

Penile Traktionstherapie bei Induratio penis plastica

ABSCHLUSSBERICHT

Projekt: N22-01

Version: 1.0

Stand: 26.09.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1638

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Penile Traktionstherapie bei Induratio penis plastica

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.11.2022

Interne Projektnummer

N22-01

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

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben des externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A8 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externer Sachverständiger

- Jann-Frederik Cremers, Universitätsklinikum Münster, Münster

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichterstellung wurde 1 Betroffener konsultiert.

Ziel des Betroffenenengesprächs war es, Informationen zu folgenden Themenbereichen zu erhalten: Auswirkungen der Erkrankung auf Leben und Alltag und der eigene Umgang damit, Wünsche an die Behandlung einschließlich Therapieziele sowie Erfahrungen und Sorgen in Bezug auf Behandlungen.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem persönlichen Austausch. Der Betroffene war nicht in die eigentliche Berichterstellung eingebunden.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Simone Ohlwein
- Roland Bächter
- Wolfram Groß
- Simone Heß
- Corinna Kiefer
- Julia Kreis
- Claudia-Martina Messow
- Stefan Sauerland

Schlagwörter

Penisinduration, Extension, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Penile Induration, Traction, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit peniler Traktionstherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit anderen in Deutschland verfügbaren Therapien oder keiner Behandlung

bei Personen mit Induratio penis plastica hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Für die Beantwortung der Fragestellung wurden 2 randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen. Beide Studien bezogen sich auf den Vergleich penile Traktionstherapie gegenüber keiner Behandlung.

Zum Endpunkt Penisdeformation zeigten die Daten, dass die Traktionstherapie kurzfristig, d. h. unmittelbar im Anschluss an die 3-monatige Behandlung, die durch die Erkrankung verursachte Krümmung des Penis stärker reduzierte als keine Behandlung. Allerdings lagen keine verwertbaren Daten dazu vor, ob dieser Effekt auch längerfristig anhält, und es wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet.

Zu den Endpunkten Schmerzen, sexuelle Funktion und Belastung durch Symptome zeigten sich keine Vorteile, sodass kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Traktionstherapie im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet wurde.

Zu den Endpunkten psychische Beeinträchtigung und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor.

Zum Endpunkt Nebenwirkungen wurde auf Basis der vorliegenden Daten kein Anhaltspunkt für einen Schaden der Traktionstherapie im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet.

Zusammenfassend wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Traktionstherapie im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse zur Reduktion der Peniskrümmung zum Ende der 3-monatigen Therapiephase lässt sich für die Traktionstherapie bei der IPP ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zu keiner Behandlung ableiten. Da keine laufenden Studien identifiziert wurden, die für einen Nutznachweis grundsätzlich geeignet wären, wurden Eckpunkte für eine mögliche Erprobungsstudie skizziert.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis.....	x
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Methoden.....	5
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	7
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	7
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	8
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	11
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	12
4.5.1 Ergebnisse zum Endpunkt Penisdeformation	12
4.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzen.....	13
4.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt sexuelle Funktion	13
4.5.4 Ergebnisse zum Endpunkt Belastung durch Symptome.....	14
4.5.5 Ergebnisse zum Endpunkt psychische Beeinträchtigung	14
4.5.6 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	14
4.5.7 Ergebnisse zum Endpunkt Nebenwirkungen.....	14
4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	15
4.7 Eckpunkte einer Erprobungsstudie	17
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	22
5.1 Mängel der Studie Moncada 2019	22
5.2 Langfristige Effekte der Traktionstherapie	22
5.3 Patientenrelevanz in Bezug auf den Endpunkt Peniskrümmung	22
5.4 Patientenrelevanz in Bezug auf den Endpunkt Penisverkürzung operationalisiert als gestreckte Penislänge.....	24
5.5 Eingeschränkte Änderungssensitivität hinsichtlich des Endpunkts Schmerzen ..	24
5.6 Eingeschränkte Änderungssensitivität hinsichtlich des Endpunkts erektile Funktion	25
5.7 Vergleichbarkeit der in den Studien eingeschlossenen Traktionsgeräte	25

5.8	Erkrankungsdauer der in den Studien eingeschlossenen Patienten	26
5.9	Angemessenheit der Vergleichsintervention	27
6	Fazit.....	28
	Details des Berichts.....	29
A1	Projektverlauf.....	29
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	29
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	30
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....	31
A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	31
A2.1.1	Population.....	31
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	31
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	31
A2.1.4	Studientypen	31
A2.1.5	Studiendauer	32
A2.1.6	Publikationssprache.....	32
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	32
A2.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	32
A2.2	Informationsbeschaffung	33
A2.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	33
A2.2.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	33
A2.2.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	35
A2.2.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	35
A2.3	Informationsbewertung und -synthese.....	36
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	36
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	36
A2.3.3	Metaanalysen	37
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen	38
A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	38
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage	39
A3	Details der Ergebnisse	41
A3.1	Informationsbeschaffung	41
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	41
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	41
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	41

A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	41
A3.1.2.1.2	Studienregister	42
A3.1.2.1.3	Herstellieranfragen	43
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	43
A3.1.2.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	43
A3.1.2.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	43
A3.1.2.2.3	Anhörung.....	43
A3.1.2.2.4	Autorenanfragen	44
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	44
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	44
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	45
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	45
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials.....	49
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	50
A3.3.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....	50
A3.3.2	Endpunkt Penisdeformation.....	51
A3.3.3	Endpunkt Schmerzen.....	52
A3.3.4	Endpunkt sexuelle Funktion	53
A3.3.5	Endpunkt Belastung durch Symptome.....	54
A3.3.6	Endpunkt Nebenwirkungen.....	55
A3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	56
A3.5	Ergänzender Endpunkt.....	56
A4	Kommentare.....	57
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....	57
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	58
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens.....	59
A4.3.1	Limitationen des PDQ als Erhebungsinstrument.....	59
A4.4	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	60
A5	Literatur.....	63
A6	Studienlisten.....	68
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	68
A7	Suchstrategien	69
A7.1	Bibliografische Datenbanken.....	69
A7.2	Studienregister	71
A8	Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	72

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	11
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	16
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	32
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	40
Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	42
Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen	44
Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung.....	44
Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	45
Tabelle 9: Charakterisierung der Traktionstherapie in den eingeschlossenen Studien	46
Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien.....	47
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie zu Studien- / Therapieabbruch.....	48
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	50
Tabelle 13: Ergebnisse zur Peniskrümmung (in Winkelgrad).....	51
Tabelle 14: Ergebnisse zu Schmerzen	52
Tabelle 15: Ergebnisse zur erektilen Funktion	53
Tabelle 16: Ergebnisse zu Problemen beim Geschlechtsverkehr	53
Tabelle 17: Ergebnisse zur Belastung durch Symptome	54
Tabelle 18: Ergebnisse zu Nebenwirkungen	55
Tabelle 19: Ergebnisse zur Penislänge (gestreckt in cm)	56
Tabelle 20: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht.....	61

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion	42

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
CCH	Collagenase clostridium histolyticum
EAU	European Association of Urology
ED	Erektile Dysfunktion
ESSM	European Society for Sexual Medicine
GAPD	Global Assessment of Peyronie's Disease
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IIEF	International Index of Erectile Function
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPP	Induratio penis plastica
ITT	Intention to treat
MWD	Mittelwertdifferenz
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PDQ	Peyronie's Disease Questionnaire
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SÜ	systematische Übersicht
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Die Induratio penis plastica (IPP) bzw. Peyronie-Krankheit ist eine gutartige, erworbene Erkrankung der Tunica albuginea (der Bindegewebsschicht, die den Penisschwellkörper umgibt). Es kommt zu Plaquebildung, die dazu führt, dass das Gewebe an Elastizität verliert und sich der Penis vor allem im erigierten Zustand verformt und sich typischerweise verkrümmt. Plaques setzen sich überwiegend aus kollagenhaltigem Bindegewebe zusammen und können verkalken. Die Erkrankungsursache ist nicht genau bekannt. Als Hauptursache werden wiederholte Mikrotraumen vermutet, die zum Beispiel beim Geschlechtsverkehr auftreten können und über Entzündungsprozesse zu einer lokal überschießenden Narbenbildung führen [1]. Eine genetische Prädisposition erscheint hier in der Pathogenese zunehmend wahrscheinlich, wenngleich diese Erkenntnisse noch keine diagnostische oder prognostische Anwendung haben und auch bei der Auswahl von Therapieoptionen derzeit keine Rolle spielen [2].

Die Erkrankung verläuft in 2 Phasen, die folgendermaßen abgegrenzt werden [1,3-5]:

- In der **akuten Phase** (entzündliche, aktive Phase) treten häufig Schmerzen im Penisschaft auf, die sich überwiegend im erigierten Zustand äußern. Es kommt zur schrittweisen Plaquebildung und zur sukzessiven Verformung des Penis. Die Dauer der akuten Phase variiert gemäß aktueller Literatur stark und wird mit etwa 3 bis 18 Monaten angegeben.
- Die **stabile Phase** (postentzündliche, chronische Phase) ist erreicht, wenn die Entzündungsreaktion abgeklungen ist und sich die Plaquebildung stabilisiert hat. Schmerzen sind in dieser Phase seltener und Verformungen des Penis schreiten nicht mehr voran.

Meist bildet sich das Narbengewebe dorsal (auf der Oberseite des Penis), was bei einer Erektion zu einer Krümmung nach oben führt (Dorsaldeviation) [6]. Seltener ist die Unterseite des Penis (ventrale Plaquebildung) oder eine der Seiten (laterale Plaquebildung) betroffen, was zu einer nach unten gerichteten bzw. seitlichen Krümmung führt. Wenn die inneren, kreisförmigen Fasern der Tunica albuginea vernarben, kann sich auch eine Delle oder sanduhrförmige Verengung bilden [3,4]. Plaques können zu einer Verkürzung der Gesamtlänge des Penis (mit oder ohne Deviation) führen [6]. Die Deformation des Penis bleibt in der Regel bestehen [6]. Eine spontane Rückbildung der Krümmung wurde in Studien von 3 bis 13 % der Männer berichtet [7].

Die Prävalenz der IPP wurde in der Vergangenheit vermutlich unterschätzt [4]. Abhängig von Faktoren wie Altersgruppe, Begleiterkrankungen und Erhebungsmethode werden Prävalenzraten von 0,4 bis 20,3 % berichtet, mit einer höheren Prävalenz bei Patienten mit erektiler Dysfunktion (ED) oder Diabetes [7]. Studienergebnisse weisen darauf hin, dass es sich um eine unterdiagnostizierte Erkrankung handelt [8,9]. Die Prävalenz nimmt mit steigendem Alter zu. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr [6].

