar fasciitis. Foot Ankle Int 2004; 25(5): 290-297.

## zusätzlich relevante Dokumente zur Studie Theodore 2004:

U.S. Food and Drug Administration. Dornier EpoS Ultra: summary of safety and effectiveness data [online]. 15.01.2002 [Zugriff: 07.05.2016]. URL: <a href="http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf/p000048b.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf/p000048b.pdf</a>.

Dornier MedTech. Dornier Epos Ultra: operating manual [online]. 1999 [Zugriff: 07.05.02016]. URL: <a href="http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf/p000048c.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/cdrh\_docs/pdf/p000048c.pdf</a>.

Tornese D, Mattei E, Lucchesi G, Bandi M, Ricci G, Melegati G. Comparison of two extracorporeal shock wave therapy techniques for the treatment of painful subcalcaneal spur: a randomized controlled study. Clin Rehabil 2008; 22(9): 780-787.

Yan W, Sun S, Li X. Therapeutic effect of extracorporeal shock wave combined with orthopaedic insole on plantar fasciitis [Chinesisch]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2014; 39(12): 1326-1330.

## Typ 2b

Buchbinder R, Ptasznik R, Gordon J, Buchanan J, Prabaharan V, Forbes A. Ultrasound-guided extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288(11): 1364-1372.

Chew KT, Leong D, Lin CY, Lim KK, Tan B. Comparison of autologous conditioned plasma injection, extracorporeal shockwave therapy, and conventional treatment for plantar fasciitis: a randomized trial. PM R 2013; 5(12): 1035-1043.

Eslamian F, Shakouri SK, Jahanjoo F, Hajialiloo M, Notghi F. Extra corporeal shock wave therapy versus local corticosteroid injection in the treatment of chronic plantar fasciitis: a single blinded randomized clinical trial. Pain Med 2016; 17(9): 1722-1731.

Kudo P, Dainty K, Clarfield M, Coughlin L, Lavoie P, Lebrun C. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial evaluating the treatment of plantar fasciitis with an extracoporeal shockwave therapy (ESWT) device: a North American confirmatory study. J Orthop Res 2006; 24(2): 115-123.

Krukowska J, Wrona J, Sienkiewicz M, Czernicki J. A comparative analysis of analgesic efficacy of ultrasound and shock wave therapy in the treatment of patients with inflammation of the attachment of the plantar fascia in the course of calcaneal spurs. Arch Orthop Trauma Surg 2016; 136(9): 1289-1296.

Liang HW, Wang TG, Chen WS, Hou SM. Thinner plantar fascia predicts decreased pain after extracorporeal shock wave therapy. Clin Orthop 2007; 460: 219-225.

Rompe JD, Meurer A, Nafe B, Hofmann A, Gerdesmeyer L. Repetitive low-energy shock wave application without local anesthesia is more efficient than repetitive low-energy shock wave application with local anesthesia in the treatment of chronic plantar fasciitis. J Orthop Res 2005; 23(4): 931-941.

Vahdatpour B, Sajadieh S, Bateni V, Karami M, Sajjadieh H. Extracorporeal shock wave therapy in patients with plantar fasciitis: a randomized, placebocontrolled trial with ultrasonographic and subjective outcome assessments. J Res Med Sci 2012; 17(9): 834-838.

# A6.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

- 1. Aqil A, Siddiqui MR, Solan M, Redfern DJ, Gulati V, Cobb JP. Extracorporeal shock wave therapy is effective in treating chronic plantar fasciitis: a meta-analysis of RCTs. Clin Orthop 2013; 471(11): 3645-3652.
- 2. Atkins D, Crawford F, Edwards J, Lambert M. A systematic review of treatments for the painful heel. Rheumatology (Oxford) 1999; 38(10): 968-973.
- 3. Böddeker R, Schäfer H, Haake M. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in the treatment of plantar fasciitis: a biometrical review. Clin Rheumatol 2001; 20(5): 324-330.
- 4. Burton A, Overend TJ. Low-energy extracorporeal shock wave therapy: a critical analysis of the evidence for effectiveness in the treatment of plantar fasciitis. Phys Ther Rev 2005; 10(3): 152-162.
- 5. Chang KV, Chen SY, Chen WS, Tu YK, Chien KL. Comparative effectiveness of focused shock wave therapy of different intensity levels and radial shock wave therapy for treating plantar fasciitis: a systematic review and network meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil 2012; 93(7): 1259-1268.
- 6. Crawford F, Atkins D, Edwards J. Interventions for treating plantar heel pain. Foot 2001; 11(4): 228-250.
- 7. Crawford F, Thomson C. Interventions for treating plantar heel pain. Cochrane Database Syst Rev 2003; (3): CD000416.

