



**Myalgische Enzephalomyelitis /
Chronic Fatigue Syndrome
(ME/CFS):
Aktueller Kenntnisstand**

Berichtsplan

Auftrag: N21-01
Version: 1.0
Stand: 23.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS):
Aktueller Kenntnisstand

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

11.02.2021

Interne Auftragsnummer

N21-01

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

Fatigue Syndrome – Chronic, Scoping Review, Evidenzkartierung, Nutzenbewertung, Gesundheitsinformation

Keywords

Fatigue Syndrome – Chronic, Scoping Review, Evidence Map, Benefit Assessment, Health Information

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis | vi |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 2 Fragestellung | 3 |
| 3 Projektverlauf | 4 |
| 4 Methoden | 5 |
| 4.1 Aktueller Wissensstand | 5 |
| 4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Quellen in die Untersuchung..... | 5 |
| 4.1.1.1 Population | 5 |
| 4.1.1.2 Themen | 5 |
| 4.1.1.3 Studientypen | 5 |
| 4.1.1.4 Publikationssprache | 5 |
| 4.1.1.5 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien | 6 |
| 4.1.1.6 Einschluss von Quellen, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen | 6 |
| 4.1.2 Informationsbeschaffung..... | 6 |
| 4.1.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung | 6 |
| 4.1.2.2 Weitere Suchquellen | 7 |
| 4.1.3 Informationsbewertung und -synthese | 7 |
| 4.2 Evidenzkartierung versorgungsrelevanter Therapieoptionen | 8 |
| 4.2.1 Kriterien für den Einschluss von Quellen in die Untersuchung..... | 8 |
| 4.2.1.1 Population | 8 |
| 4.2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention..... | 8 |
| 4.2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte..... | 8 |
| 4.2.1.4 Studientypen | 8 |
| 4.2.1.5 Publikationssprache | 8 |
| 4.2.1.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien | 8 |
| 4.2.1.7 Einschluss von Quellen, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen | 9 |
| 4.2.2 Informationsbeschaffung..... | 9 |
| 4.2.3 Informationsbewertung und -synthese | 9 |
| 4.3 Nutzenbewertung | 10 |
| 4.3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung | 10 |
| 4.3.1.1 Population | 10 |

| | | |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.3.1.2 | Prüf- und Vergleichsintervention..... | 10 |
| 4.3.1.3 | Patientenrelevante Endpunkte..... | 10 |
| 4.3.1.4 | Studientypen | 11 |
| 4.3.1.5 | Studiendauer | 11 |
| 4.3.1.6 | Publikationssprache | 11 |
| 4.3.1.7 | Publikationszeitraum | 11 |
| 4.3.1.8 | Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien | 11 |
| 4.3.1.9 | Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen | 12 |
| 4.3.2 | Informationsbeschaffung..... | 12 |
| 4.3.2.1 | Umfassende Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten | 12 |
| 4.3.2.2 | Umfassende Informationsbeschaffung von Studien | 13 |
| 4.3.3 | Informationsbewertung und -synthese | 14 |
| 4.3.3.1 | Darstellung der Einzelstudien..... | 14 |
| 4.3.3.2 | Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse..... | 14 |
| 4.3.3.3 | Metaanalysen | 15 |
| 4.3.3.4 | Sensitivitätsanalysen..... | 16 |
| 4.3.3.5 | Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 16 |
| 4.3.3.6 | Aussagen zur Beleglage..... | 17 |
| 4.4 | Gesundheitsinformation | 18 |
| 4.4.1 | Beschaffung und Bewertung der Quellen zu Wissensstand und Therapieoptionen..... | 18 |
| 4.4.2 | Ermittlung von Erfahrungen und des Informationsbedarfs..... | 18 |
| 4.4.2.1 | Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für qualitative Studien.... | 18 |
| 4.4.2.2 | Informationsbeschaffung | 19 |
| 4.4.2.2.1 | Fokussierte Informationsbeschaffung von qualitativen Studien..... | 19 |
| 4.4.2.2.2 | Weitere Suchquellen | 19 |
| 4.4.2.3 | Informationsbewertung und -synthese..... | 19 |
| 4.4.3 | Erstellung der Texte | 20 |
| 4.4.4 | Nutzertestungen..... | 20 |
| 5 | Literatur | 21 |
| Anhang A | Offenlegung von Beziehungen der Betroffenen..... | 23 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Quellen zum aktuellen Wissensstand..... | 6 |
| Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Quellen in die Evidenzkartierung | 9 |
| Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss in die Nutzenbewertung .. | 12 |
| Tabelle 4: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit | 17 |
| Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von qualitativen Studien in die Gesundheitsinformation..... | 19 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AHRQ | Agency for Healthcare Research and Quality |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| CASP | Critical Appraisal Skills Programme |
| CFIDS | Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome |
| CFS | Chronic Fatigue Syndrome |
| GI | Gesundheitsinformation |
| HTA | Health Technology Assessment |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ICD | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use |
| ITT | Intention to treat |
| ME | myalgische Enzephalomyelitis |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| PEM | Post-exertional Malaise |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SEID | Systemic Exertion Intolerance Disease |