Die IPP kann die Sexualfunktion und die psychische Gesundheit erheblich beeinträchtigen [10]. Etwa ein Drittel der betroffenen Männer berichtet, an ED zu leiden [6]. Auch wird eine erhöhte Rate an Angststörungen und Depressionen berichtet [11]. Mögliche Ursachen sind Sorgen um das Aussehen, eine Beeinträchtigung von Körperbild, Selbstbewusstsein und Identität, Störungen der Sexualfunktion, sexuelle Versagensängste und Angst vor Stigmatisierung [12]. Penetrativer Geschlechtsverkehr kann eingeschränkt oder unmöglich und für die Sexualpartnerinnen oder -partner schmerzhaft sein [13]. Viele Betroffene berichten von Beziehungsproblemen [10].

Derzeit gibt es keine ausreichende Evidenz hinsichtlich wirksamer medikamentöser Behandlungen, die darauf abzielen, das Fortschreiten der Erkrankung in der akuten Phase aufzuhalten. Dementsprechend werden orale Pharmazeutika wie beispielsweise L-Carnitin, Tamoxifen, Vitamin E und das in Deutschland zur Behandlung der IPP zugelassene Kalium-4-aminobenzoat in der Leitlinie der European Association of Urology (EAU) aufgrund fehlender Wirksamkeit oder mangelnder Evidenz nicht empfohlen. Behandlungen in der akuten Phase zielen daher insbesondere darauf ab, Schmerzen zu lindern. Gemäß EAU-Leitlinie können hierzu nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) eingesetzt werden. Des Weiteren werden in der EAU-Leitlinie Phosphodiesterase(PDE)-5-Inhibitoren zur Behandlung in der aktiven Phase genannt. Optional kann laut EAU-Leitlinie auch die extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) zur Reduktion der Schmerzen eingesetzt werden [7].

Durch Behandlungen in der stabilen Phase soll die Krümmung korrigiert und penetrativer Geschlechtsverkehr ermöglicht werden. Als mögliche konservative Behandlungen nennt die EAU-Leitlinie intraläsionale Injektionen mit Interferon-alpha (IFN- α) oder Collagenase clostridium histolyticum (CCH). Intraläsionale Therapien werden in Deutschland jedoch kaum eingesetzt: IFN- α ist bei dieser Indikation nicht zugelassen [3]; CCH wird in Europa seit 2020 nicht mehr vertrieben [14].

Mangels verfügbarer und nachweislich wirksamer konservativer Therapien zur Behandlung der IPP nehmen operative Therapien einen relevanten Stellenwert ein, um die Peniskrümmung zu reduzieren und die sexuelle Funktion wiederherzustellen. Voraussetzung für eine Operation ist, dass sich die IPP seit mindestens 3 Monaten in der stabilen Phase befindet und die sexuelle Funktion beeinträchtigt ist. Die Wahl der Operationstechnik hängt von Penislänge, Krümmungsgrad und erektiler Funktion ab [7]. Unter der Voraussetzung einer adäquaten erektilen Funktion kommen 2 operative Verfahren infrage: (1) die Tunica verkürzende OP-Verfahren mittels Plikatur oder Raffnaht der Gegenseite. Diese Operationstechnik wird empfohlen, wenn der Penis nicht komplex verformt ist und ein operationsbedingter Längenverlust des Penis für die betroffene Person akzeptabel ist. (2) Im Falle einer für eine Plikatur nicht mehr ausreichenden Penislänge, einer Krümmung > 60 Grad oder komplexer Verformung wird ein die Tunica verlängernder Ansatz mittels einer Inzision oder einer partiellen

Exzision der Plaque, kombiniert mit Graft, empfohlen. Dieses Verfahren hat jedoch ein höheres Komplikationsrisiko hinsichtlich weiterer peniler (Funktions-)Störungen wie postoperativer ED und Taubheit der Eichel [7]. Liegt zusätzlich zur IPP eine schwere, medikamentös nicht behandelbare ED vor, wird die Implantation einer penilen Prothese empfohlen, ggf. ergänzt um eine operative Begradigung des Penisschafts [3,7].

Die penile Traktionstherapie ist eine konservative Behandlungsmöglichkeit, bei der der Penis mittels kontrollierter Dehnung mechanisch gestreckt wird [15]. Hierzu werden vorwiegend Stangen-Expander-Systeme eingesetzt. Die mechanische Streckung soll über verschiedene zelluläre Prozesse zu einer Remodellierung des Bindegewebes führen (zelluläre Mechano-transduktion) und dadurch die Krümmung reduzieren. Die zur Traktionstherapie eingesetzten Systeme unterscheiden sich in ihrem Aufbau und in Anwendungsaspekten wie der Tragedauer teils deutlich [16]. Die Traktionstherapie kann sowohl als Monotherapie als auch im Rahmen eines multimodalen Behandlungsansatzes und unabhängig vom Krankheitsstadium eingesetzt werden [7].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit peniler Traktionstherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit anderen in Deutschland verfügbaren Therapien oder keiner Behandlung

bei Personen mit Induratio penis plastica hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Personen mit behandlungsbedürftiger Induratio penis plastica (IPP). Die Prüfintervention bildete die penile Traktionstherapie allein oder im Rahmen einer multimodalen Behandlung. Als Vergleichsintervention galten andere im deutschen Versorgungskontext verfügbare Therapien oder keine (aktive) Behandlung.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität (z. B. Penisdeformation, Schmerzen, sexuelle Funktion, psychische Beeinträchtigung)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

Ergänzend wurden zum übergeordneten Endpunkt Penisdeformation Daten zum Endpunkt Penisverkürzung, operationalisiert als mittlere gestreckte Penislänge, dargestellt. Ein (höherer) Nutzen konnte sich allein auf dieser Basis jedoch nicht ergeben.

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

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ).

Lag eine solche Basis-SÜ vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die Basis-SÜ abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

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

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

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

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

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

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

In dem Fall, dass kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vorlag, wurde eine Aussage zum Potenzial der Intervention im Sinne einer erforderlichen Behandlungsalternative getroffen und es wurden entsprechende Eckpunkte einer Erprobungsstudie formuliert.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es wurde keine systematische Übersicht als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung ergab 2 für die Fragestellung relevante randomisierte kontrollierte Studien. Es wurden keine geplanten oder laufenden Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 29.06.2023 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

In der Studie Moncada 2019 [17] wurden im Zeitraum März 2016 bis Juni 2017 an 6 Universitätskliniken in Spanien insgesamt 93 Personen rekrutiert und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Alle Teilnehmer hatten eine stabile IPP, in dieser Studie definiert als Erkrankungsdauer von mindestens 12 Monaten. Das Alter lag zu Baseline im Mittel bei etwa 58 Jahren, der Krümmungsgrad im Durchschnitt bei etwa 70 Grad (Spanne: 58 bis 105 Grad), was einer starken Krümmung entspricht [18,19]. Personen mit ED, Sanduhrphänomen, Einziehung („Indentation“) der Tunica albuginea und / oder multiplanarer Krümmung wurden ausgeschlossen sowie auch Personen mit vorherigen intraläsionalen Behandlungen. Die Interventionsgruppe wurde mittels Traktionstherapie behandelt, die Kontrollgruppe erhielt keine Behandlung. Im Interventionsarm kam ein Stangen-Expander zum Einsatz, bei dem der Penis in gerader Richtung gestreckt wird. Die tägliche Tragedauer wurde in einer initialen 10-tägigen Adaptationsphase zunächst von 3 auf bis zu 6 Stunden gesteigert. Danach lag die tägliche Ziel-Tragedauer bei 6 bis 8 Stunden. Die Patienten wurden angewiesen, das Traktionsgerät alle 2 Stunden für 30 Minuten abzulegen. Das Traktionsgerät sollte für 12 Wochen angewendet werden. Die Studienpopulation in den beiden Gruppen war vergleichbar. Informationen zu Begleittherapien wurden nicht berichtet. Die Beobachtungsdauer der Studie wurde in der Publikation uneinheitlich mit 12 Wochen oder 3 Monaten angegeben, d. h., die Endpunkte wurden ohne Nachbeobachtung direkt zum Behandlungsende erhoben. Dieser Erhebungszeitpunkt wird im Folgenden als 3 Monate bezeichnet.

Die Studie Ziegelmann 2019 [20] wurde von Oktober 2017 bis Juni 2019 an einer Klinik in den USA durchgeführt. Insgesamt wurden 110 Personen randomisiert. Bei 97 % der randomisierten Patienten lag der Erkrankungsbeginn mehr als 3 Monate zurück (in der Studie Kriterium zur Definition der stabilen Phase). Das mittlere Alter lag bei etwa 58 Jahren, die Peniskrümmung betrug durchschnittlich 45 Grad, was einer moderaten Krümmung entspricht. Personen mit einer gestreckten Penislänge unter 7 cm oder schwerem Diabetes wurden ausgeschlossen. Es bestanden keine weiteren Ausschlusskriterien, beispielsweise hinsichtlich der Art der Penisdeformation, hinsichtlich Vorbehandlungen oder der erektilen Funktion. Die

Randomisierung erfolgte in gleichem Verhältnis in eine Kontrollgruppe ohne Behandlung und 3 Interventionsgruppen mit unterschiedlichen Tragehäufigkeiten (1-mal, 2-mal oder 3-mal pro Tag mit jeweils 30 Minuten Tragedauer). Das untersuchte Traktionsgerät ist dadurch gekennzeichnet, dass der Penis bei der Traktion sowohl in gerader Richtung gestreckt als auch in die Gegenrichtung der Krümmung gebeugt werden kann. Für die Auswertung der meisten Endpunkte wurden die 3 Interventionsgruppen zusammengefasst. Während der randomisierten, kontrollierten Studienphase lag die Behandlungsdauer bei 3 Monaten. Die Beobachtungsdauer der Studie betrug 3 Monate, d. h., die Endpunkte wurden direkt zum Behandlungsende erhoben. Daran schloss sich eine sechsmonatige, nicht randomisierte Studienphase an, in der die Traktionstherapie den Patienten beider Studiengruppen zur Verfügung stand [21]. Die tägliche Anwendungsdauer lag dabei in eigenem Ermessen. Die Mehrzahl der Endpunkte dieser Studienphase wurde zum Zeitpunkt 6 Monate erhoben. Es war allerdings ein erheblicher Anteil fehlender Daten zu verzeichnen: Bezogen auf den Endpunkt Peniskrümmung lagen für die Interventionsgruppe zum Zeitpunkt 6 Monate lediglich Daten für 57 % der ursprünglich randomisierten Teilnehmer (47 von 82) vor. Diese hatten die Traktionstherapie während der Nachbeobachtung mehrheitlich fortgeführt. Aus der ursprünglichen Kontrollgruppe lagen Daten für 61 % der randomisierten Teilnehmer (17 von 28) vor. Da sämtliche Teilnehmer der ursprünglichen Kontrollgruppe zum Zeitpunkt 6 Monate ebenfalls die Traktionstherapie angewendet hatten (Treatment Switching), lag für diese Studienphase kein kontrolliertes Design mehr vor. Zum Zeitpunkt 9 Monate waren lediglich Daten von 47 Patienten (57 %) der ursprünglichen Interventionsgruppe und 16 Patienten (57 %) der ursprünglichen Kontrollgruppe verfügbar. Sowohl der substantielle Anteil fehlender Daten als auch das Fehlen einer ohne Traktionstherapie verbliebenen Kontrollgruppe führten dazu, dass die Daten zu den Zeitpunkten 6 und 9 Monate nicht verwertbar waren.

