



Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode bei Menorrhagie

Berichtsplan

Auftrag: N20-06
Version: 1.0
Stand: 01.03.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode bei Menorrhagie

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.12.2020

Interne Auftragsnummer

N20-06

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: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter: Radiofrequenz-Ablation, Menorrhagie, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Radiofrequency Ablation, Menorrhagia, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	4
4.1.1 Population.....	4
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	4
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	4
4.1.4 Studientypen	4
4.1.5 Studiendauer	4
4.1.6 Publikationssprache.....	5
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	5
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	5
4.2 Informationsbeschaffung	5
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten.....	5
4.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien.....	6
4.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	7
4.3 Informationsbewertung und -synthese	8
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	8
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	8
4.3.3 Metaanalysen.....	9
4.3.4 Sensitivitätsanalysen	10
4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	10
4.3.6 Aussagen zur Beleglage	10
5 Literatur	12
Anhang A – Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken	14
Anhang B – Offenlegung von Beziehungen der Betroffenen	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Eine übermäßig starke Menstruationsblutung gehört zu den häufigsten Menstruationsstörungen [1]. In der Literatur werden die Begrifflichkeiten hierzu nicht immer einheitlich verwendet [2]. Der Begriff Menorrhagie bezeichnet nach der Definition in [3] eine verlängerte (> 7 bis 10 Tage) und verstärkte Menstruation und der Begriff Hypermenorrhö eine verstärkte Menstruation bei normaler Dauer. Als verstärkt gilt ein Blutverlust von > 80 ml [4]. Bei anderen Definitionen steht das subjektive Empfinden im Vordergrund, so auch bei der Definition des Begriffs „heavy menstrual bleeding“ des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE): „Heavy menstrual bleeding (HMB) is defined as excessive menstrual blood loss which interferes with a woman’s physical, social, emotional and/or material quality of life.“ (S. 27 [5]). Im Folgenden wird für (jegliche) übermäßig starke Menstruationsblutung der Begriff Menorrhagie verwendet.

Mögliche Ursachen einer Menorrhagie sind beispielsweise Myome oder Polypen, häufig ist jedoch keine Ursache bekannt [6]. Prostaglandine scheinen eine Rolle bei der Pathogenese der Menorrhagie zu spielen [7]. Auch eine Adenomyosis uteri, eine Form der Endometriose, bei der das Myometrium betroffen ist, geht oft mit einer Menorrhagie (und Dysmenorrhö) einher [8].

Gemäß Leitlinien kommt bei einer Menorrhagie therapeutisch zunächst eine medikamentöse Behandlung in Betracht, insbesondere eine hormonelle Therapie (mittels oraler Kontrazeptiva oder Hormonspirale) oder nicht steroidale Antiphlogistika [5,9].

Bei nicht ausreichender Linderung der Blutungen, wenn Kontraindikationen gegen die verfügbaren medikamentösen Therapien bestehen oder wenn diese abgelehnt werden, kommt ein operativer Eingriff infrage [5,9]. Operative Verfahren eignen sich allerdings nur dann, wenn kein Kinderwunsch (mehr) besteht [10]. Zu den uteruserhaltenden Interventionen gehören verschiedene Verfahren zur Ablation bzw. Resektion des Endometriums. Hierbei werden Verfahren der 1. und 2. Generation unterschieden [11,12], wobei Verfahren der 1. Generation unter hysteroskopischer Kontrolle durchgeführt werden, während die meisten Verfahren der 2. Generation ohne Hysteroskopie erfolgen [11,13]. Als Verfahren der 1. Generation gelten die monopolare oder bipolare Schlingenresektion, die häufig mit der Rollerballablation kombiniert wird, sowie die Laserablation [13]. Zu Verfahren der 2. Generation werden beispielsweise die Hochfrequenzablation, Ablation mit Heißwasserballon, Mikrowellenablation und Hydrothermablation gezählt [13]. Die in Deutschland üblicherweise angewendeten Verfahren sind Hochfrequenzablation, Schlingenresektion / Rollerballablation und Ablation mit Heißwasserballon (auch als Ballonablation bezeichnet). Neben den uteruserhaltenden Therapien steht mit der Hysterektomie ein operatives Verfahren zur Verfügung, das eine definitive Verringerung der Blutungen ermöglicht, jedoch invasiver ist als ablativ Methoden [2]. Eine Hysterektomie kommt auch dann infrage, wenn eine vorangegangene Endometriumablation nicht zu einer zufriedenstellenden Reduktion der Blutung geführt hat. Dabei wird die Adenomyosis uteri als ein Risikofaktor für einen unzureichenden Therapieerfolg der Endometriumablation gesehen [14].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode im Vergleich zu einer Behandlung mit anderen im deutschen Versorgungskontext gebräuchlichen Verfahren zur Resektion bzw. Ablation des Endometriums (Schlingenresektion und / oder Rollerballablation sowie Ballonablation)