1 Hintergrund

Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)¹ bezeichnet eine bislang unzureichend verstandene Krankheit mit einer Vielzahl unterschiedlicher Beschwerden, wie u. a. Fatigue (krankhafte Schwäche bzw. Erschöpfung), Schmerzen, kognitive Störungen und erhöhte Infektanfälligkeit [1]. Als Kernsymptom der Erkrankung gilt eine Belastungsintoleranz mit Verschlimmerung der Symptomatik nach körperlichen oder geistigen Aktivitäten (sog. Post-exertional Malaise [PEM]) [2]. Die Symptome können sehr lange bestehen bleiben, beeinträchtigen die Lebensqualität und führen unter Umständen zu Berufsunfähigkeit [3]. Viele Patientinnen und Patienten sind hausgebunden oder bettlägerig und vollständig auf die Pflege durch Familienangehörige angewiesen [4]. Sowohl Erwachsene als auch Kinder und Jugendliche sind von der Erkrankung betroffen, Schätzungen zufolge sind in Deutschland 300 000 bis 400 000 Personen an ME/CFS erkrankt [5].

Klassifiziert wird ME/CFS in der ICD-10 und ICD-11 als Erkrankung des Nervensystems, unter Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern wird sie aber u. a. auch als Autoimmunerkrankung oder als Multisystemerkrankung mit Dysregulation des Nervensystems und des zellulären Energiestoffwechsels diskutiert [2]. Die Erkrankung steht oft in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer Infektion (bspw. mit Herpes-simplex-Viren, Epstein-Barr-Viren, Grippeviren); darüber hinaus werden auch Fälle der Erkrankung nach Traumata oder Operationen angeführt [5]. Aktuell wird auch eine Verbindung zwischen ME/CFS und den möglichen Langzeitfolgen von COVID-19 („Long COVID“) diskutiert [6].

Für Ärztinnen und Ärzte gestaltet sich die Diagnose von ME/CFS schwierig, da die Beschwerden sehr vielschichtig sein können und unterschiedliche diagnostische Kriterien existieren, jedoch keine Biomarker zur eindeutigen Diagnose bekannt sind [7]. Auch gibt es im deutschsprachigen Raum keine eigene medizinische Leitlinie zur Erkrankung; sie wird aktuell in einem Kapitel der S3-Leitlinie „Müdigkeit“ behandelt [8].

Als Therapieoptionen werden u. a. nicht medikamentöse Verfahren (bspw. sogenanntes Pacing zum Einhalten eines individuellen Belastungsniveaus) wie auch pharmakologische Verfahren diskutiert [9]. Eine standardisierte und etablierte Behandlung existiert jedoch nicht [2].

Auch vor diesem Hintergrund hat das Europäische Parlament einen Entschließungsantrag zum Krankheitsbild ME/CFS gefasst und darin die Mitgliedsstaaten u. a. zur verstärkten Unterstützung von Forschungsaktivitäten zur Erkrankung aufgefordert [10]. Im Rahmen der Umsetzung des Beschlusses des Europäischen Parlaments hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Februar 2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zum

¹ In diesem Bericht wird pragmatisch die im deutschen Sprachraum weit verbreitete Bezeichnung „ME/CFS“ verwendet, ohne damit Aussagen über den Charakter der Krankheit oder ihre Leitsymptome treffen zu wollen. Weitere Bezeichnungen für die Erkrankung sind u. a. myalgische Enzephalopathie, Systemic Exertion Intolerance Disease (SEID) und Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome (CFIDS).