- 8. Crawford F, Thomson CE. Interventions for treating plantar heel pain. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1): CD000416.
- 9. Diaz Lopez AM, Guzman Carrasco P. Effectiveness of different physical therapy in conservative treatment of plantar fasciitis: systematic review [Spanisch]. Rev Esp Salud Publica 2014; 88(1): 157-178.
- 10. Dizon JN, Gonzalez-Suarez C, Zamora MT, Gambito ED. Effectiveness of extracorporeal shock wave therapy in chronic plantar fasciitis: a meta-analysis. Am J Phys Med Rehabil 2013; 92(7): 606-620.
- 11. Hsiao MY, Hung CY, Chang KV, Chien KL, Tu YK, Wang TG. Comparative effectiveness of autologous blood-derived products, shock-wave therapy and corticosteroids for treatment of plantar fasciitis: a network meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2015; 54(9): 1735-1743.
- 12. Kertzman P, Lenza M, Pedrinelli A, Ejnisman B. Shockwave treatment for musculoskeletal diseases and bone consolidation: qualitative analysis of the literature. Rev Bras Ortop 2015; 50(1): 3-8.
- 13. Landorf KB. Plantar heel pain and plantar fasciitis. BMJ Clin Evid 2015: pii 1111.
- 14. Landorf KB, Menz HB. Plantar heel pain and fasciitis. BMJ Clin Evid 2008; 02: 1111.
- 15. Rompe JD, Furia J, Weil L, Maffulli N. Shock wave therapy for chronic plantar fasciopathy. Br Med Bull 2007; 81-82(1): 183-208.
- 16. Speed C. A systematic review of shockwave therapies in soft tissue conditions: focusing on the evidence. Br J Sports Med 2014; 48(21): 1538-1542.
- 17. Thomson CE, Crawford F, Murray GD. The effectiveness of extra corporeal shock wave therapy for plantar heel pain: a systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord 2005; 6: 19.
- 18. Uden H, Boesch E, Kumar S. Plantar fasciitis: to jab or to support? A systematic review of the current best evidence. J Multidiscip Healthc 2011; 4: 155-164.
- 19. WCB Evidence Based Practice Group. Extracorporeal shock wave therapy for treating musculoskeletal conditions: first update [online]. 09.2004 [Zugriff: 26.10.2015]. URL: http://www.worksafebc.com/health\_care\_providers/Assets/PDF/eswt\_First\_update.pdf.
- 20. Yin MC, Ye J, Yao M, Cui XJ, Xia Y, Shen QX et al. Isextracorporeal shock wave therapy clinical efficacy for relief of chronic, recalcitrant plantar fasciitis? A systematic review and meta-analysis of randomized placebo or active-treatment controlled trials. Arch Phys Med Rehabil 2014; 95(8): 1585-1593.
- 21. Yu H, Randhawa K, Cote P. The effectiveness of physical agents for lower-limb soft tissue injuries: a systematic review. J Orthop Sports Phys Ther 2016; 46(7): 523-554.
- 22. Zhiyun L, Tao J, Zengwu S. Meta-analysis of high-energy extracorporeal shock wave therapy in recalcitrant plantar fasciitis. Swiss Med Wkly 2013; 143: w13825.

## A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

#### **E1**

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Extracorporeal shockwave therapy for refractory tennis elbow [online]. 26.08.2009 [Zugriff: 09.11.2015]. (NICE Interventional Procedure Guidances; Band 313). URL:

 $\frac{https://www.nice.org.uk/guidance/ipg313/resources/extracorporeal-shockwave-therapy-for-refractory-tennis-elbow-1899867390150085.$ 

2. Windt DA, Heijden GJ, Berg SG, Ter Riet G, Winter AF, Bouter LM. Ultrasound therapy for musculoskeletal disorders: a systematic review. Pain 1999; 81(3): 257-271.

#### **E2**

- 1. Costantino C, Vulpiani MC, Romiti D, Vetrano M, Saraceni VM. Cryoultrasound therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis with heel spurs: a randomized controlled clinical study. Eur J Phys Rehabil Med 2014; 50(1): 39-47.
- 2. Crawford F, Snaith M. How effective is therapeutic ultrasound in the treatment of heel pain? Ann Rheum Dis 1996; 55(4): 265-267.
- 3. Dogramaci Y, Kalaci A, Emir A, Yanat AN, Gokce A. Intracorporeal pneumatic shock application for the treatment of chronic plantar fasciitis: a randomized, double blind prospective clinical trial. Arch Orthop Trauma Surg 2010; 130(4): 541-546.
- 4. Lin DK, Chen HY, Chen BL. High energy shock wave combined with external applied Shuang Bai You ointment in treating heel pain [Chinesisch]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine 2000; 7(7): 55-56.
- 5. Rompe JD, Furia J, Cacchio A, Schmitz C, Maffulli N. Radial shock wave treatment alone is less efficient than radial shock wave treatment combined with tissue-specific plantar fascia-stretching in patients with chronic plantar heel pain. Int J Surg 2015; 24(Pt B): 135-142.

## **E3**

1. Roca B, Mendoza MA, Roca M. Comparison of extracorporeal shock wave therapy with botulinum toxin type A in the treatment of plantar fasciitis. Disabil Rehabil 2016; 38(21): 2114-2121.

#### **E5**

- 1. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (2007, 01.2007). "Extracorporeal shock wave treatment for chronic plantar fasciitis (heel pain)." Retrieved 24.02.2017, from <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/E0009\_chronic-plantar-fasciitis-part1\_cetap\_e.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/E0009\_chronic-plantar-fasciitis-part1\_cetap\_e.pdf</a>.
- 2. Cheing GL, Chang H. Extracorporeal shock wave therapy. J Orthop Sports Phys Ther 2003; 33(6): 337-343.
- 3. Cullen NP, Singh D. Plantar fasciitis: a review. Br J Hosp Med 2006; 67(2): 72-76.