bei Patientinnen mit Menorrhagie und Indikation zur Durchführung einer ablativen Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.12.2020 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode bei Menorrhagie beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 12.01.2021 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert. Die Selbstangaben der Betroffenen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Anhang B dargestellt.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und grundsätzlich 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung für dieses Projekt ist auf der Website des IQWiG dargelegt.

4 Methoden

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [15] erstellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen mit Menorrhagie und Indikation zur Durchführung einer ablativen Therapie eingeschlossen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Prüfintervention ist die Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode zur flächigen Applikation des hochfrequenten Stromes.

Als Vergleichsintervention kommen die anderen im deutschen Versorgungskontext gebräuchlichen Verfahren zur Resektion bzw. Ablation des Endometriums infrage: die Schlingenresektion und / oder Rollerballablation sowie die Heißwasserballonablation.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität (z. B. Blutungsstärke, Dysmenorrhö)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse (UEs), insbesondere intra- und postoperative Komplikationen
- Mortalität (z. B. infolge des Eingriffs)

4.1.4 Studientypen

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

Für alle in Abschnitt 4.1.2 genannten Interventionen und alle in 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

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

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 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 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen mit Menorrhagie und Indikation zur Durchführung einer ablativen Therapie (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode zur flächigen Applikation des hochfrequenten Stromes (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Schlingenresektion und / oder Rollerballablation, Heißwasserballonablation (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [16] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [17] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

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

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA database sowie auf den Websites des NICE und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche wurde auf das Publikationsdatum ab Januar 2015

eingeschränkt. Die Suche fand am 09.10.2020 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

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

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

4.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

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

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov

- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- Herstelleranfragen
Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus den Herstellerangaben werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt wird folgender Hersteller:
 - Hologic Deutschland GmbH

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Zulassungsbehörden
 - Food and Drug Administration
- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

4.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

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

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

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

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

- Studienregister
- durch den G-BA übermittelte Dokumente

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

4.3 Informationsbewertung und -synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Da es sich um eine Intervention handelt, die primär auf langfristige Verbesserungen abzielt, wird je Endpunkt vorzugsweise der späteste Messzeitpunkt dargestellt. Für UEs werden zusätzlich Daten zu Zeitpunkten unmittelbar nach der Intervention dargestellt, da neben langfristigen Folgen insbesondere auch die intra- und postoperativen Komplikationen relevant sind.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.3.3 bis 4.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

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

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

4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin sowie der behandelnden Personen

- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

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

4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [18] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [19]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [20] angewendet werden.

4.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Alter
- gynäkologische Begleiterkrankungen, z. B. Myome
- gynäkologische Begleitsymptomatik, insbesondere Dysmenorrhö
- andere gynäkologische Eingriffe in der Vorgeschichte, z. B. Tubenligatur

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein

Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

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

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung werden auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen, die zur Einschränkung des Fazits führen kann. Sollte sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen ergeben, wird auf Grundlage des aktuellen Wissensstandes eine Aussage zum Potenzial getroffen.