Thema ME/CFS fachlich und allgemein verständlich aufzuarbeiten und die Ergebnisse zu veröffentlichen. Im Bericht wird die Aufarbeitung des Kenntnisstands in 4 Teilaspekte gegliedert:

- Erstens wird der aktuelle Wissensstand zum Krankheitsbild ME/CFS systematisch aufgearbeitet. Dies umfasst eine Darstellung von Ergebnissen zu den folgenden Themen:
 - Beschwerden / Symptome (beinhaltet u. a. Beschreibung relevanter Symptome, Schwere und Belastung der Krankheit, Beschreibung des Krankheitsverlaufs, Folgen der Erkrankung etc.)
 - Ätiologie / Ursachen (inklusive Beschreibung der zugrunde liegenden Pathophysiologie)
 - epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte (u. a. Informationen über die Anzahl der Personen, die zur Zielpopulation gehören, einschließlich Informationen über Inzidenz der Zielerkrankung, Versorgungsdichte etc.)
 - Diagnostik (Darstellung aktueller Diagnosekriterien bspw. gemäß der veröffentlichten Leitlinien)
- Zweitens umfasst der Bericht eine Evidenzkartierung (d. h. eine Übersicht über die Datenlage) von versorgungsrelevanten Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit ME/CFS hinsichtlich ausgewählter patientenrelevanter Endpunkte.
- Drittens erfolgt auf Basis der Evidenzkartierung zusätzlich die Nutzenbewertung für 2 spezifische Therapieverfahren für Patientinnen und Patienten mit ME/CFS hinsichtlich ausgewählter patientenrelevanter Endpunkte.
- Viertens wird eine Gesundheitsinformation erstellt, welche das relevante Wissen in verständlicher Weise vermittelt. Die Gesundheitsinformation wird in Nutzertestungen geprüft und wird sowohl im Bericht als auch auf der Webseite www.gesundheitsinformation.de veröffentlicht.

2 Fragestellung

Die Ziele des vorliegenden Projekts sind:

- die systematische Aufarbeitung des aktuellen Wissensstandes zum Krankheitsbild ME/CFS,
- eine Evidenzkartierung versorgungsrelevanter Therapieoptionen,
- auf Basis der Evidenzkartierung sich ergebende Nutzenbewertungen zu 2 spezifischen Therapieverfahren sowie
- die Erstellung einer Gesundheitsinformation, welche das relevante Wissen in allgemein verständlicher Weise vermittelt.

3 Projektverlauf

Das BMG hat am 11.02.2021 das IQWiG beauftragt, den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zum Thema ME/CFS fachlich und allgemein verständlich aufzuarbeiten.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige mit beratender Funktion sowie externe Dienstleister für die Durchführung von Nutzertestungen eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 12.05.2021 Betroffene konsultiert, um das Erleben der Erkrankung, die Alltagsbewältigung, Probleme, Herausforderungen, Behandlungserfahrungen und Informationsbedürfnisse zu diskutieren. Die Selbstangaben der Betroffenen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Anhang A dargestellt.

Der vorliegende Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Kommt es durch die Anhörung zu einer Änderung der Berichtsmethodik, wird ein überarbeiteter Berichtsplan erstellt und veröffentlicht. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan wird auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Aufarbeitung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands 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 das BMG übermittelt und grundsätzlich 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht. Zudem wird die Gesundheitsinformation auf der Webseite www.gesundheitsinformation.de veröffentlicht.

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

4 Methoden

Der Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [11] erstellt.

4.1 Aktueller Wissensstand

4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Quellen in die Untersuchung

4.1.1.1 Population

In den aktuellen Wissensstand werden Quellen aufgenommen, die Ergebnisse zu der Zielpopulation Patientinnen und Patienten mit ME/CFS berichten. Um vom Bestehen dieser Erkrankung ausgehen zu können, muss eine nachvollziehbare Diagnosestellung (bspw. im Sinne der Kanadischen Konsenskriterien [12]) berichtet worden sein oder es müssen andere Angaben gemacht werden, die darauf schließen lassen, dass eine als ME/CFS zu klassifizierende Erkrankung vorliegt.

4.1.1.2 Themen

Für den Einschluss von Quellen zum aktuellen Wissensstand ist es notwendig, dass diese Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Themen berichten:

- Beschwerden / Symptome
- Ätiologie / Ursachen
- epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte
- Diagnostik

Die Methodik der Aufarbeitung der Evidenz zu Therapieoptionen wird in den Abschnitten 4.2 und 4.3 thematisiert.

4.1.1.3 Studientypen

Als maßgebliche Basis für die systematische Aufarbeitung des aktuellen Wissensstandes werden systematische Übersichten von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und von Studien zur diagnostischen Güte, evidenzbasierte Leitlinien, Health-Technology-Assessment(HTA)-Berichte und Overviews of Reviews eingeschlossen (siehe Abschnitt 9.2 der Allgemeinen Methoden 6.0 [11]).