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 2 Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Zur Endpunktkategorie **Morbidität** lagen verwertbare Daten zu den Endpunkten Penisdeformation, Schmerzen, sexuelle Funktion und Belastung durch Symptome vor.

Um die **Penisdeformation** in ihren verschiedenen Dimensionen abzubilden, wurden Daten zu 2 zugehörigen Endpunkten zur Charakterisierung des übergeordneten Endpunkts betrachtet. Bei den 2 Endpunkten handelte es sich um die Reduktion der durch die IPP verursachten Peniskrümmung und die Reduktion der mit der IPP verbundenen Penisverkürzung.

In den 2 eingeschlossenen Studien (Moncada 2019, Ziegelmann 2019) werden jeweils Daten zum Endpunkt Peniskrümmung berichtet. Die in der Studie Moncada 2019 berichteten Daten waren verwertbar. In der Studie Ziegelmann 2019 wurde zwischen primärer und kombinierter Peniskrümmung unterschieden. Bei Letzterer wurde im Falle multiplanarer, d. h. mehrfacher Krümmungen die Summe aus beiden Winkelgraden gebildet. Für beide Operationalisierungen unterschieden sich die Anteile nicht berücksichtigter Studienteilnehmer zwischen den Gruppen um mehr als 20 Prozentpunkte, sodass diese Daten nicht für die Nutzenbewertung verwertbar waren.

Die in beiden Studien berichteten Daten zum Endpunkt Penisverkürzung, operationalisiert als mittlere Veränderung der gestreckten Penislänge, wurden als nicht geeignet zur Ableitung einer Nutzensaussage angesehen. (Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt sind in Abschnitt A3.5 ergänzend dargestellt.) Daten zum Endpunkt Penisverkürzung wären unter der Voraussetzung für eine Nutzensaussage geeignet, dass die Veränderung in Relation zum Normbereich (in der Literatur definiert als 2,5-fache Standardabweichung [22]) beurteilt werden kann: Konkret sollten die Daten abbilden, ob es sich um eine Veränderung der Penisverkürzung innerhalb des Normbereichs, um eine Veränderung der zuvor nicht normgerechten Penislänge hin in den Normbereich oder um eine Veränderung der zuvor normgerechten Penislänge hin zu einer nicht normgerechten Penislänge handelt. Die in den Studien berichteten Daten erfüllten diese Voraussetzung nicht.

Der Endpunkt **Schmerzen** wurde in beiden Studien über das Instrument Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ), Domäne Penile Pain erfasst. Die Daten beider Studien waren verwertbar.

Der (übergeordnete) Endpunkt **sexuelle Funktion** wurde (ähnlich wie der Endpunkt Penisdeformation) ebenfalls differenziert betrachtet und durch die 2 untergeordneten Endpunkte erektile Funktion und Probleme beim Geschlechtsverkehr charakterisiert.

In beiden Studien lagen Daten zur erektilen Funktion vor. Die Daten beider Studien wurden über das Instrument International Index of Erectile Function (IIEF) erhoben, welches in folgende 5 Domänen unterteilt ist: Erectile Function, Orgasmic Function, Sexual Desire, Intercourse Satisfaction und Overall Satisfaction. Der IIEF zielt primär auf die Erfassung der erektilen Funktion ab, sodass alle Domänen des IIEF dem Endpunkt erektile Funktion zugeordnet wurden. Die Studie Moncada 2019 enthielt verwertbare Daten zur Domäne Erectile Function, die übrigen Domänen wurden nicht erhoben. Die Studie Ziegelmann 2019 berichtete Daten zu allen 5 Domänen des IIEF. Da der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Studienteilnehmer zwischen den Gruppen in der Studie Ziegelmann 2019 mehr als 20 Prozentpunkte betrug, waren die Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Da somit keine verwertbaren Daten zu den IIEF-Domänen Orgasmic Function,

Sexual Desire, Intercourse Satisfaction und Overall Satisfaction vorlagen, wurde die Patientenrelevanz dieser Domänen nicht geprüft.

Zum zweiten untergeordneten Endpunkt Probleme beim Geschlechtsverkehr (erfasst mittels PDQ, Domäne Physiological und Physical Symptoms) wurden in beiden Studien Daten berichtet. In der Studie Moncada 2019 wurden zu diesem Endpunkt implausible Werte berichtet: Die angegebenen maximalen Werte zu Studienbeginn lagen außerhalb des – gemäß Scoring-Anweisung [23] – möglichen Wertebereichs. So lagen für den Endpunkt Probleme beim Geschlechtsverkehr die berichteten maximalen Werte zu Studienbeginn für die Interventions- und Kontrollgruppe bei jeweils 26 und 28 Punkten, obwohl für diese Domäne maximal 24 Punkte vorgesehen sind [23]. Dadurch wurde das Vertrauen in die übrigen berichteten Ergebnisse zu diesem Endpunkt, wie z. B. die Mittelwertdifferenz (MWD), ebenfalls infrage gestellt. Aus diesem Grund waren die Daten zu diesem Endpunkt nicht verwertbar. Die Daten der Studie Ziegelmann 2019 zu diesem Endpunkt waren verwertbar.

Zum Endpunkt **Belastung durch Symptome** (erhoben mittels PDQ, Domäne Symptom Bother) lagen in beiden Studien Daten vor. In der Studie Moncada 2019 lagen die angegebenen maximalen Werte (wie beim Endpunkt Probleme beim Geschlechtsverkehr) ebenfalls außerhalb des möglichen Wertebereichs und waren damit implausibel. Aufgrund des fehlenden Vertrauens in die berichteten Werte waren sämtliche Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht verwertbar. Die Daten der Studie Ziegelmann 2019 waren verwertbar.

Zum Endpunkt **psychische Beeinträchtigung** wurden keine Daten berichtet. Denkbar wären beispielsweise Daten zu Depressionen oder Angststörungen [11].

Zum Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** wurden ebenfalls in keiner der beiden Studien Daten berichtet.

Zur Endpunktkategorie **Nebenwirkungen** lagen in beiden Studien verwertbare Daten zu den 3 Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) und nicht schwerwiegende UEs vor. Die Daten der Studie Moncada 2019 zu Nebenwirkungen wurden über ein von den Studienteilnehmern studienbegleitend geführtes Tagebuch erhoben. In der Studie Ziegelmann 2019 wurden spezifische, in Verbindung mit der Traktionstherapie erwartbare, nicht schwerwiegende UEs zum Zeitpunkt 3 Monate aktiv abgefragt.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte										
	Morbidity							LQ	Nebenwirkungen		
	Penis-deformation		Schmerzen ^b	Sexuelle Funktion		Belastung durch Symptome ^e	Psychische Beeinträchtigung		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Studienabbrüche wegen UEs
Peniskrümmung	Penisverkürzung ^a	Erektile Funktion ^c		Probleme beim Geschlechtsverkehr ^d							
Moncada 2019	●	○	●	●	○	○	–	–	○	●	●
Ziegelmann 2019	○	○	●	○ ^f	● ^g	●	–	–	●	●	● ^h

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.
 –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.

a. Die zu diesem Endpunkt in den Publikationen berichteten Daten werden im Folgenden ergänzend dargestellt.
 b. erfasst mittels PDQ, Domäne Penile Pain
 c. Erfasst mittels IIEF; in der Studie Moncada 2019 wurden Daten zur Domäne Erectile Function berichtet. In der Studie Ziegelmann 2019 wurden Daten zu allen 5 Domänen des IIEF berichtet; diese waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar; die Domänen jenseits der Domäne Erectile Function wurden mangels verwertbarer Daten nicht hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz geprüft.
 d. erfasst mittels PDQ, Domäne Psychological and Physical Symptoms
 e. erfasst mittels PDQ, Domäne Symptom Bother
 f. Weitere Daten zum Endpunkt erektile Funktion (Sexual Encounter Profile, Frage 3 [zur Erektionsdauer]) waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.
 g. Weitere Daten zum Endpunkt Probleme beim Geschlechtsverkehr (Sexual Encounter Profile, Frage 2 [zur Penetrationsfähigkeit], vaginaler Geschlechtsverkehr in den vorangegangenen 3 Monaten sowie separat ausgewertete Fragen 12 und 14 des PDQ) waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.
 h. Hierbei handelt es sich um UEs, die in der Publikation als mild und vorübergehend bezeichnet wurden.

LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; IIEF: International Index of Erectile Function; PDQ: Peyronie's Disease Questionnaire; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial für beide eingeschlossenen Studien wurde endpunktübergreifend als hoch eingestuft (vgl. Abschnitt A3.2.2). Dies lag daran, dass die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung unzureichend oder nicht beschrieben wurden. Des Weiteren war eine Verblindung der Patienten in beiden Studien nicht möglich. Hinsichtlich des Kriteriums der ergebnisunabhängigen Berichterstattung zeigte die Studie Ziegelmann 2019 keine Mängel. Für die Studie Moncada 2019 hingegen wurde die Ergebnisunabhängigkeit aus mehreren Gründen als unklar eingestuft: Die Studie wurde nicht

in einem Studienregister erfasst. Es lagen außer der Publikation keine weiteren Informationen zu a priori geplanten Analysen vor, z. B. in Form eines Studienprotokolls. Zudem fehlten Ergebnisse zu einer im Methodenteil der Publikation erwähnten Cox-Proportional-Hazard-Analyse zur Identifikation prädiktiver Faktoren für einen Therapieerfolg. In Bezug auf das Fehlen sonstiger Aspekte, die für das Verzerrungspotenzial relevant sein könnten, weist die Studie Moncada 2019 mehrere Mängel auf: Die Publikation selbst enthält eine Reihe von zum Teil implausiblen Angaben. (Details hierzu werden in 4.3 zum Endpunkt sexuelle Funktion ausgeführt.) Des Weiteren wurden Ergebnisse unklar und inkonsistent berichtet, beispielsweise hinsichtlich der nach Tragedauer stratifizierten Analyse zum Endpunkt Peniskrümmung: In der Publikation wurden Ergebnisse zur Tragedauer von weniger als 4 und mehr als 6 Stunden pro Tag berichtet – es blieb jedoch unklar, ob es ein 3. Stratum zur Tragedauer von mindestens 4 bis maximal 6 Stunden pro Tag gab; des Weiteren fehlen Angaben zur Anzahl der Patienten pro Stratum. Außerdem weisen einzelne, in der Publikation berichtete Ergebnisse Fehler auf. Beispielsweise wird in Abbildung 4 sowie im Fließtext für die Interventionsgruppe fälschlicherweise eine Reduktion der Krümmung um 41,1 % angegeben. Gemäß den in der Abbildung und im Text angegebenen Mittelwerten handelt es sich jedoch hierbei um eine Reduktion der Krümmung um 31,2 Winkelgrad auf 41,1 Winkelgrad oder um eine Reduktion um 43,2 %. Ein weiterer Kritikpunkt betraf die unvollständige Darstellung der Ergebnisse, beispielsweise fehlen Angaben zu MWD, Standardabweichungen oder p-Werten, und zu vielen Endpunkten (erektile Funktion, Probleme beim Geschlechtsverkehr, Belastung durch Symptome, Nebenwirkungen) wurden Ergebnisse nur für die Interventionsgruppe berichtet.