- 4. Cutts S, Obi N, Pasapula C, Chan W. Plantar fasciitis. Ann R Coll Surg Engl 2012; 94(8): 539-542.
- 5. Dyck DD Jr, Boyajian-O'Neill LA. Plantar fasciitis. Clin J Sport Med 2004; 14(5): 305-309.
- 6. Hammer DS, Rupp S, Ensslin S, Kohn D, Seil R. Extracorporal shock wave therapy in patients with tennis elbow and painful heel. Arch Orthop Trauma Surg 2000; 120(5-6): 304-307.
- 7. Ho C. Extracorporeal shock wave treatment for chronic plantar fasciitis (heel pain). Issues Emerg Health Technol 2007; 96(part 1): 1-4.
- 8. Huang HH, Qureshi AA, Biundo JJ Jr. Sports and other soft tissue injuries, tendinitis, bursitis, and occupation-related syndromes. Curr Opin Rheumatol 2000; 12(2): 150-154.
- 9. Ioppolo F, Rompe JD, Furia JP, Cacchio A. Clinical application of shock wave therapy (SWT) in musculoskeletal disorders. Eur J Phys Rehabil Med 2014; 50(2): 217-230.
- 10. League AC. Current concepts review: plantar fasciitis. Foot Ankle Int 2008; 29(3): 358-366.
- 11. Melegati G, Tornese D, Bandi M, Caserta A. The influence of local steroid injections, body weight and the length of symptoms in the treatment of painful subcalcaneal spurs with extracorporeal shock wave therapy. Clin Rehabil 2002; 16(7): 789-794.
- 12. Molloy LA. Managing chronic plantar fasciitis: when conservative strategies fail. JAAPA 2012; 25(11): 48, 50, 52-3.
- 13. Moretti B, Garofalo R, Patella V, Sisti GL, Corrado M, Mouhsine E. Extracorporeal shock wave therapy in runners with a symptomatic heel spur. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2006; 14(10): 1029-1032.
- 14. Ogden JA. Extracorporal shock wave therapy for plantar fasciitis: randomised-controlled multicentre trial. Br J Sports Med 2004; 38(4): 382.
- 15. Ogden JA, Alvarez RG, Marlow M. Shockwave therapy for chronic proximal plantar fasciitis: a meta-analysis. Foot Ankle Int 2002; 23(4): 301-308.
- 16. Orchard J. Plantar fasciitis. BMJ 2012; 345: e6603.
- 17. Rompe JD. Plantar fasciopathy. Sports Med Arthrosc 2009; 17(2): 100-104.
- 18. Rompe JD, Buch M, Gerdesmeyer L, Haake M, Loew M, Maier M et al. Muskuloskeletale Stosswellenapplikation: aktueller Stand der klinischen Forschung zu den Standardindikationen. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2002; 140(3): 267-274.
- 19. Schmitz C, Csaszar NB, Rompe JD, Chaves H, Furia JP. Treatment of chronic plantar fasciopathy with extracorporeal shock waves (review). J Orthop Surg Res 2013; 8: 31.
- 20. Seil R, Wilmes P, Nuhrenborger C. Extracorporeal shock wave therapy for tendinopathies. Expert Rev Med Devices 2006; 3(4): 463-470.

- 21. Speed CA. Extracorporeal shock-wave therapy in the management of chronic soft-tissue conditions. J Bone Joint Surg Br 2004; 86(2): 165-171.
- 22. Storheim K, Gjersing L, Bolstad K, Risberg MA. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) and radial extracorporeal shock wave therapy (rESWT) in chronic musculoskeletal pain [Norwegisch]. Tidsskr Nor Laegeforen 2010; 130(23): 2360-2364.
- 23. Trebinjac S, Mujic-Skikic E, Ninkovic M, Karaikovic E. Extracorporeal shock wave therapy in orthopaedic diseases. Bosn J Basic Med Sci 2005; 5(2): 27-32.
- 24. Wang CJ. Extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal disorders. J Orthop Surg Res 2012; 7: 11.
- 25. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Ko JY. Long-term results of extracorporeal shockwave treatment for plantar fasciitis. Am J Sports Med 2006; 34(4): 592-596.

#### **E6**

- 1. Extracorporeal shock wave therapy for chronic plantar heel pain: a double blind randomized controlled trial. Journal of Community Medicine 2004; 12.
- 2. Alvarez RG, Ogden JA, Jaakkola J, Cross GL. Symptom duration of plantar fasciitis and the effectiveness of Orthotripsy. Foot Ankle Int 2003; 24(12): 916-921.
- 3. BlueCross BlueShield Association. Extracorporeal shock wave treatment for chronic plantar fasciitis. Chicago: BCBS; 2005.
- 4. Gerdesmeyer L, Saxena A, Galli L, Bouch RT, Caminear D, Fullem B. Focused shock wave therapy in chronic plantar heel pain: a randomized placebo controlled trial [online]. In: American Academy of Orthopaedic Surgeons 76th Annual Meeting; 25.-28.02.2009; Las Vegas, USA. [Zugriff: 27.06.2011]. URL:
- http://www3.aaos.org/education/anmeet/anmt2009/education.cfm.
- 5. Gerdesmeyer L, Weil LS, Stienstra JJ, Frey CC, Fedder K. Radial shock wave therapy in chronic heel pain: a prospective randomized placebo controlled trial [online]. In: American Academy of Orthopaedic Surgeons 75th Annual Meeting; 05.-09.03.2008; San Francisco, USA. [Zugriff: 25.02.2010]. URL:
- www3.aaos.org/education/anmeet/anmt2008/podium/podium.cfm?Pevent=483.
- 6. Ham PS, Strayer S. Shock wave therapy ineffective for plantar fasciitis. J Fam Pract 2002; 51(12): 1017.
- 7. Haupt G, Diesch R, Straub T, Penninger E, Frölich T, Scholl J et al. Radiale Stoßwellentherapie beim Fersensporn (Fasciitis plantaris). Der niedergelassene Chirurg 2002; 6(4): 36-40.
- 8. Hayes. Extracorporeal shock wave therapy for chronic plantar fasciitis. Lansdale: Hayes; 2005.
- 9. Hayes. Extracorporeal shock wave therapy for chronic plantar fasciitis. Lansdale: Hayes; 2013.