In begründeten Einzelfällen werden, falls notwendig, auch weitere Dokumente wie Primärstudien oder systematische Übersichten von Beobachtungsstudien eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

4.1.1.4 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.1.5 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien

Zusammengefasst ergeben sich folgende Einschlusskriterien:

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Quellen zum aktuellen Wissensstand

| Einschlusskriterien | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E1a | Patientinnen und Patienten mit ME/CFS (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1) |
| E2a | Ergebnisse berichtet zu mindestens einem der folgenden Themen (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2): <ul style="list-style-type: none">▪ Beschwerden / Symptome▪ Ätiologie / Ursachen▪ epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte▪ Diagnostik |
| E3a | Studientyp: systematische Übersichten, evidenzbasierte Leitlinien, HTA-Berichte und Overviews of Reviews (siehe auch Abschnitt 4.1.1.3) |
| E4a | Publikationssprache: Deutsch oder Englisch |
| E5a | Vollpublikation verfügbar |
| CFS: Chronic Fatigue Syndrome; HTA: Health Technology Assessment; ME: myalgische Enzephalomyelitis | |

4.1.1.6 Einschluss von Quellen, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1a (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1a bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die das Einschlusskriterium erfüllen.

4.1.2 Informationsbeschaffung

4.1.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach systematischen Übersichten, HTA-Berichten und Overviews of Reviews in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), Embase, PsycInfo und HTA Database durchgeführt. Diese Recherche stellt die gemeinsame Informationsbeschaffung für den aktuellen Wissensstand, die Evidenzkartierung und die Gesundheitsinformation dar.

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.

4.1.2.2 Weitere Suchquellen

Des Weiteren erfolgt eine orientierende Suche nach evidenzbasierten Leitlinien in der Trip Database, auf den Websites der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF online) und des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sowie nach systematischen Übersichten, HTA-Berichten und Overviews of Reviews auf den Websites des NICE und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Informationen, die nicht in den durch die umfassende Informationsbeschaffung identifizierten Quellen enthalten sind, zum Beispiel epidemiologische Daten aus Deutschland, werden durch eine gezielte Suche identifiziert. Hierfür können u. a. Ergebnisse aus Primärstudien oder Daten und Statistiken zur gesundheitlichen Versorgung von geeigneten Websites betrachtet werden. Derartige Quellen werden also nicht regelhaft eingeschlossen, sondern deren Einschluss in den Bericht wird im Einzelfall begründet.

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt jeweils eine Anhörung, in der auf weitere Informationsquellen hingewiesen werden kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Aufarbeitung des aktuellen Wissensstandes berücksichtigt.

Die Auswahl der Quellen wird durch 1 Person vorgenommen, die Qualitätssicherung des Ergebnisses durch eine 2. Person.

4.1.3 Informationsbewertung und -synthese

Jede eingeschlossene Quelle wird einer Qualitätsbewertung entsprechend des Studientyps unterzogen. Bspw. bei systematischen Übersichten, HTA-Berichten, Overviews of Reviews und evidenzbasierten Leitlinien erfolgt diese mittels ausgewählter Items des Oxman-und-Guyatt-Index, bewertet werden u. a. die Qualität der Informationsbeschaffung und der Studienelektion.

Die Qualitätsbewertung wird durch 1 Person, in unklaren Fällen zusätzlich durch eine 2. Person vorgenommen. Eine Konsensbildung zwischen den beiden entscheidet über die Qualitätsbewertung. Eine eigene Qualitätsbewertung der in den herangezogenen Quellen eingeschlossenen Studien erfolgt nicht.

Für den Fall, dass die Evidenz zu einem Thema für eine vollumfängliche Darstellung zu umfangreich ist oder es zu einem Thema mehrere inhaltlich redundante Quellen gibt, werden die heranzuziehenden Quellen vorrangig nach Aktualität (Publikationsdatum) bzw. nach Qualität ausgewählt.

Sofern zu den Themen keine ausreichende Ergebnisdarstellung in den herangezogenen Quellen vorliegt, werden die Studien, die diesen Quellen zugrunde liegen, ergänzend herangezogen. Derartige Studien werden also nicht regelhaft eingeschlossen, sondern deren Einschluss in den Bericht wird im Einzelfall begründet.

Die Charakteristika der herangezogenen Quellen sowie die relevanten Ergebnisse zu den Themen werden in Tabellen bzw. in Textform extrahiert. Im Bericht werden die Ergebnisse in Form einer deskriptiven Zusammenfassung fachlich aufgearbeitet.

4.2 Evidenzkartierung versorgungsrelevanter Therapieoptionen

4.2.1 Kriterien für den Einschluss von Quellen in die Untersuchung

4.2.1.1 Population

In die Evidenzkartierung werden Quellen aufgenommen, die Ergebnisse zu der Zielpopulation Patientinnen und Patienten mit ME/CFS berichten. Es gelten die unter Abschnitt 4.1.1.1 beschriebenen Kriterien.