Das hohe endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial übertrug sich in beiden Studien direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse, sodass diesbezüglich keine weitere Bewertung erfolgte.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Für die Ergebnisse beider eingeschlossener Studien ergab sich endpunktübergreifend, auf Basis des randomisierten Designs, verbunden mit einem endpunktübergreifend hohen Verzerrungspotenzial, jeweils eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit.

4.5.1 Ergebnisse zum Endpunkt Penisdeformation

Zum Endpunkt **Peniskrümmung** lagen verwertbare Daten aus der Studie Moncada 2019 vor. Die Veränderung der Peniskrümmung wurde nach Erzeugen einer pharmakologischen Erektion per Gabe einer Injektion mit 20 µg Alprostadil als Winkelgrad mittels eines Goniometers gemessen. Die Erhebung erfolgte verblindet. Dabei wurde jeweils der Mittelwert aus 3 aufeinanderfolgenden Messungen herangezogen. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Traktionstherapie (MWD -28,8 Grad; $p < 0,05$) unmittelbar im Anschluss an die 3 Monate Behandlungsdauer.

In der Studie Ziegelmann 2019 wurde die mittlere Veränderung der (primären) Peniskrümmung zum Zeitpunkt 3 Monate nach Erzeugen einer pharmakologischen Erektion mittels Alprostadil, Papaverin und Phentolamin in Prozent und Winkelgrad erhoben: Professionelle medizinische Fotografinnen und Fotografen machten Aufnahmen vom Penis gemäß einem standardisierten Protokoll. Die Krümmung wurde anschließend anhand der Aufnahmen verblindet bewertet. Aufgrund des Unterschieds der Anteile nicht berücksichtigter Studienteilnehmer zwischen den Gruppen (> 20 Prozentpunkte) waren die Daten nicht verwertbar. Aus der Publikation lässt sich die Zahl der Patienten in der Interventionsgruppe entnehmen, die eine Verbesserung der primären Peniskrümmung von mindestens 20 Winkelgrad hatten (17 von 62). Für die Kontrollgruppe liegt diese Information nicht vor. In einem Szenario, in dem in der Interventionsgruppe keiner der Patienten mit fehlender Follow-up-Messung und in der Kontrollgruppe keiner oder 1 Patient (von 28) eine entsprechende Verbesserung erreicht hat, ergäbe sich auch hier ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Traktionstherapie.

Der Effekt in Bezug auf eine Reduktion der Peniskrümmung durch die Traktionstherapie bezieht sich in beiden Studien auf eine nur 3-monatige Studienphase ohne Nachbeobachtung. Es liegen keine verwertbaren Daten dazu vor, ob und wie sich die Peniskrümmung nach Abschluss der 3-monatigen Therapiedauer entwickelte. Letztlich bleibt auf Grundlage der vorliegenden Daten damit unklar, ob und in welchem Maße die erreichte Reduktion der Peniskrümmung langfristig erhalten bleibt. Insgesamt wird insbesondere aufgrund der fehlenden verwertbaren Daten zu längerfristigen Effekten für den Endpunkt Penisdeformation kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Traktionstherapie abgeleitet.

4.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzen

Zum Endpunkt **Schmerzen** lagen verwertbare Daten aus beiden eingeschlossenen Studien (Moncada 2019, Ziegelmann 2019) vor. Das Ausmaß peniler Schmerzen im schlaffen und erigierten Zustand sowie während des vaginalen Geschlechtsverkehrs wurde in beiden Studien über einen Fragebogen (PDQ, Domäne Penile Pain) erhoben, analysiert als mittlere Veränderung der Scorewerte gegenüber den Werten zu Studienbeginn. In keiner der beiden Studien wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen berichtet.

Insgesamt ergibt sich damit für den Endpunkt Schmerzen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Traktionstherapie.

4.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt sexuelle Funktion

Der übergeordnete Endpunkt sexuelle Funktion umfasst sowohl den Endpunkt erektile Funktion als auch den Endpunkt Probleme beim Geschlechtsverkehr.

Zum Endpunkt **erektile Funktion** – erhoben über den Fragebogen IIEF – lagen verwertbare Daten für die Domäne Erectile Function aus der Studie Moncada 2019 vor, analysiert als mittlere Veränderung der Scorewerte gegenüber den Werten zu Studienbeginn. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Zum Endpunkt **Probleme beim Geschlechtsverkehr** – erhoben über den PDQ, Domäne Psychological and Physical Symptoms – lagen aus der Studie Ziegelmann 2019 verwertbare Daten vor, analysiert als mittlere Veränderung der Scorewerte gegenüber den Werten zu Studienbeginn. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Insgesamt ergibt sich für den übergeordneten Endpunkt sexuelle Funktion kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Traktionstherapie.

4.5.4 Ergebnisse zum Endpunkt Belastung durch Symptome

Zum Endpunkt **Belastung durch Symptome** – erhoben über den PDQ, Domäne Symptom Bother – lagen verwertbare Daten aus der Studie Ziegelmann 2019 vor, analysiert als mittlere Veränderung der Scorewerte gegenüber den Werten zu Studienbeginn. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Belastung durch Symptome kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Traktionstherapie.

4.5.5 Ergebnisse zum Endpunkt psychische Beeinträchtigung

Zu diesem Endpunkt wurden in den eingeschlossenen Studien keine Ergebnisse berichtet.

4.5.6 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu diesem Endpunkt wurden in den eingeschlossenen Studien keine Ergebnisse berichtet.

4.5.7 Ergebnisse zum Endpunkt Nebenwirkungen

Aus beiden Studien lagen Daten zu Nebenwirkungen vor. Diese wurden differenziert in SUEs, Studienabbrüche wegen UEs und nicht schwerwiegende UEs.

Zum Endpunkt **SUEs** konnten Ergebnisse aus beiden Studien, jeweils zur Interventionsgruppe, herangezogen werden. In der Studie Moncada 2019 werden zwar SUEs nicht explizit berichtet; allerdings ist der Publikation zu entnehmen, dass (in der Interventionsgruppe) keine SUEs auftraten, da es sich bei allen aufgetretenen UEs um milde und kurzfristige Ereignisse handelte. In Ziegelmann 2019 wird für die Interventionsgruppe explizit berichtet, dass keine SUEs einschließlich Todesfällen auftraten. Für die Vergleichsgruppe wurden keine Daten berichtet. In beiden Studien ist nicht davon auszugehen, dass SUEs oder Todesfälle in der Vergleichsgruppe ohne Behandlung auftraten oder dass im Falle von SUEs diese nicht

berichtet wurden. Zum Endpunkt SUEs wurde daher kein Anhaltspunkt für einen Schaden abgeleitet.

Zum Endpunkt **Studienabbrüche wegen UEs** lagen Ergebnisse aus beiden Studien, jeweils zur Interventionsgruppe, vor. Bei Moncada 2019 brachen 3 von 46 Teilnehmern die Studie wegen UEs ab (6,5 %), bei Ziegelmann 2019 traten keine Studienabbrüche wegen UEs auf. Bei den in Moncada 2019 beschriebenen Fällen von Studienabbrüchen handelte es sich um 2 Patienten mit Ödemen an der Eichel sowie 1 Patient mit Schmerzen am Penis aufgrund übermäßiger Anwendung der Traktionstherapie. Bei allen 3 Patienten konnten die UEs innerhalb von 2 Tagen nach Unterbrechung der Traktionstherapie mit konservativen Therapien erfolgreich behandelt werden. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde zum Endpunkt Studienabbrüche wegen UEs daher kein Anhaltspunkt für einen Schaden abgeleitet.

Zum Endpunkt **nicht schwerwiegende UEs** lagen Daten aus beiden Studien vor, jeweils nur zur Interventionsgruppe. In Moncada 2019 wird für die Interventionsgruppe die Gesamtrate an UEs berichtet, die als mild, vorübergehend und erträglich zusammengefasst werden (43 %). Laut Publikation handelte es sich bei den Ereignissen überwiegend um lokalen Schmerz und Taubheitsgefühl der Eichel. In der Studie Ziegelmann 2019 werden neben der Gesamtrate nicht schwerwiegender UEs (53,7 %) außerdem Ergebnisse zu einzelnen als milde und vorübergehend bezeichneten UEs berichtet. Hierbei handelte es sich teilweise um Ereignisse unklarer Herkunft, die ebenso mit dem Krankheitsgeschehen wie mit der Traktionstherapie verbunden sein könnten (z. B. Rötung oder Gefühlsstörung des Penis). Andere Ereignisse lassen sich eher der Traktionstherapie zuordnen (z. B. durch Tape verursachter Hautausschlag). Aufgrund der unsystematischen Erfassung, verbunden mit fehlenden Daten zur Vergleichsgruppe, war es nicht möglich, zum Endpunkt nicht schwerwiegende UEs eine Aussage zu einem Effekt zu machen.

Zusammenfassend zeigt sich für die einzelnen Endpunkte zu Nebenwirkungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Schaden der Traktionstherapie im Vergleich zu keiner Behandlung.

4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Morbidität					LQ	Nebenwirkungen		
Penisdeformation	Schmerzen	Sexuelle Funktion	Belastung durch Symptome	Psychische Beeinträchtigung	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Studienabbrüche wegen UEs	Nicht schwerwiegende UEs
↔	↔	↔	↔	-	-	↔	↔	(↔)
<p>↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg (↔): kein Anhaltspunkt aufgrund unzureichender Datenlage -: keine Daten berichtet</p> <p>LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Es wurde keine relevante Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4). Daher ergab sich keine Einschränkung der Aussagesicherheit bei der vorliegenden Nutzenbewertung.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Für die Endpunkte Penisdeformation, Schmerzen, sexuelle Funktion und Belastung durch Symptome ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Traktionstherapie im Vergleich zu keiner Behandlung. Zu den Endpunkten psychische Beeinträchtigung und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor. Die vorliegenden Daten zu Nebenwirkungen ergaben keinen Anhaltspunkt für einen Schaden durch die Traktionstherapie im Vergleich zu keiner Behandlung.