- 10. Institute for Clinical Systems Improvement. Extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis. Bloomington: ICSI; 2004.
- 11. Lee GP, Ogden JA, Cross GL. Effect of extracorporeal shock waves on calcaneal bone spurs. Foot Ankle Int 2003; 24(12): 927-930.
- 12. Ogden JA, Alvarez R, Levitt R, Cross GL. Chronic heel pain syndrome: treatment with extracorporeal shock waves. J Bone Joint Surg Am 2000.
- 13. Rompe JD, Schoellner C, Nafe B, Heine J. Shock wave therapy for chronic plantar fasciitis in running athletes: a randomized controlled trial [online]. In: American Orthopaedic Society for Sports Medicine Specialty Day; 08.02.2003; New Orleans, USA. [Zugriff: 07.08.2003]. URL: <a href="http://www.aossm.org/Meetings/CME/SD2003abstracts/2090.htm">http://www.aossm.org/Meetings/CME/SD2003abstracts/2090.htm</a>.
- 14. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Ko JY. Long-term results of extracorporeal shockwave treatment for plantar fasciitis [online]. In: American Academy of Orthopaedic Surgeons Annual Meeting; 14.-18.02.2007; San Diego, USA. URL: <a href="https://www3.aaos.org/education/anmeet/anmt2007/education.cfm">www3.aaos.org/education/anmeet/anmt2007/education.cfm</a>.

#### **E7**

- 1. Barry HC. Focused extracorporeal shock wave therapy better than placebo to relieve pain in patients with chronic plantar fasciitis. Am Fam Physician 2015; 92(7): 635.
- 2. Crawford F. Plantar heel pain and fasciitis. Clin Evid (Online) 2005; (13): 1533-1545.
- 3. Crawford F. Plantar heel pain and fasciitis. Clin Evid (Online) 2004; (11): 1589-1602.
- 4. Crawford F. Plantar heel pain and fasciitis. Clin Evid (Online) 2003; (10): 1431-1443.
- 5. Waddington G. Extracorporeal shock wave therapy no better than placebo in the treatment of plantar fasciitis. Aust J Physiother 2003; 49(1): 69.

# A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten

## **E5**

- 1. Hammer DS, Adam F, Kreutz A, Rupp S, Kohn D, Seil R. Ultrasonographic evaluation at 6-month follow-up of plantar fasciitis after extracorporeal shock wave therapy. Arch OrthopTrauma Surg 2005; 125(1): 6-9.
- 2. Tong KB, Furia J. Economic burden of plantar fasciitis treatment in the United States. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 2010; 39(5): 227-231.

# **A7** Verwendete Instrumente

Im Folgenden sind die Instrumente erläutert, die in den Studien verwendet und zur Nutzenbewertung herangezogen wurden.

Tabelle 126: Verwendete Instrumente

Instrument	Erläuterung / Kommentar
AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society)	Die numerische Skala des validierten [151] AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society) Score geht von 0 bis 100. Diesen Score kann man für verschiedene Fußteile verwenden. Die Hauptkriterien sind Schmerzen, Funktionen und Ausrichtung. Die Einschätzung beruht auf subjektiven und objektiven Befunden. Die Punkte für Schmerz werden wie folgt verteilt: kein = 40 Punkte; leicht, gelegentlich = 30 Punkte; mittelmäßig = 20 Punkte; heftig, fast immer = 0 Punkte ([152]). Je höher die Punktzahl ist, desto besser geht es dem Patienten.
Foot Function Index	Der Foot Function Index (FFI) wurde 1991 als Instrument zur Messung der Fußfunktion entwickelt. Er beinhaltet 3 Themen mit insgesamt 23 Fragen. Für jede dieser Fragen kann man auf einer Linie von "None of the day" bis "All of the day" ein Kreuz setzen. Mittlerweile wurde auch eine modifizierte 10-Punkte-Skala (0 = no pain; 10 = worst imaginable pain) entwickelt [153]. Der Score kann als valide betrachtet werden [154].
Roles and Maudsley Score	Der Roles and Maudsley Score ist eine subjektive 4-Punkte-Einschätzung von Schmerzen und Einschränkungen von Aktivitäten: 1 = keine Schmerzen und uneingeschränkte Beweglichkeit; 2 = gelegentliche Schmerzen und uneingeschränkte Beweglichkeit; 3 = mittlere Schmerzen, gelegentliche Einschränkungen nach längerer Aktivität; 4 = stärkere Schmerzen, Bewegung durch Schmerz eingeschränkt
Short Form Survey 36 (SF-36)	Der Short Form Survey 36 (SF-36) ist ein Gesundheitsscore bestehend aus 8 Domänen und unterteilt in 36 Items. Die Domänen umfassen die Aspekte physische Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, Schmerzen, allgemeine Gesundheit, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und mentale Gesundheit. Die Items haben zwischen 2 und 6 Antwortmöglichkeiten, die dann in Punkte zwischen 0 und 100 umgewandelt werden. Ein höherer Punktwert bedeutet einen besseren Gesundheitszustand. Der Fragebogen ist validiert [155].