4.2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Für den Einschluss von Quellen zur Evidenzkartierung ist es notwendig, dass diese Ergebnisse zur Untersuchung von Therapieoptionen für eine ME/CFS-Erkrankung berichten. Hierunter werden medikamentöse sowie nicht medikamentöse Therapien verstanden, welche symptomorientiert wie auch kurativ Anwendung finden. Ausgenommen sind medikamentöse Therapien ohne gültigen Zulassungsstatus in Deutschland.

4.2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

In der Evidenzkartierung werden ausgewählte patientenrelevante Endpunkte aus folgenden Kategorien betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität (bspw. Schmerzen, Fatigue, kognitive Leistungsfähigkeit)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse

4.2.1.4 Studientypen

In die Evidenzkartierung werden systematische Übersichten von RCTs, evidenzbasierte Leitlinien und HTA-Berichte eingeschlossen.

In begründeten Einzelfällen werden, falls notwendig, auch Primärstudien (RCTs) eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.2.3).

4.2.1.5 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.2.1.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien

Zusammengefasst ergeben sich folgende Einschlusskriterien:

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Quellen in die Evidenzkartierung

| Einschlusskriterien | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E1b | Patientinnen und Patienten mit ME/CFS (siehe auch Abschnitt 4.2.1.1) |
| E2b | Ergebnisse berichtet zur Untersuchung von Therapieoptionen (siehe auch Abschnitt 4.2.1.2) |
| E3b | Studientyp: systematische Übersichten von RCTs, evidenzbasierte Leitlinien und HTA-Berichte (siehe auch Abschnitt 4.2.1.4) |
| E4b | Publikationssprache: Deutsch oder Englisch |
| E5b | Vollpublikation verfügbar |
| E6b | patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.2.1.3 formuliert |
| CFS: Chronic Fatigue Syndrome; HTA: Health Technology Assessment; ME: myalgische Enzephalomyelitis; RCT: Randomized controlled Trial | |

4.2.1.7 Einschluss von Quellen, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1b (Population) und E2b (Prüf- und Vergleichsintervention) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1b und E2b bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.2.2 Informationsbeschaffung

Es erfolgt eine gemeinsame Informationsbeschaffung und Selektion der Quellen für die Evidenzkartierung, den aktuellen Wissensstand und die Gesundheitsinformation (siehe Abschnitt 4.1.2).

4.2.3 Informationsbewertung und -synthese

Die eingeschlossenen Quellen werden, wie in Abschnitt 4.1.3 beschrieben, einer Qualitätsbewertung unterzogen.

Für den Fall, dass die Evidenz für eine vollumfängliche Darstellung zu umfangreich ist oder es mehrere inhaltlich redundante Quellen gibt, werden die heranzuziehenden Quellen vorrangig nach Versorgungsrelevanz ausgewählt. Unter Versorgungsrelevanz wird die Bedeutung von Therapieoptionen in der Gesundheitsversorgung in Deutschland verstanden. Weitere Kriterien zur Auswahl der heranzuziehenden Quellen sind Aktualität (Publikationsdatum) bzw. Qualität.

Sofern zu den ausgewählten Endpunkten keine ausreichende Ergebnisdarstellung in den herangezogenen Quellen vorliegt, werden die RCTs, die diesen Quellen zugrunde liegen, ergänzend herangezogen. Derartige Studien werden also nicht regelhaft eingeschlossen, sondern deren Einschluss in den Bericht wird im Einzelfall begründet. Sofern diese Studien herangezogen werden, beschränkt sich die Qualitätsbewertung auf die Prüfung der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung.

Die Charakteristika der herangezogenen Quellen sowie die relevanten Ergebnisse zu ausgewählten patientenrelevanten Endpunkten werden in Tabellen bzw. in Textform extrahiert. Die Ergebnisse werden im Bericht deskriptiv zusammengefasst.

Da es sich bei der vorliegenden Fragestellung um eine Evidenzkartierung handelt, werden keine Aussagen zum Nutzen und Schaden getroffen. Jedoch wird – falls sich Evidenz in ausreichender Qualität abzeichnet – eine Auswahl von 2 Therapieverfahren getroffen, für die Nutzenbewertungen durchgeführt werden (siehe nachfolgenden Abschnitt).

4.3 Nutzenbewertung

4.3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.3.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit ME/CFS aufgenommen. Es gelten die unter Abschnitt 4.1.1.1 beschriebenen Kriterien.

4.3.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Es werden 2 ausgewählte Therapieverfahren als Prüfinterventionen betrachtet, bei denen sich in der Evidenzkartierung zeigt, dass deren Nutzenbewertung sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 4.2.3). Die Wahl der Vergleichsbehandlung ergibt sich aus den Ergebnissen der Evidenzkartierung und wird dementsprechend erst im Laufe der Erstellung des Vorberichts begründet festgelegt.