In der endpunktübergreifenden Gesamtabwägung wurde damit kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Traktionstherapie im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet. Die Hauptgründe, die gegen die Ableitung eines Nutzens sprachen, waren zum einen die zum Teil sehr schwache methodische Qualität der beiden Primärstudien (Details hierzu siehe Abschnitt 4.4) und zum anderen die unzureichende Nachbeobachtung der Patienten nach Ende der 3-monatigen Behandlung.

Einschätzung des Potenzials für eine erforderliche Behandlungsalternative

Anhand der vorliegenden Ergebnisse zur Reduktion der Peniskrümmung zum Ende der 3-monatigen Therapiephase lässt sich für die Traktionstherapie bei der IPP ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zu keiner Behandlung ableiten. Dies gilt

vor dem Hintergrund, dass derzeit für die Behandlung der IPP in Deutschland keine nachweislich wirksamen konservativen Therapien zur Verfügung stehen. Damit könnte die Traktionstherapie eine Alternative im Vergleich zu keiner Behandlung für diejenigen Patienten darstellen, die aufgrund ihrer Krankheitsphase (noch) nicht für eine chirurgische Behandlung infrage kommen, oder für Patienten, die einen invasiven Eingriff aufgrund der damit verbundenen Risiken ablehnen und für die damit derzeit in Deutschland keine wirksamen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

4.7 Eckpunkte einer Erprobungsstudie

Im Vergleich von Traktionstherapie gegen keine Behandlung wurde ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative abgeleitet. Es wurde keine laufende Studie identifiziert, die grundsätzlich geeignet ist, den Nachweis eines Nutzens der Methode zu liefern. Daher werden im Folgenden die Eckpunkte einer Erprobungsstudie skizziert.

Studientyp

Es sollte eine 2-armige, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie mit verblindeter Endpunkterhebung durchgeführt werden. Die Studie sollte die Überlegenheit einer Traktionstherapie gegenüber keiner Behandlung hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte überprüfen.

Zielpopulation

Die Studie sollte Erwachsene ab 18 Jahren mit behandlungsbedürftiger IPP in akuter oder stabiler Krankheitsphase einschließen. Als geeignet erscheinen insbesondere Personen, die aufgrund ihrer Krankheitsphase (noch) nicht für eine chirurgische Behandlung infrage kommen, oder Personen, die einen invasiven Eingriff aufgrund der damit verbundenen Risiken ablehnen. Es sollte mindestens eine moderate Peniskrümmung vorliegen, d. h. eine Krümmung von über 30 Grad [18,19]. Besondere Einschränkungen hinsichtlich des Krümmungstyps (zum Beispiel uniplanar vs. multiplanar) erscheinen nicht sinnvoll. Personen mit krümmungsbegleitender Penisdeformation wie einem Sanduhrphänomen oder Einziehung der Tunica albuginea können ebenfalls eingeschlossen werden. Eine ED sollte keinen grundsätzlichen Ausschlussgrund darstellen.

Details der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Diagnostik sind im Rahmen der konkreten Studienplanung festzulegen.

Prüfintervention und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention umfasst eine Traktionstherapie mit einem Stangen-Expander-System. Hierfür kommen derzeit verfügbare Traktionsgeräte mit gerader Streckung infrage. Als Behandlungsdauer werden mindestens 3 Monate vorgeschlagen. 3 Monate entsprechen dem Behandlungszeitraum der Studien, aus denen das Potenzial der Methode abgeleitet wurde.

Im Anschluss an die Behandlungsphase sollte es den Studienteilnehmenden in der Interventionsgruppe freigestellt werden, inwiefern sie die Traktionstherapie weiterführen oder nicht, um so die zu erwartende Anwendung im Versorgungsalltag abzubilden. Die Gebrauchsanweisung des Geräts, das in einer eingeschlossenen Studie eingesetzt wurde und in Deutschland verfügbar ist, enthält keine explizite Aussage dazu, wie ein langfristiges Therapieschema ausgestaltet sein sollte [24]. Die Anwendungsdauer bzw. -intensität sollte während der gesamten Studiendauer erfasst werden. Die Studienteilnehmenden sollten von fachlich qualifiziertem Personal in der Anwendung des einzusetzenden Geräts instruiert werden.

Da es zur Behandlung der IPP keine derzeit in Deutschland verfügbaren und nachweislich wirksamen konservativen Therapien gibt, besteht die Vergleichsintervention in einer Warteliste. Alternativ kann erwogen werden, der Vergleichsgruppe Instruktionen für eine manuelle Therapie bereitzustellen, wie sie auch begleitend zu CCH-Injektionen angewendet wird [25]. Hierdurch wären keine relevanten Effekte zu erwarten, eine solche Minimaltherapie könnte jedoch die Motivation zur Teilnahme erhöhen.

Begleittherapien zur Behandlung der IPP oder einer ED können in beiden Armen durchgeführt werden, sollten jedoch dokumentiert werden.

Endpunkte

Als einer von 2 co-primären Endpunkten sollte der Anteil der Personen erhoben werden, bei denen zum Zeitpunkt 12 Monate nach Randomisierung eine Veränderung der Peniskrümmung in relevantem Ausmaß stattgefunden hat. (Im Falle von mehrfachen Krümmungen kann dabei auch die Summe der Krümmungen erfasst werden.) Die konkrete Definition des Response-Kriteriums ist von der unabhängigen wissenschaftlichen Institution festzulegen. Die Peniskrümmung eignet sich als co-primärer Endpunkt, weil sie das Leitsymptom der Erkrankung darstellt und die Traktionstherapie direkt auf deren Reduktion abzielt. Das letztendliche Ziel einer Behandlung der IPP besteht aber darin, dass sich auch die mit der Peniskrümmung einhergehende Symptomatik für die Betroffenen spürbar verändert. Daher sollte als co-primärer Endpunkt die Verbesserung der mit der Peniskrümmung assoziierten Symptomatik erhoben werden, ebenfalls zum Zeitpunkt 12 Monate nach Randomisierung. Hierfür kommen grundsätzlich z. B. die Endpunkte sexuelle Funktion und allgemeines Beschwerdebild infrage. (In CCH-Studien wurde hierzu das Instrument Global Assessment of Peyronie's Disease [GAPD] eingesetzt [25,26].)

Als sekundäre Endpunkte kommen darüber hinaus beispielsweise psychische Beeinträchtigung, Belastung durch Symptome, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Schmerzen infrage. Außerdem sollten (schwerwiegende) UEs systematisch erhoben werden. Auch sollte die Veränderung der Peniskrümmung als stetige Zielgröße erfasst werden. Zudem ist es in

Studien zur Behandlung der IPP üblich, die Veränderung der Penisverkürzung zu erfassen (zur Einschätzung der Patientenrelevanz dieses Endpunkts vgl. Abschnitt 5.4). Wünschenswert wäre es außerdem zu erfassen, wie viele Personen die Studie abbrechen, um sich einer Operation zu unterziehen, da die Vermeidung einer Operation ein relevantes Therapieziel konservativer Behandlungen darstellt.

Studienplanung

Das Studienziel ist es nachzuweisen, dass 1. die Peniskrümmung in relevantem Ausmaß reduziert wird und dass 2. dies mit einer spürbaren Verbesserung der mit der Peniskrümmung verbundenen Symptomatik einhergeht. Daher wird vorgeschlagen, 2 (co-)primäre Endpunkte zu definieren und diese im Rahmen einer hierarchischen Hypothesentestung zu prüfen. Durch eine geordnete Hypothesentestung ist eine Adjustierung des üblichen Fehlerniveaus nicht erforderlich.

Die folgenden Ausführungen zur Fallzahlschätzung sind nicht als verbindliche Angaben zu verstehen, sondern als näherungsweise Schätzungen der benötigten Fallzahl. Eine verbindliche Fallzahlplanung muss im Rahmen der konkreten Studienplanung erfolgen.

Mit einer Studie der Größenordnung von 100 bis 200 Personen wäre es möglich (bei Zugrundelegung eines Signifikanzniveaus von 5 % bei 2-seitiger Testung und einer Power von 90 % sowie der Annahme einer Wahrscheinlichkeit von 10 % für eine relevante Verbesserung der Peniskrümmung bzw. eine relevante Verbesserung der Symptomatik in der Kontrollgruppe), einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich einer relevanten Verbesserung der Peniskrümmung bzw. einer relevanten Verbesserung der Symptomatik zu zeigen, wenn der wahre Effekt eine Größe von $OR = 5,3$ (100 Personen) bzw. von $OR = 3,5$ (200 Personen) besäße. Bei 100 Personen würde dies Responderraten von 10 % in der Kontrollgruppe und 37 % in der Interventionsgruppe entsprechen bzw. bei 200 Personen 10 % in der Kontrollgruppe und 28 % in der Interventionsgruppe.

Um die Motivation zur Teilnahme zu erhöhen, wäre eine Randomisierung im Verhältnis 2:1 denkbar. Dies würde eine moderate Erhöhung der Fallzahl erfordern.

Für die Beobachtungsdauer ab Studieneinschluss wird ein Zeitraum von mindestens 12 Monaten vorgeschlagen, um zu prüfen, ob die Traktionstherapie zu dauerhaften Verbesserungen führt. Dies ist im Einklang mit Expertenempfehlungen zur Durchführung von klinischen Studien zur IPP, die einen Beobachtungszeitraum von mindestens 12, besser 18 Monaten vorschlagen [27].

Bei der Studienplanung sollte eine stratifizierte Randomisierung (insbesondere nach Krankheitsphase, Stärke der Krümmung und Studienzentrum) erwogen werden. Bei der Datenerhebung erscheinen wiederholte Messungen sinnvoll (z. B. Messungen im Abstand von

3 Monaten), insbesondere im Hinblick auf mögliche fehlende Werte zu späteren Zeitpunkten. Zudem sollte eine Auswertung Stratifizierungsfaktoren sowie ggf. weitere präspezifisch festgelegte mögliche Effektmodifikatoren berücksichtigen.

Die Studie ist unter Einhaltung der Regeln der Good clinical Practice (GCP) durchzuführen.

Studienkosten

Für Studien mit mittelgroßer Fallzahl und mittlerem Aufwand lassen sich studienspezifische Kosten in Höhe von etwa 5500 € pro Kopf beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen sind Studienkosten zwischen 550 000 € und 1,1 Millionen € zu erwarten.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet. Die hier zugrunde gelegte Schätzung für Studienkosten gilt grundsätzlich für solche Studien, bei denen die erforderliche Infrastruktur vollständig neu aufgebaut werden muss. Die Nutzung einer bereits bestehenden Datenstruktur im Sinne einer registerbasierten RCT könnte die Kosten reduzieren.