## A8 In den Bericht eingeschlossene nicht dargestellte Studien des Typs 2a und 2b

Nachfolgend sind die Studien des Typs 2a und 2b aufgeführt mit einer kurz gefassten Begründung, warum die Ergebnisse der Studien nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden konnten. In Tabelle 127 sind die Gründe zusätzlich zusammengefasst und ein Überblick über die Studiencharakteristika der Studien wird gegeben.

## Typ 2a: keine Angabe zur Analgetikaeinnahme

Buch 2002: Es wurden keine Angaben zum Analgetikakonsum während der Studie gemacht. Es ist wahrscheinlich, dass alle Patienten vor Einschluss in die Studie Analgetika eingenommen haben. Aus diesem Grund kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten während der Studie weiter Analgetika eingenommen haben.

Chow 2007: Es wurden keine Angaben zum Gebrauch von Analgetika während der Studie gemacht. Daher kann nicht nachvollzogen werden, ob und wie viele Patienten Analgetika eingenommen haben.

Lizis 2015: Es wurden keine Angaben zum Gebrauch von Analgetika während der Studie gemacht. Daher kann nicht nachvollzogen werden, ob und wie viele Patienten Analgetika eingenommen haben.

Lohrer 2010: Hatten die Patienten vor Studienbeginn entzündungshemmende Medikamente erhalten, erfolgte vor der Studienteilnahme eine 4-wöchige Auswaschphase. Es finden sich keine Angaben, inwieweit im Studienverlauf Analgetika erlaubt wurden. Daher kann nicht nachvollzogen werden, ob und wie viele Patienten Analgetika eingenommen haben.

Marks 2013: Die Daten dieser Studie sind aus 3 Gründen nicht verwertbar: 1. Es wurden von einigen Patienten beide Fersen eingeschlossen und die Auswertung erfolgte auf Fersenbasis, jedoch wurde die Abhängigkeit der Fersen eines Patienten bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. 2. Es wurden weniger als 70 % der randomisierten Patienten beziehungsweise Fersen ausgewertet (n = 39/61 Patienten, 64 % [55/84 Fersen, 65,5 %]). 3. Es gibt keine Angaben dazu, ob Analgetika während der Studienlaufzeit erlaubt waren und / oder verwendet wurden. Daher kann nicht nachvollzogen werden, ob und wie viele Patienten Analgetika eingenommen haben.

Mehra 2003: Es wurden keine Angaben zum Gebrauch von Analgetika während der Studie gemacht. Daher kann nicht nachvollzogen werden, ob und wie viele Patienten Analgetika eingenommen haben.

Moghtaderi 2013: Es wurden keine Angaben zum Gebrauch von Analgetika während der Studie gemacht. Daher kann nicht nachvollzogen werden, ob und wie viele Patienten Analgetika eingenommen haben.

Saber 2011: Keine Angaben zum Gebrauch von Analgetika während der Studie. Laut den Einschlusskriterien wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine konservative Behandlung mit NSAIDs nicht mehr anschlug. Daher ist es wahrscheinlich, dass die Patienten über den Studienverlauf weiterhin Analgetika einnahmen. Es kann nicht nachvollzogen werden, ob und wie viele Patienten Analgetika eingenommen haben.

Sorrentino 2008: Es wurden keine Angaben zum Gebrauch von Analgetika während der Studie gemacht. Daher kann nicht nachvollzogen werden, ob und wie viele Patienten Analgetika eingenommen haben.

Theodore 2004: Es wurden keine Angaben zum Gebrauch von Analgetika während der Studie gemacht. Daher kann nicht nachvollzogen werden, ob und wie viele Patienten Analgetika eingenommen haben.

Tornese 2007: Es wurden keine Angaben zum Gebrauch von Analgetika während der Studie gemacht. Daher kann nicht nachvollzogen werden, ob und wie viele Patienten Analgetika eingenommen haben.

Yan 2014: Keine Angaben zum Gebrauch von Analgetika während der Studie. Laut den Einschlusskriterien wurden Patienten ausgeschlossen, die in den 6 Monaten vor der Studienbehandlung Medikamente zur Behandlung einer Fersen(bein)fraktur, Arthritis, Ischialgie oder von vergleichbaren pathologischen Veränderungen erhalten hatten. Ob Analgetika oder andere Medikamente gemeint sind, bleibt unklar, sodass nicht nachvollzogen werden konnte, ob und wie viele Patienten Analgetika eingenommen haben.