Für weitere Ausführungen hinsichtlich Prüf- und Vergleichsintervention siehe Abschnitt 4.2.1.2.

4.3.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

In den Nutzenbewertungen werden ausgewählte patientenrelevante Endpunkte aus folgenden Kategorien betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität (bspw. Schmerzen, Fatigue, kognitive Leistungsfähigkeit)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse

Die Auswahl der im Bericht darzustellenden Endpunkte ergibt sich aus den Ergebnissen der Evidenzkartierung und wird dementsprechend erst im Laufe der Erstellung des Vorberichts begründet festgelegt.

4.3.1.4 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 Interventionen, die im Rahmen der Evidenzkartierung betrachtet werden, und alle in Abschnitt 4.3.1.3 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.

4.3.1.5 Studiendauer

Eine Einschränkung auf Studien mit einer bestimmten Studiendauer kann sich aus den Ergebnissen der Evidenzkartierung ergeben und wird dementsprechend erst im Laufe der Erstellung des Vorberichts festgelegt.

4.3.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.3.1.7 Publikationszeitraum

Eine Einschränkung auf Studien ab einem bestimmten Publikationsdatum kann sich aus den Ergebnissen der Evidenzkartierung ergeben und wird dementsprechend erst im Laufe der Erstellung des Vorberichts festgelegt.

4.3.1.8 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien

Zusammengefasst ergeben sich folgende Einschlusskriterien:

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss in die Nutzenbewertung

| Einschlusskriterien | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E1c | Patientinnen und Patienten mit ME/CFS (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1) |
| E2c | Prüfintervention: Therapieverfahren, ausgewählt auf Basis der Evidenzkartierung (siehe Abschnitt 4.3.1.2) |
| E3c | Vergleichsintervention: Kontrolle, ausgewählt auf Basis der Evidenzkartierung (siehe Abschnitt 4.3.1.2) |
| E4c | Ausgewählte patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.3.1.3 formuliert aus den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ unerwünschte Ereignisse |
| E5c | Studientyp: RCTs |
| E6c | Studiendauer, festgelegt auf Basis der Evidenzkartierung |
| E7c | Publikationssprache: Deutsch oder Englisch |
| E8c | Publikationszeitraum, festgelegt auf Basis der Evidenzkartierung |
| E9c | Vollpublikation verfügbar ^a |
| <p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [13] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [14] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CFS: Chronic Fatigue Syndrome; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ME: myalgische Enzephalomyelitis; RCT: Randomized controlled Trial</p> | |

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

Für die Einschlusskriterien E1c (Population), E2c (Prüfintervention bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3c (Vergleichsintervention bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen diese Einschlusskriterien E1c, E2c und E3c bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.3.2 Informationsbeschaffung

4.3.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Auf Basis der umfassenden Informationsbeschaffung für die Evidenzkartierung (siehe Abschnitt 4.2.2) wird geprüft, ob für die als Prüfinterventionen ausgewählten Therapieverfahren jeweils mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung jeweils als Grundlage für die Bewertungen verwendet werden kann. Dafür erfolgt jeweils eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens 1 diesbezüglich hochwertige und aktuelle

systematische 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 aus den systematischen Übersichten übernommen.

4.3.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten zu den ausgewählten Therapieverfahren durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens 1 systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.3.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der systematischen Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der systematischen Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Folgende primäre Informationsquellen sowie Suchtechniken werden berücksichtigt:

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - ggf. PsycInfo
 - 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
 - ggf. European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörungen zu Berichtsplan und Vorbericht

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 Abschnitt 4.3.1) 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.

Die Rechercheergebnisse aus den Studienregistern werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet.

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.

4.3.3 Informationsbewertung und -synthese

4.3.3.1 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.

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 4.3.3.3 bis 4.3.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

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

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

4.3.3.2 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 oder des Patienten 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.

4.3.3.3 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 [15] 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 [16]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, so wird wie folgt verfahren: Da das bevorzugte Verfahren von Knapp und Hartung im Fall von sehr wenigen (< 5) Studien extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefern kann, wird die Schätzung nach diesem Verfahren im Fall von 2 Studien im Regelfall nicht dargestellt. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall des Knapp-Hartung-Verfahrens schmaler ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Ist dies der Fall, wird die Schätzung von Knapp und Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens von Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) zu breit ist, z. B. wenn die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies nicht der Fall, wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht herangezogen (regelmäßig im Fall von 2 Studien bzw. bei zu breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird geprüft, ob das Verfahren von DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden

die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian und Laird nicht statistisch signifikant, wird auf die qualitative Zusammenfassung verzichtet, da in diesem Fall auch ein korrektes Verfahren keinen statistisch signifikanten Effekt ergeben kann.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.3.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [17] angewendet werden.