Erfolgsaussichten einer Erprobung

Anhand der Epidemiologie der Erkrankung erscheint es machbar, 100 bis 200 Personen für die Teilnahme an einer Studie zu gewinnen: Die IPP hat eine vergleichsweise hohe Prävalenz, sodass ausreichend Personen für eine Studienteilnahme zur Verfügung stehen dürften. (Die meisten Prävalenzschätzungen bewegen sich im einstelligen Prozentbereich.) Als Studienzentren kommen mehrere Standorte in Deutschland infrage, die eine andrologische Sprechstunde mit Beratung und Behandlung der IPP anbieten. Schwer abzuschätzen ist der Anteil an Personen, der einer Teilnahme an einer solchen Studie zustimmen würde. Auf der einen Seite bietet die Studienteilnahme die Möglichkeit des Zugangs zu einer Behandlung, die derzeit nicht im Rahmen der GKV-Versorgung zur Verfügung steht. Auf der anderen Seite können IPP-Betroffene sich auch außerhalb einer Studienteilnahme dazu entscheiden, ein Traktionsgerät auf eigene Kosten zu erwerben (wobei der grobe Kostenrahmen für Stangen-Expander-Systeme für die Behandlung der IPP je nach Gerät bei etwa 160 bis 350 € liegt).

Geht man beispielsweise von 4 Studienzentren aus mit durchschnittlich etwa 100 Neupatienten pro Jahr und Zentrum, die für die Studie infrage kämen, so scheint es – unter der Annahme, dass neben Neupatienten auch Bestandspatienten in die Studie eingeschlossen werden – realistisch, 100 bis 200 Personen innerhalb eines Jahres zu rekrutieren. Inklusive Vorbereitung, Nachbeobachtung und Auswertung ist eine Studiendauer von etwa 3 Jahren anzustreben.

Bei der Studienplanung ist zudem zu beachten, dass aufgrund der aufwendigen Behandlung die Wahrscheinlichkeit erhöht ist, dass Teilnehmende der Interventionsgruppe die Studienintervention abbrechen. Hier wäre zu prüfen, wie die Personen in diesen Fällen zumindest so

weit motiviert werden können, dass sie an Endpunkterhebungen teilnehmen (z. B. regelmäßige Kontakte), auch wenn sie die Behandlung abbrechen. Teilnehmende der Kontrollgruppe könnten zur Fortführung der Studie motiviert werden, indem sie instruiert und motiviert werden, eine manuelle Therapie anzuwenden.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

5.1 Mängel der Studie Moncada 2019

Die Studie Moncada 2019 weist in mehrererlei Hinsicht deutliche Mängel auf: Dadurch, dass kein Register eintrag und kein Studienprotokoll vorlagen, waren keine Informationen zu a priori geplanten Analysen verfügbar. Darüber hinaus ist die schlechte Publikationsqualität zu bemängeln: Ergebnisse wurden nicht vollständig berichtet. Zusätzlich finden sich implausible Werte und fehlerhafte sowie unklare Angaben zu Studienergebnissen. Autorenanfragen zur Klärung der Datenlage wurden nicht beantwortet.

5.2 Langfristige Effekte der Traktionstherapie

Die 2 eingeschlossenen Studien untersuchten die Effekte der Traktionstherapie unmittelbar im Anschluss an die jeweils 3-monatige Behandlung. Angesichts des Behandlungsaufwands ist es nicht erwartbar, dass Patienten die Therapie langfristig in der Intensität fortsetzen, wie sie in den Studien während der Behandlungsphase angewendet wurde. Daher ist die Frage relevant, was passiert, wenn die Therapie beendet oder in nur noch sehr viel geringerer Intensität fortgeführt wird: Bei Moncada 2019 fand keine Nachbeobachtung statt. Die Studienautoren weisen selbst darauf hin, dass die Dauerhaftigkeit der Verbesserung oder eine mögliche Wiederkehr der Krümmung nach Therapieende nicht untersucht wurde. Nach ihrer Einschätzung liegt es aufgrund der elastischen Beschaffenheit des Penistgewebes nahe zu erwarten, dass die Krümmung in einem gewissen Ausmaß wieder auftreten könnte. Bei Ziegelmann 2019 erfolgte zwar eine Nachbeobachtung zu den Zeitpunkten 6 und 9 Monate nach Randomisierung [21], jedoch fehlte zu diesen Zeitpunkten ein substanzieller Anteil der Daten, und es fand ein nahezu vollumfängliches Treatment Switching statt. Damit erlauben die beiden Studien keine Aussagen zur Nachhaltigkeit des beobachteten Effekts der Traktionstherapie auf die Reduktion der Peniskrümmung. Vor diesem Hintergrund wurde im vorliegenden Bericht trotz des statistisch signifikanten Effekts unmittelbar nach Behandlungsende kein Anhaltspunkt für einen Nutzen bezüglich des Endpunkts Peniskrümmung abgeleitet.

5.3 Patientenrelevanz in Bezug auf den Endpunkt Peniskrümmung

Das Hauptmerkmal der IPP ist die Deformation des Penis, wobei die Peniskrümmung das Leitsymptom darstellt [6,28]. Die Krümmung des Penis, vorwiegend im erigierten Zustand, ist ein für Betroffene direkt wahrnehmbares Symptom der IPP, welches häufig mit weiteren Beschwerden assoziiert ist: Es ist plausibel, dass eine signifikante Krümmung im Kontext einer IPP eine Auswirkung auf die Sexualfunktion hat [19], und dies wurde auch im Betroffenen-gespräch thematisiert. Dass die Krümmung darüber hinaus mit psychischen Beeinträchtigungen wie Angststörungen, einem gestörten Selbstbild oder Depressionen assoziiert ist, wurde in mehreren Studien beschrieben [11,29,30]. Im vorliegenden Bericht wird der Endpunkt

Peniskrümmung – im Sinne einer Veränderung (Reduktion oder Verstärkung) einer zuvor aufgrund der IPP stattgefundenen Krümmung – als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

Die Daten zum Endpunkt Peniskrümmung für die Bewertung nicht zu berücksichtigen wäre auch vor dem Hintergrund problematisch, dass Veränderungen der sexuellen Funktion nur von einem Teil der Patienten, nämlich den sexuell aktiven Patienten, erhoben werden konnten. (Dies betrifft insbesondere den PDQ, siehe Abschnitt A4.3.1.) Der Endpunkt Peniskrümmung konnte dagegen grundsätzlich bei allen Patienten erhoben werden.

Allerdings ist dabei eine Veränderung der Krümmung nur dann patientenrelevant, wenn sich die Krümmung in einem relevanten Ausmaß verändert – das heißt in einem Ausmaß, das hinreichend sicher mit einer spürbaren Veränderung der Symptomatik einhergeht. Eine grundsätzliche Schwierigkeit bei der Definition einer klinischen Relevanzschwelle besteht laut Ziegelmann et al. [28] darin, dass es individuell sehr unterschiedlich und abhängig von der subjektiven Wahrnehmung ist, welches Ausmaß an Krümmung zu funktionellen Einschränkungen führt, d. h. also befriedigenden Geschlechtsverkehr verhindert. In einer Validierungsstudie zum PDQ wurde eine Verbesserung der Krümmung um mindestens 20 bis unter 50 % auf Individualebene als kleine bis moderate Verbesserung bezeichnet [31]. Einige Studien zur Traktionstherapie, wie auch Ziegelmann 2019, berichten Ergebnisse zur individuellen Reduktion der Krümmung, operationalisiert als Reduktion um mindestens 20 Grad. In den Zulassungsstudien zum Vergleich CCH-Injektionen gegenüber Placebo ging ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied in der Verbesserung der Krümmung von 7,7 Grad (entsprach 15,8 Prozentpunkten) unter anderem damit einher, dass unter der CCH-Behandlung der Anteil der Personen, die angaben, dass sich „kleine, aber wichtige Verbesserungen“ bezüglich der Erkrankung ergeben haben (entspricht einem Wert von ≥ 1 Punkt auf dem Global Assessment of Peyronie's Disease Instrument [GAPD]), ebenfalls statistisch signifikant größer war [25].

In der Studie Moncada 2019 betrug die Peniskrümmung der Patienten zu Studienbeginn im Mittel rund 70 Grad, was einer starken Krümmung entspricht [18,19], und zu Studienende bei den Patienten mit Traktionstherapie rund 40 Grad, was einer moderaten Krümmung entspricht (und einer Reduktion der Krümmung um etwa 43 %). In der Kontrollgruppe betrug die Peniskrümmung zu Studienende rund 66 Grad (entsprechend einer Reduktion der Krümmung um etwa 4 %). Im Gruppenvergleich betrug die Reduktion der Krümmung –28,8 Grad. Für die Studie liegen keine Responderanalysen vor. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei der Verbesserung der Peniskrümmung unter der Traktionstherapie in der Studie Moncada 2019 um eine klinisch relevante Veränderung handelt, auch wenn derzeit offen ist, ab welcher Änderung (sowohl auf individueller Ebene als auch im Gruppenvergleich) eine verringerte Krümmung ausreichend groß ist, um als klinisch relevant angesehen zu werden.

5.4 Patientenrelevanz in Bezug auf den Endpunkt Penisverkürzung operationalisiert als gestreckte Penislänge

Zum übergeordneten Endpunkt Penisdeformation lagen Daten zum Endpunkt Penisverkürzung, operationalisiert als gestreckte Penislänge, vor. Die gestreckte Penislänge unterliegt einer großen natürlichen Varianz (5. und 95. Perzentil: circa 10 bis 16,5 cm [22]). Um die Relevanz einer beobachteten Veränderung sicherzustellen, erfolgte eine Orientierung an Normwerten. Die vorliegenden Daten ließen jedoch keine Schlüsse zu, bei welchem Anteil der Patienten sich die Werte zur gestreckten Penislänge von außerhalb des Normbereichs (Abweichung des Mittelwerts der gestreckten Penislänge von mehr als 2,5 Standardabweichungen) in den Normbereich hin verändert haben bzw. umgekehrt. In beiden Studien wurden die Daten zur Penisverkürzung einzig als mittlere gestreckte Penislänge berichtet und wurden damit als nicht geeignet zur Ableitung eines Nutzens angesehen.