5 Literatur

1. Shapley M, Jordan K, Croft PR. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *Br J Gen Pract* 2004; 54(502): 359-363.
2. Fergusson RJ, Bofill Rodriguez M, Lethaby A et al. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 8(8): CD000329. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000329.pub3>.
3. Pschyrembel Online. Webauftritt [online]. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: <https://www.pschyrembel.de/>.
4. Robert Koch Institut. Hysterektomie. *GBE kompakt* 2014; 5(1).
5. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management [online]. 2018 [Zugriff: 18.01.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>.
6. Bhattacharya S, Middleton LJ, Tsourapas A et al. Hysterectomy, endometrial ablation and mirena for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2011; 15(19): iii-xvi, 1-252. <https://dx.doi.org/10.3310/hta15190>.
7. Hagenfeldt K. The role of prostaglandins and allied substances in uterine haemostasis. *Contraception* 1987; 36(1): 23-35. [https://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(87\)90059-x](https://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(87)90059-x).
8. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostik und Therapie der Endometriose [online]. 2020 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0451_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2020-09.pdf.
9. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen: Version 1.2. Berlin: DGGG; 2015.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding (update); B: evidence reviews for management of heavy menstrual bleeding [online]. 2018. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/evidence/b-management-pdf-4782293102>.
11. Beelen P, Reinders IMA, Scheepers WFW et al. Prognostic factors for the failure of endometrial ablation: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2019; 134(6): 1269-1281. <https://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000003556>.
12. Duckitt K. Menorrhagia. *BMJ Clin Evid* 2015; 2015(09): 805.
13. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Grigore M et al. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(1): CD001501. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001501.pub5>.

14. McCausland V, McCausland A. The response of adenomyosis to endometrial ablation/resection. *Hum Reprod Update* 1998; 4(4): 350-359.
<https://dx.doi.org/10.1093/humupd/4.4.350>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0. Köln: IQWiG; 2020.
16. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 1995 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
17. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>
18. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
19. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
20. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6383>.
21. 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.

Anhang A – Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. PubMed

Suchoberfläche: NLM

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [21] – High specificity strategy

#	Searches
#1	Search: menorrhagia OR hypermenorrhoea OR menometrorrhagia OR dysmenorrhoea OR heavy periods OR abnormal periods OR heavy menstrua* OR Heavy menstrual bleed* OR abnormal menstrual bleed* OR heavy menses OR abnormal menses OR dysfunctional uterine bleed* OR abnormal uterine bleed* OR uterine dysfunction* OR heavy bleed* Sort by: Publication Date
#2	Search: ablation Sort by: Publication Date
#3	Search: endometrial ablation OR radiofrequency ablation Sort by: Publication Date
#4	Search: #2 OR #3 Sort by: Publication Date
#5	Search: "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] OR search[tiab] OR MEDLINE[tiab] OR systematic review[tiab] OR "meta-analysis"[pt:noexp] Sort by: Publication Date
#6	Search: #1 AND #4 AND #5 Sort by: Publication Date
#7	Search: (#6 AND 2005:2020[DP])

2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	menorrhagia OR hypermenorrhoea OR menometrorrhagia OR dysmenorrhoea OR heavy periods OR abnormal periods OR heavy menstrua* OR Heavy menstrual bleed* OR abnormal menstrual bleed* OR heavy menses OR abnormal menses OR dysfunctional uterine bleed* OR abnormal uterine bleed* OR uterine dysfunction* OR heavy bleed*
2	endometrial ablation OR radiofrequency ablation OR ablation
3	#2 AND #1
4	#2 AND #1 (2005-2020)

Anhang B – Offenlegung von Beziehungen der Betroffenen

Im Folgenden sind die Beziehungen der eingebundenen Betroffenen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Betroffenen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Offenlegung von Beziehungen der eingebundenen Betroffenen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym	nein						
Anonym	nein						

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

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

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/-r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

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

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

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

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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