# Typ 2b: Analgetika erlaubt, jedoch nicht nachvollziehbar, wie viele Patienten diese verwendet haben

Buchbinder 2002: In der Publikation gibt es Angaben dazu, dass die Einnahme bestimmter Medikamente (darunter Kortikosteroidinjektionen und NSAIDs) vor Studienbeginn ein Ausschlusskriterium darstellte. Während der Studie war die Einnahme von Analgetika erlaubt. Anhand der Publikation kann nicht nachvollzogen werden, wie viele Patienten je Behandlungsgruppe Analgetika eingenommen haben.

Chew 2013: Es wurden alle Patienten (aller 3 Gruppen) informiert, dass sie die Analgetika nach Studieneinschluss nur noch bei Bedarf einnehmen konnten. Es erfolgte jedoch keine Dokumentation der Art, Menge und Dosierung von eingenommenen Analgetika, sodass nicht nachvollzogen werden konnte, wie viele Patienten Analgetika eingenommen haben.

Eslamian 2016: Während des Studienverlaufs war die Einnahme von 500 mg Acetaminophen bei Schmerzen erlaubt. Anhand der Publikation kann jedoch nicht nachvollzogen werden, wie viele Patienten je Behandlungsgruppe Analgetika eingenommen haben.

Krukowska 2016: Konsum von Analgetika war erlaubt und wurde als Endpunkt erhoben. Auf Basis der Ergebnispräsentation ist nicht nachvollziehbar, wie viele Patienten Analgetika

konsumiert haben. Daher kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob der Konsum von Analgetika von < 30 % je Studienarm und zwischen beiden Studienarmen vergleichbar war.

Kudo 2006: Analgetika waren bis zum Nachbeobachtungszeitpunkt von 6 Wochen nach der Behandlung explizit nicht erlaubt. Daten für 6 Wochen nach der Behandlung lagen nicht vor, sondern nur für 3 Monate nach der Behandlung. Es wurde ein Patiententagebuch zur Dokumentation des Analgetikakonsums während der Studienlaufzeit eingesetzt. Ob und wie viele Patienten anschließend bis zum Studienende (3 Monate nach der Behandlung) Schmerzmittel verwendeten, geht aus der Publikation nicht hervor. Daher ist eine mögliche Verzerrung zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 3 Monaten nicht auszuschließen.

Liang 2007: Separate Medikation wurde dokumentiert und in einer Regressionsanalyse berücksichtigt. Es finden sich nur allgemeine Angaben über "medication" (table 1), nicht aber spezifisch für Analgetika. Der Anteil der Patienten, die Analgetika einnahmen, kann nicht nachvollzogen werden.

Rompe 2005: Die Einschlusskriterien setzten die Bereitschaft der Patienten voraus, während der Studie auf die Einnahme von Medikamenten zu verzichten. Während des gesamten Studienverlaufs waren jedoch "Notfallanalgetika" erlaubt. Aus der Publikation geht nicht hervor, wie viele Patienten von den "Notfallanalgetika" Gebrauch machten, sodass der Anteil der Patienten, die Analgetika einnahmen, nicht nachvollzogen werden konnte.

Vahdatpour 2012: Es gibt eine Angabe dazu, dass unter anderem Analgetika während der Studienlaufzeit berücksichtigt wurden. Es ist jedoch unklar, wie viele Patienten Analgetika in Anspruch nahmen und ob der Anteil der Analgetika verwendenden Patienten in beiden Gruppen vergleichbar war. Somit können die Ergebnisse nicht sicher interpretiert werden.

Tabelle 127: In den Bericht eingeschlossene nicht dargestellte Studien des Typs 2a und 2b

Studie (Vergleich)	Studien- design	N	Grund für Nicht auswertbarkeit der Studie	berichtete patientenrelevante Endpunkte
Buch 2002 (Scheinbehandlung)	RCT 2-armig multi- zentrisch	150	k. A. zum Analgetikakonsum während der Studie	primär: Schmerz sekundär: Schmerz Schmerz Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens gesundheitsbezogene Lebensqualität unerwünschte Therapiewirkungen
Buchbinder 2002 (Scheinbe- handlung)	RCT 2-armig mono- zentrisch	166	Analgetikaeinnahme während der Studie erlaubt, aber nicht nachvollziehbar, wie viele Studienteil- nehmer diese eingenommen hatten	primär: Schmerz sekundär: Schmerz Schmerz Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens gesundheitsbezogene Lebensqualität unerwünschte Ereignisse
Kudo 2006 (Scheinbehandlung)	RCT 2-armig multi- zentrisch	114	Analgetika waren bis zum Follow-up nicht erlaubt. Die Ergebnisse nach 6 Wochen wurden jedoch nicht berichtet. Es ist unklar, wie der Analgetikakonsum der Studienteilnehmer bis zum Studienabschluss nach 3 Monaten, für den alle Ergebnisse berichtet wurden, war.	primär: Schmerz sekundär: Schmerz Schmerz Schmerz Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens gesundheitsbezogene Lebensqualität unerwünschte Therapiewirkungen
Lizis 2015 (Scheinbehandlung)	RCT mono- zentrisch	30	k. A. dazu, ob Schmerz- mittel während der Studie erlaubt waren und / oder von den Studienteilneh- mern eingenommen wurden	Schmerz
Marks 2013 (Scheinbe- handlung)	RCT 2-armig mono- zentrisch	61 (84 Fersen)	Daten insgesamt nicht verwertbar, da 1. > 30 % der Patienten nicht ausgewertet 2. Abhängigkeit der Fersen bei der Auswertung nicht berücksichtigt 3. k. A. zum Analgetikakonsum während der Studie	primär: Schmerz sekundär: • körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