Aus Patientenperspektive kann eine IPP-bedingte Verkürzung des Penis per se – d. h. unabhängig von der Berücksichtigung des Normbereichs – einen relevanten Stellenwert einnehmen. Eine qualitative Studie [30] zeigt, dass die Penislänge bei Patienten mit IPP eng mit dem Selbstwertgefühl sowie auch mit der sexuellen Funktion verknüpft sein kann. Darüber hinaus ist die Penislänge ein klinisch relevanter Faktor bei der Auswahl eines geeigneten Operationsverfahrens: Bei einer Penislänge, die für ein Tunica verkürzendes Operationsverfahren nicht mehr ausreicht, werden invasivere und risikoreichere Operationsverfahren empfohlen. Vor diesem Hintergrund wurden Ergebnisse zur Penisverkürzung, operationalisiert als mittlere gestreckte Penislänge, ergänzend dargestellt. Sofern Verbesserungen der Penisverkürzung im Therapieverlauf zu einer relevanten Verbesserung der funktionellen Einschränkung oder des individuellen Leidensdrucks führen, sollte sich dies in den entsprechenden patientenrelevanten Endpunkten (z. B. Probleme beim Geschlechtsverkehr oder Belastung durch Symptome) abbilden.

5.5 Eingeschränkte Änderungssensitivität hinsichtlich des Endpunkts Schmerzen

Studien zur Validierung [23,31] des PDQ zeigen, für die Domäne Penile Pain, dass die mittleren Werte bei Patienten mit IPP in der stabilen Phase im unteren Bereich des theoretisch erreichbaren Wertebereichs liegen und damit eine eingeschränkte Änderungssensitivität aufweisen. Diese Ergebnisse kommen dadurch zustande, dass nur ein geringer Anteil der an IPP Erkrankten in der stabilen Krankheitsphase unter Schmerzen leidet [32]. In beiden eingeschlossenen Studien mit Daten zum Endpunkt Schmerzen wurden ebenfalls – entweder mehrheitlich (Ziegelmann 2019) oder gänzlich (Moncada 2019) – Patienten in der stabilen Phase rekrutiert, was sich in niedrigen mittleren Scorewerten zu Baseline widerspiegelt. In der Studie Moncada 2019 wurden Patienten mit starken Schmerzen explizit ausgeschlossen. Daher war erwartbar, dass keine statistisch signifikanten Effekte zugunsten der Traktions-

therapie hinsichtlich des Endpunkts Schmerzen erreicht werden konnten. Ein Patientenkollektiv mit einem größeren Anteil an Personen mit Schmerzen, d. h. vornehmlich Personen in der akuten Phase, wäre also geeigneter, um mögliche positive Effekte der Traktionstherapie auf penile Schmerzen nachzuweisen.

5.6 Eingeschränkte Änderungssensitivität hinsichtlich des Endpunkts erektile Funktion

Zum Endpunkt erektile Funktion wurden Daten der Studie Moncada 2019 herangezogen. Ausschlusskriterium in dieser Studie war eine bestehende ED zu Studienbeginn (Schwellenwert: < 21 Punkte in der Domäne Erectile Funktion des IIEF, Wertebereich 0-30). Die Daten zu mittleren Scorewerten und Spannweiten zu Studienbeginn bestätigten, dass bei den Patienten allenfalls milde Formen der ED vorlagen: Der Mittelwert in der Gruppe mit Traktionstherapie lag bei 23,6 Punkten (Min; Max: 22; 27) und in der Gruppe ohne Behandlung bei 22,9 Punkten (Min; Max: 21; 28). Daher war auch beim Endpunkt erektile Funktion eine geringe Änderungssensitivität anzunehmen, einhergehend mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für statistisch signifikante Effekte zugunsten der Traktionstherapie. Um sowohl mögliche positive wie auch negative Effekte der Traktionstherapie nachweisen zu können, wäre es sinnvoller, Patienten unabhängig von ihrer erektilen Funktionsfähigkeit in eine Studie einzuschließen.

5.7 Vergleichbarkeit der in den Studien eingeschlossenen Traktionsgeräte

Bei beiden in den eingeschlossenen Studien eingesetzten Geräten zur Durchführung der Traktionstherapie handelt es sich um Stangen-Expander-Systeme. Die Geräte unterscheiden sich insbesondere hinsichtlich Art der Streckung und vorgesehener täglicher Anwendungsdauer:

Während das in der Studie Moncada 2019 eingesetzte Gerät (PeniMaster Pro) eine gerade Streckung vorsieht, wird bei dem in der Studie Ziegelmann 2019 eingesetzten Gerät (RestoreX) die gerade Streckung mit einer Gegenbeugung an der Stelle der Plaque kombiniert.

In der Studie Moncada 2019 lag die angestrebte tägliche Anwendungsdauer nach einer Adaptionphase bei 6 bis 8 Stunden/Tag mit regelmäßigen Pausen. In der Gebrauchsanweisung wird für das Gerät PeniMaster Pro als Behandlungsziel eine Tragedauer von mindestens 3, optimal 8 Stunden täglich (mit einer Regenerationspause von einer halben Stunde nach spätestens 3 Stunden) angegeben [24]. Die angestrebte Anwendungsdauer in der Studie Ziegelmann 2019 lag – je nach Studienarm – bei 1- bis 3-mal täglich 30 Minuten. Für das Gerät RestoreX werden in der Gebrauchsanweisung täglich 2 Behandlungseinheiten von je 30 Minuten (davon jeweils 15 Minuten gerade Streckung und Gegenbeugung) empfohlen; im Anschluss an eine 3-monatige Behandlungsphase wird als Erhaltungstherapie dann 1 Behandlungseinheit von 30 Minuten in der Woche empfohlen [33]. Die empfohlene tägliche Anwendungsdauer unterscheidet sich also etwa um den Faktor 6 (1 h oder 6 h). Es ist zu

erwarten, dass sich der unterschiedliche Behandlungsaufwand der Geräte auf die Therapietreue auswirkt.

Des Weiteren unterscheiden sich die Geräte hinsichtlich ihrer Verfügbarkeit auf dem deutschen bzw. europäischen Markt: Die Mehrzahl der angebotenen Traktionsgeräte einschließlich des in der Studie Moncada 2019 verwendeten Geräts PeniMaster Pro verfügen über ein CE-Zertifikat und sind somit auf dem deutschen Markt erhältlich. Das in den USA entwickelte Gerät RestoreX ist dagegen mangels CE-Zertifikat nicht auf dem europäischen Markt erhältlich. Der Hersteller informiert auf seiner Homepage darüber, dass eine CE-Zertifizierung angestrebt ist [34].

Auf Basis der verfügbaren Daten aus den beiden Studien konnte eine mögliche Effektmodifikation aufgrund des Gerätetyps nicht geprüft werden. Jedoch weisen die Ergebnisse beider Studien hinsichtlich eines möglichen Nutzens jeweils in dieselbe Richtung, nämlich zugunsten der Traktionstherapie mithilfe des jeweils eingesetzten Geräts. In Bezug auf Nebenwirkungen wurden in den Studien ähnliche Ergebnisse beobachtet: Bei Moncada 2019 traten bei etwa 43 % der Patienten, bei Ziegelmann 2019 bei etwa 54 % der Patienten der Interventionsgruppe leichte, vorübergehende UEs auf. Die Abbruchrate wegen UEs war in der Studie Moncada 2019 (3 von 46) tendenziell höher als in der Studie Ziegelmann 2019 (0 von 82), insgesamt veranlassten UEs nur wenige Studienteilnehmer zum Abbruch der Studie.

In der Literatur werden sowohl Traktionsgeräte mit alleiniger gerader Streckung als auch das Traktionsgerät mit Gegenbeugung (RestoreX) der Traktionstherapie zugeordnet. Auch dies spricht dafür, dass bei beiden Gerätetypen der gleiche Wirkungsmechanismus zur Anwendung kommt und die verschiedenen Produkte zur Anwendung der Methode grundsätzlich vergleichbar sind hinsichtlich ihres möglichen Nutzens und Schadens. Für den Fall, dass RestoreX eine Zulassung für den europäischen Markt erhält, wäre es sinnvoll, dies im Rahmen der Planung einer möglichen Erprobungsstudie zu berücksichtigen.

5.8 Erkrankungsdauer der in den Studien eingeschlossenen Patienten

Grundsätzlich kann die Traktionstherapie sowohl in der stabilen als auch in der akuten Krankheitsphase zur Anwendung kommen [7,20,24,35].

In der Studie Moncada 2019 wurden ausschließlich Patienten der stabilen Phase eingeschlossen. Die mediane Erkrankungsdauer in Interventions- und Kontrollgruppe lag bei jeweils 19 und 20 Monaten mit einer Standardabweichung von 6 und 5 Monaten. In der Studie Ziegelmann 2019 wurden sowohl Patienten der akuten als auch der stabilen Phase eingeschlossen. Die Mehrheit der Patienten befanden sich in der stabilen Krankheitsphase. Die mittlere Erkrankungsdauer in Interventions- und Kontrollgruppe lag bei jeweils 46 und 52 Monaten mit einer Standardabweichung von 45 und 33 Monaten. Dass weniger Patienten in der akuten Phase eingeschlossen wurden, kann verschiedene Gründe haben, z. B. ist das

Zeitfenster der akuten Phase im Vergleich zur stabilen Phase kürzer und damit die Prävalenz der IPP-Betroffenen in der stabilen Phase höher als in der akuten Phase. Die uns vorliegenden Studien liefern keine Daten zu einer möglichen Effektmodifikation, die auf qualitativ unterschiedliche Effekte hinsichtlich der Krankheitsphase hinweisen würden. Im Rahmen einer möglichen Erprobungsstudie sollte der Einfluss der Krankheitsphase auf den Effekt der Traktionstherapie untersucht werden.

5.9 Angemessenheit der Vergleichsintervention

Die 2 eingeschlossenen Studien beziehen sich auf den Vergleich Traktionstherapie gegenüber keiner Behandlung. Es wurden keine geeigneten Studien zu weiteren potenziellen Fragestellungen (z. B. Traktionstherapie versus Operation) identifiziert.

Grundsätzlich wären auch alternative Vergleichsinterventionen denkbar. Aktuell gibt es allerdings keine krankheitsphasenübergreifende, empfohlene Standardtherapie. Die derzeit eingesetzten Therapien orientieren sich insbesondere an der Krankheitsphase. Bezogen auf die *akute* Phase gibt es derzeit keine Evidenz für eine wirksame Therapie, die darauf abzielt, das Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten. Für die *stabile* Phase werden primär Operationsverfahren empfohlen, da die gemäß Leitlinien als mögliche konservative Therapien genannten intraläsionalen Injektionen in Deutschland kaum eingesetzt werden, sei es aufgrund fehlender Zulassung für die Indikation [3] oder zurückgezogener Zulassung [14]. Die Wahl der Operationstechnik erfolgt in Abhängigkeit von Penislänge, Krümmungsgrad, erektiler Funktion und Patientenwunsch [7].