4.3.3.4 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 eingestuftes Ergebnis 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 4.3.3.6).

4.3.3.5 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:

- Geschlecht
- Alter
- Schweregrad der Erkrankung

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.3.6).

4.3.3.6 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 4 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 4: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

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

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen, die zur Einschränkung des Fazits führen kann.

4.4 Gesundheitsinformation

Die Erstellung der Gesundheitsinformation folgt den Methoden und Prozessen des IQWiG zur Erstellung von Gesundheitsinformationen (siehe Kapitel 7 der Allgemeinen Methoden 6.0 [11]).

Die Erarbeitung der Gesundheitsinformation erfolgt schrittweise:

- Beschaffung und Bewertung der Quellen zu Wissensstand und Therapieoptionen,
- Ermittlung von Erfahrungen und des Informationsbedarfs,
- Erstellung der Texte der Gesundheitsinformation und
- Nutzertestung der Gesundheitsinformation.

4.4.1 Beschaffung und Bewertung der Quellen zu Wissensstand und Therapieoptionen

Für die Gesundheitsinformation wird die Informationsbeschaffung und -bewertung für den aktuellen Wissensstand, die Evidenzkartierung und die Nutzenbewertung wie in den Abschnitten 4.1, 4.2 und 4.3 beschrieben herangezogen.

4.4.2 Ermittlung von Erfahrungen und des Informationsbedarfs

Zusätzlich zu dem Betroffenengespräch wird eine fokussierte systematische Recherche nach qualitativen Studien durchgeführt. Ziel dieser Suche ist es herauszufinden, welche potenziellen Fragen zu diesem Themengebiet bestehen.

Insbesondere sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Erfahrungen werden mit ME/CFS gemacht und welche Herausforderungen gehen mit ME/CFS einher?
- Welche Informationen werden gewünscht und welche potenziellen Fragen gibt es rund um ME/CFS?

Die eingeschlossenen qualitativen Studien sollen Erwartungen, subjektive Erfahrungen und individuelles Handeln bezüglich ME/CFS beschreiben.

4.4.2.1 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für qualitative Studien

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

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

| Einschlusskriterien | |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E1d | Zielpopulation: Patientinnen und Patienten mit ME/CFS (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1) sowie deren Angehörige |
| E2d | Zum Themengebiet: ME/CFS |
| E3d | Studientyp: <ul style="list-style-type: none">▪ qualitative Studie▪ Mixed-Methods-Studie |
| E4d | Übertragbarkeit: Stichprobe stammt aus vergleichbarem Kulturkreis |
| E5d | Publikationssprache: Deutsch oder Englisch |
| E6d | Vollpublikation verfügbar |
| E7d | nachvollziehbar beschriebene Studie nach den festgelegten Qualitätskriterien (siehe auch Abschnitt 4.4.2.3) |
| E8d | Publikationszeitpunkt: 2011 oder später |
| CFS: Chronic Fatigue Syndrome; ME: myalgische Enzephalomyelitis | |

4.4.2.2 Informationsbeschaffung

4.4.2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von qualitativen Studien

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

- MEDLINE
- PsycInfo
- CINAHL

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

4.4.2.2.2 Weitere Suchquellen

Zur Identifizierung weiterer publizierter und nicht publizierter Studien bzw. Publikationen zu Studien werden folgende Suchquellen herangezogen:

- Suchmaschinen wie Google und Google Scholar und
- Anhörungen zu Berichtsplan und Vorbericht.

Die Selektion wird wie in Abschnitt 4.4.2.2.1 beschrieben durchgeführt.

4.4.2.3 Informationsbewertung und -synthese

Die im Volltextscreening als relevant eingestuften qualitativen Studien werden zunächst durch 1 Person anhand folgender Aspekte (angelehnt an die Checkliste des Critical Appraisal Skills

Programme [CASP] [18]) hinsichtlich ihrer Qualität bewertet. In unklaren Fällen erfolgt eine Begutachtung durch eine 2. Person:

- Sind die Forschungsfrage und / oder Ziele der Studie beschrieben?
- Ist die Stichprobenziehung (Samplingstrategie) beschrieben?
- Ist die Stichprobe (das Sample) beschrieben und für die Fragestellung geeignet?
- Sind die Methoden der Datenerhebung beschrieben und für das Thema geeignet?
- Sind die Methoden der Datenauswertung beschrieben und geeignet?
- Waren mindestens 2 Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftler an der Auswertung der Daten beteiligt?
- Ist der Prozess der Datenanalyse transparent und nachvollziehbar beschrieben?
- Sind die Ergebnisse der Studie klar ausgewiesen?