(Fortsetzung)

Tabelle 127: In den Bericht eingeschlossene nicht dargestellte Studien des Typs 2a und 2b (Fortsetzung)

Studie (Vergleich)			berichtete patientenrelevante Endpunkte	
Mehra 2003 (Scheinbehandlung)	RCT 2-armig multi- zentrisch	23ª	k. A. zum Analgetikakonsum während der Studie	■ Schmerz
Theodore 2004 (Scheinbehandlung)	RCT 2-armig multi- zentrisch	150	k. A. zum Analgetikakonsum während der Studie	primär: Schmerz sekundär: ■ Schmerz ■ körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens ■ gesundheitsbezogene Lebensqualität ■ unerwünschte Therapiewirkungen
Vahdatpour 2012 (Scheinbe- handlung)	RCT 2-armig mono- zentrisch	40	Analgetikaeinnahme während der Studie erlaubt, aber nicht nachvollziehbar, wie viele Studienteil- nehmer diese eingenommen hatten	primär: Schmerz
Krukowska 2016 (Ultraschall)	RCT, 2- armig, multizentri sch	47	Konsum von Schmerzmitteln war erlaubt. Auf Basis der Ergebnispräsentation ist nicht nachvollziehbar, wie viele Patienten Analgetika konsumiert haben.	<ul> <li>Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens</li> <li>Schmerz</li> </ul>
Chew 2013 (autologe Plasmainjektion vs. konven- tionelle Behand- lung)	RCT 3-armig mono- zentrisch	54	Es wurden alle Patienten (aller 3 Gruppen) informiert, dass sie Analgetika bei Bedarf einnehmen können. Es erfolgte jedoch keine Dokumentation der eingenommenen Analgetikamengen.	primär:  Schmerz  sekundär:  körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens
Yan 2014 (orthopädische Einlegesohlen)	RCT 3-armig mono- zentrisch	153	k. A. zum Analgetikakonsum während der Studie	<ul> <li>Schmerz</li> <li>körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 127: In den Bericht eingeschlossene nicht dargestellte Studien des Typs 2a und 2b (Fortsetzung)

Studie Studien- (Vergleich) design		N	Grund für Nicht aus- wertbarkeit der Studie	berichtete patientenrelevante Endpunkte		
Eslamian 2016 (Glukokorti- koidinjektion)	RCT mono- zentrisch	40	Während des Studienverlaufs war den Patienten abgeraten worden, Analgetika einzunehmen. Jedoch war während der Studie die Einnahme von 500 mg Acetaminophen bei Schmerzen erlaubt. Anhand der Publikation kann nicht nachvollzogen werden, wie viele Patienten je Behandlungsgruppe Analgetika eingenommen haben.	Schmerz		
Saber 2011 (Glukokorti- koidinjektion)	RCT 2-armig mono- zentrisch	60	k. A. zum Analgetikakonsum während der Studie	körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens		
Sorrentino 2008 (Glukokorti- koidinjektion)	RCT 2-armig mono- zentrisch	64	k. A. zum Analgetikakonsum während der Studie	Schmerz		
Chow 2007 (ESWT)	RCT 3-armig mono- zentrisch	57	k. A. zum Analgetikakonsum während der Studie	<ul> <li>Schmerz</li> <li>körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens</li> </ul>		
Liang 2007 (ESWT)	RCT 2-armig mono- zentrisch	53	Separate Medikation wurde dokumentiert und in einer Regressionsanalyse berücksichtigt. Es finden sich nur allgemeine Angaben über "medication". Der Anteil der Patienten, die Analgetika einnahmen, kann nicht nachvollzogen werden.	<ul> <li>Schmerz</li> <li>körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens</li> <li>gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> </ul>		
Lohrer 2010 (ESWT)	RCT 2-armig mono- zentrisch	39	k. A. zum Analgetikakonsum während der Studie	körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens		

(Fortsetzung)

Tabelle 127: In den Bericht eingeschlossene nicht dargestellte Studien des Typs 2a und 2b (Fortsetzung)

Studie (Vergleich)	Studien- design	N	Grund für Nicht auswertbarkeit der Studie	berichtete patientenrelevante Endpunkte
Moghtaderi 2013 (ESWT)	RCT 2-armig mono- zentrisch	40	k. A. zum Analgetikakonsum während der Studie	<ul> <li>Schmerz</li> <li>körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens</li> </ul>
Tornese 2007 (ESWT)	RCT 2-armig mono- zentrisch	51	k. A. zum Analgetikakonsum während der Studie	körperlicher Funktionsstatus ein- schließlich Aktivitäten des tägli- chen Lebens
Rompe 2005 (ESWT)	2005 RCT 86 Die Einschlussetzten die B Patienten vor der Studie au Einnahme vor Medikament verzichten.  Während der Studienverla "Notfallanal Die Anzahl of die davon Gemachten, ist sodass die E sicher interp		Die Einschlusskriterien setzten die Bereitschaft der Patienten voraus, während der Studie auf die Einnahme von Medikamenten zu verzichten.  Während des gesamten Studienverlaufs waren "Notfallanalgetika" erlaubt. Die Anzahl der Patienten, die davon Gebrauch machten, ist nicht berichtet, sodass die Ergebnisse nicht sicher interpretiert werden konnten.	<ul> <li>Schmerz</li> <li>körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens</li> <li>unerwünschte Therapiewirkungen</li> </ul>

ESWT: extrakorporale Stoßwellentherapie; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup> Insgesamt wurden 47 Patienten randomisiert, darunter jedoch 24 mit der Indikation Tennisarm, die für diese Nutzenbewertung irrelevant ist und nicht berücksichtigt wurde.

# A9 Suchstrategien

# A9.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

# 1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

• Embase 1974 to 2016 November 08

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [156]– High specificity strategy;
- RCT: Wong [156] Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	plantar fasciitis/
2	fasciitis/
3	heel pain/
4	(heel* adj1 pain*).ti,ab.
5	(plantar* adj1 fasci*).ti,ab.
6	or/1-5
7	extracorporeal shock wave lithotripsy/
8	extracorporeal lithotripsy/
9	shock wave/
10	ultrasound therapy/
11	(shockwave* or (shock* adj1 wave*)).ti,ab.
12	or/7-11
13	(random* or double-blind*).tw.
14	placebo*.mp.
15	or/13-14
16	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
17	15 or 16
18	6 and 12 and 17
19	18 not (exp animal/ not exp humans/)
20	19 not (conference abstract or conference review).pt.
21	remove duplicates from 20
22	21 not medline.cr.

## 2. MEDLINE

# Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations November 07, 2016
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to October Week 4 2016
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update November 07, 2016
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print November 07, 2016

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [156] High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [157] Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Fasciitis, Plantar/
2	Fasciitis/
3	Foot Diseases/
4	2 and 3
5	(heel* adj1 pain*).ti,ab.
6	(plantar* adj1 fasci*).ti,ab.
7	1 or 4 or 5 or 6
8	High-Energy Shock Waves/
9	Lithotripsy/
10	Ultrasonic Therapy/
11	(shockwave* or (shock* adj1 wave*)).ti,ab.
12	or/8-11
13	randomized controlled trial.pt.
14	controlled clinical trial.pt.
15	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
16	drug therapy.fs.
17	or/13-16
18	exp animals/ not humans.sh.
19	17 not 18
20	meta analysis.mp,pt.
21	review.pt.
22	search*.tw.
23	or/20-22

#	Searches
24	19 or 23
25	7 and 12 and 24
26	remove duplicates from 25

#### 3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed as supplied by publisher
- PubMed in process
- PubMed pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search ((plantar*[TIAB] AND fasci*[TIAB]))
#2	Search (heel*[TIAB] AND pain*[TIAB])
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search (shockwave*[TIAB] OR (shock*[TIAB] AND wave*[TIAB]))
#5	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#6	Search (search[tiab] or meta analysis[tiab] or MEDLINE[tiab] or systematic review[tiab])
#7	Search (#5 OR #6)
#8	Search (#3 AND #4 AND #7)
#9	Search (#8 not medline[sb])

# 4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 11 of 12, November 2016
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 10 of 12, October 2016
- Database of Abstracts of Reviews of Effect : Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 4 of 4, October 2016

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Fasciitis, Plantar] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [Fasciitis] explode all trees
#3	MeSH descriptor: [Foot Diseases] explode all trees
#4	#2 and #3

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

ID	Search
#5	#1 or #4
#6	(plantar* near/1 fasci*):ti,ab
#7	(heel* near/1 pain*):ti,ab
#8	#5 or #6 or #7
#9	MeSH descriptor: [High-Energy Shock Waves] this term only
#10	MeSH descriptor: [Lithotripsy] this term only
#11	MeSH descriptor: [Ultrasonic Therapy] this term only
#12	#9 or #10 or #11
#13	(shockwave* or (shock* near/1 wave*)):ti,ab
#14	#12 or #13
#15	#8 and #14 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#16	#8 and #14 in Trials
#17	plantar* near/1 fasci*
#18	heel* near/1 pain*
#19	#5 or #17 or #18
#20	shockwave* or (shock* near/1 wave*)
#21	#12 or #20
#22	#19 and #21 in Other Reviews
#23	#19 and #21 in Technology Assessments

Extrakorporale Stoßwellentherapie beim Fersenschmerz

29.03.2017

# A9.2 Suche in Studienregistern

# 1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

URL: <a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>

Eingabeoberfläche: Basic Search

# Suchstrategie

(shock wave OR shock-wave) AND (plantar OR heel) [ALL-FIELDS]

# 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>

Eingabeoberfläche: Standard Search

# Suchstrategie

shock wave AND plantar OR shock wave AND heel OR shockwave AND plantar OR shockwave AND heel OR shock-wave AND plantar OR shock-wave AND heel

# A10 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

# A10.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des "Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte" mit Stand 11/2013. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

## Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Kunter, Henning	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Skoetz, Nicole	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Köhler, Nicola Maria	ja	nein	ja	nein	nein	nein

Im "Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte" wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, für die Sie 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines "Branchenfonds", der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

\_

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.