Die Ergebnisse der Bewertung werden bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt.

Die in den Studien berichteten Ergebnisse werden deskriptiv zusammengefasst und potenzielle Informationsbedürfnisse zu ME/CFS identifiziert.

4.4.3 Erstellung der Texte

Die Texte der Gesundheitsinformation werden auf Basis der herangezogenen Quellen (siehe auch Abschnitt 4.4.1) sowie des identifizierten Informationsbedarfs (siehe auch Abschnitt 4.4.2) erstellt. Des Weiteren werden bei der Texterstellung folgende Anforderungen berücksichtigt: ein systematischer Entwicklungsprozess, ein allgemein verständlicher Sprachstil und die Darstellung der Ergebnisse in möglichst unverzerrter und verständlicher Form.

4.4.4 Nutzertestungen

Vor Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine qualitative Nutzertestung der Gesundheitsinformation durch einen externen Dienstleister. Dazu werden Fokusgruppen bzw. Einzelinterviews mit Betroffenen sowie Expertinnen und Experten durchgeführt. Die Kriterien für die Fokusgruppen und die Fragen werden in Zusammenarbeit mit dem externen Dienstleister erarbeitet. Ziel ist es, die Akzeptanz, Verständlichkeit und Vollständigkeit der Gesundheitsinformation zu überprüfen, sodass konkrete Verbesserungsvorschläge abgeleitet werden können. Vor Veröffentlichung des Abschlussberichts erfolgt gegebenenfalls eine weitere qualitative Nutzertestung.

Auf Basis der Ergebnisse der Nutzertestungen wird die Gesundheitsinformation überarbeitet.

5 Literatur

1. Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. Lancet 2006; 367(9507): 346-355. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68073-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68073-2).
2. Scheibenbogen C, Wittke K, Hanitsch L et al. Chronisches Fatigue-Syndrom / CFS; Praktische Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. Ärzteblatt Sachsen 2019; 9: 26-30.
3. Falk Hvidberg M, Brinth LS, Olesen AV et al. The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). PLoS One 2015; 10(7): e0132421. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0132421>.
4. Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness [online]. 2015 [Zugriff: 07.06.2021]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/nap19012/pdf/>.
5. Grabowski P, Scheibenbogen C. 464e Chronisches Fatigue-Syndrom [online]. 2016 [Zugriff: 07.06.2021]. URL: <https://eref.thieme.de/cockpits/clHarrison0004/0/coHarrison0004/4-124>.
6. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. Medicina (Kaunas) 2021; 57(5). <https://dx.doi.org/10.3390/medicina57050418>.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management; Clinical guideline [online]. 2007 [Zugriff: 07.06.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg53/resources/chronic-fatigue-syndromemyalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathy-diagnosis-and-management-pdf-975505810885>.
8. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Müdigkeit; S3-Leitlinie [online]. 2017 [Zugriff: 31.05.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-0021_S3_Muedigkeit_2018-06.pdf.
9. Smith ME, Haney E, McDonagh M et al. Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. Ann Intern Med 2015; 162(12): 841-850. <https://dx.doi.org/10.7326/m15-0114>.
10. Europäisches Parlament. Entschließung des Europäischen Parlaments vom 18. Juni 2020 zu zusätzlichen Finanzmitteln für die biomedizinische Forschung zu der Krankheit Myalgische Enzephalomyelitis (2020/2580(RSP)) [online]. 2020 [Zugriff: 07.05.2021]. URL: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0140_DE.html.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.

12. Jason LA, Evans M, Porter N et al. The Development of a Revised Canadian Myalgic Encephalomyelitis Chronic Fatigue Syndrome Case Definition. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 2010; 6(2): 120-135.
<https://dx.doi.org/10.3844/ajbbsp.2010.120.135>.
13. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 25.11.2020]. URL:
https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
14. 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>.
15. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
16. 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.
17. 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>.
18. Critical Appraisal Skills Programme. 10 questions to help you make sense of qualitative research [online]. 2013 [Zugriff: 20.11.2019]. URL:
http://media.wix.com/ugd/dded87_29c5b002d99342f788c6ac670e49f274.pdf.

Anhang A 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 | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Anonym | nein |
| Anonym | nein | nein | nein | nein | nein | nein | ja |
| Anonym | nein |
| Anonym | nein |
| Anonym | nein | nein | nein | nein | nein | nein | ja |
| Anonym | nein | nein | nein | nein | nein | nein | ja |

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?