In der EAU-Leitlinie [7] sowie einer auf 3 Leitlinien beruhenden Publikation zum klinischen Behandlungspfad bei IPP [35] wird die Traktionstherapie insbesondere für Personen in der akuten Phase empfohlen und in Bezug auf die Therapiekaskade vor der Operation verortet. Im Widerspruch zu dieser Empfehlung rekrutierten die eingeschlossenen Studien mehrheitlich Männer in der stabilen Phase, obwohl zumindest die Studie Ziegelmann 2019 hinsichtlich der Krankheitsphase keine Einschränkung machte. Dieser Widerspruch könnte darin begründet sein, dass Patientenpräferenzen aufgrund der mit operativen Eingriffen verbundenen möglichen Komplikationen auch in der stabilen Phase eher zu konservativen Therapien wie der Traktionstherapie tendieren, insbesondere auch, um im Idealfall eine Operation zu verhindern. Vor dem Hintergrund wird der Vergleich Traktionstherapie gegenüber keiner Behandlung als angemessen betrachtet.

6 Fazit

Für die Beantwortung der Fragestellung wurden 2 randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen. Beide Studien bezogen sich auf den Vergleich penile Traktionstherapie gegenüber keiner Behandlung.

Zum Endpunkt Penisdeformation zeigten die Daten, dass die Traktionstherapie kurzfristig, d. h. unmittelbar im Anschluss an die 3-monatige Behandlung, die durch die Erkrankung verursachte Krümmung des Penis stärker reduzierte als keine Behandlung. Allerdings lagen keine verwertbaren Daten dazu vor, ob dieser Effekt auch längerfristig anhält, und es wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet.

Zu den Endpunkten Schmerzen, sexuelle Funktion und Belastung durch Symptome zeigten sich keine Vorteile, sodass kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Traktionstherapie im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet wurde.

Zu den Endpunkten psychische Beeinträchtigung und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor.

Zum Endpunkt Nebenwirkungen wurde auf Basis der vorliegenden Daten kein Anhaltspunkt für einen Schaden der Traktionstherapie im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet.

Zusammenfassend wurde kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Traktionstherapie im Vergleich zu keiner Behandlung abgeleitet.

Anhand der vorliegenden Ergebnisse zur Reduktion der Peniskrümmung zum Ende der 3-monatigen Therapiephase lässt sich für die Traktionstherapie bei der IPP ein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative im Vergleich zu keiner Behandlung ableiten. Da keine laufenden Studien identifiziert wurden, die für einen Nutznachweis grundsätzlich geeignet wären, wurden Eckpunkte für eine mögliche Erprobungsstudie skizziert.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.11.2022 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der penilen Traktionstherapie bei Induratio penis plastica beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Am 10.01.2023 wurde ein Betroffener konsultiert, um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck davon zu gewinnen, wie IPP-Betroffene (oder ihre Angehörigen) die Erkrankung erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung wünschen.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 08.02.2023 wurde am 16.02.2023 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 26.06.2023, wurde am 03.07.2023 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 31.07.2023 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A4 „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

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

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Der übergeordnete patientenrelevante Endpunkt Penisdeformation wird durch die Endpunkte Peniskrümmung und Penisverkürzung charakterisiert. Daten zum Endpunkt Penisverkürzung operationalisiert als mittlere gestreckte Penislänge werden ergänzend dargestellt (siehe Abschnitte 5.4 und A3.5).

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen und Ergänzungen im Abschlussbericht:

- Spezifizierung zu Aspekten der skizzierten Erprobungsstudie (Zielpopulation und Studienplanung; Abschnitt 4.7)
- Ergänzung der Argumentation zur Patientenrelevanz in Bezug auf den Endpunkt Penisverkürzung operationalisiert als gestreckte Penislänge (Abschnitt 5.4)
- Ergänzung des Abschnitts Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten um eine zusätzlich identifizierte systematische Übersicht (Abschnitt A4.1).

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

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

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.1 [36] erstellt.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Personen mit behandlungsbedürftiger Induratio penis plastica aufgenommen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Prüfintervention ist die penile Traktionstherapie allein oder im Rahmen einer multimodalen Behandlung.

Die Vergleichsinterventionen sind andere im deutschen Versorgungskontext verfügbare Therapien oder keine (aktive) Behandlung.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität (z. B. Penisdeformation, Schmerzen, sexuelle Funktion, psychische Beeinträchtigung)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

A2.1.4 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 A2.1.2 genannten Interventionen und alle in A2.1.3 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.

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.7 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 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Personen mit behandlungsbedürftiger Induratio penis plastica (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit peniler Traktionstherapie allein oder im Rahmen einer multimodalen Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit anderen im deutschen Versorgungskontext verfügbaren Therapien oder keine (aktive) Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCT
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [37] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [38] 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	

A2.1.8 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 Personen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Personen 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 Personen vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.2 Informationsbeschaffung

A2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 23.08.2022 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. 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 (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ 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, ob und, wenn ja, welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des Berichtsplans anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt A2.2.2).

A2.2.2 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-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.2.1), 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.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

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

Aufgrund der separaten Suche in ClinicalTrials.gov werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieses Registers entfernt.

- 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 werden folgende Hersteller:

- Andromedical S.L.
- DanaMedic ApS
- MSP Concept GmbH & Co. KG
- Swiss Sana AG
- Pathright Medical Inc.
- QuickExtenderPro Inc.
- US PhysioMED Inc.

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

A2.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suche in MEDLINE wurde auf das Publikationsdatum ab Januar 2018 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [36] sowie auf Humanstudien.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [39], sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase) [36]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [36] sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Cochrane-Central-Register-of-Controlled-Trials-Suche Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

A2.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

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

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

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

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

- Studienregister
- 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.

A2.3 Informationsbewertung und -synthese

A2.3.1 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 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 A2.3.3 bis A2.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Personen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Personen, 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 Personen zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.3.2 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 Studienteilnehmenden 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.

A2.3.3 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 [40] 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 gemäß der Methode nach Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [41]. 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 nach 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 schmäler ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Ist dies der Fall, wird die Schätzung nach Knapp und Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens nach 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 nach DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian und Laird nicht statistisch signifikant, wird auf die qualitative Zusammenfassung verzichtet, da in diesem Fall auch ein korrektes Verfahren keinen statistisch signifikanten Effekt ergeben kann.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [42] angewendet werden.

A2.3.4 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 eingestuft 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 A2.3.6).

A2.3.5 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
- Krankheitsphase (akut / chronisch)
- tägliche Anwendungsdauer der Traktionstherapie

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 Personen eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.6 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			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a	
			deutlich		mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [36]).						

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.

Falls kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden ableitbar ist, wird eine Aussage zum Potenzial der Behandlungsmethode getroffen und es werden ggf. Eckpunkte einer Erprobungsstudie formuliert.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von der 1 identifizierten systematischen Übersicht (siehe Kapitel A6) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 29.06.2023 statt.

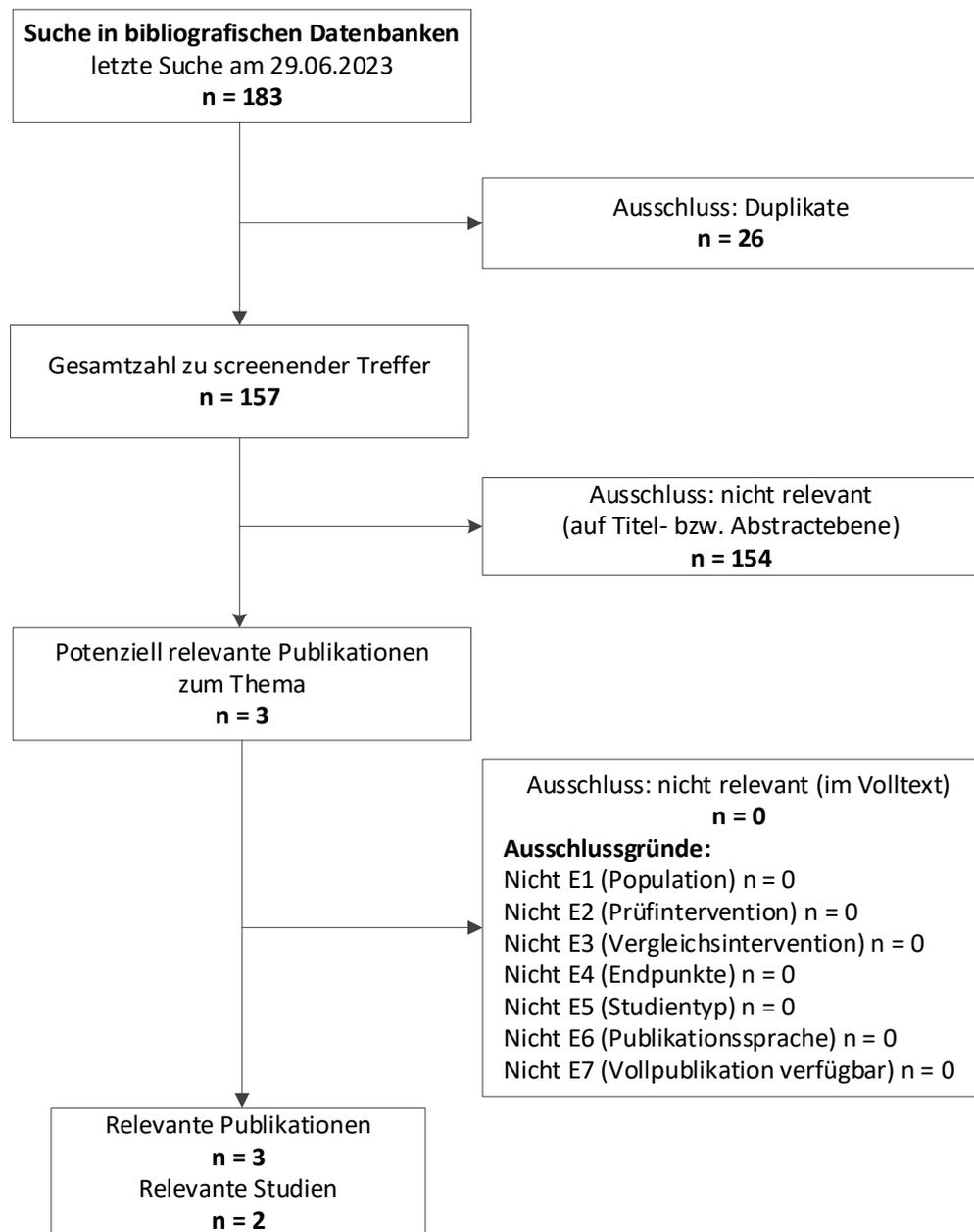


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 5):

Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Ziegelmann 2019	NCT03389854	ClinicalTrials.gov [43]	ja

Über den Studienregistereintrag der Studie Ziegelmann 2019 wurde außerdem ein statistischer Analyseplan [44] zur selbigen Studie identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 29.06.2023 statt.

A3.1.2.1.3 Herstelleranfragen

Andromedical S.L. und MSP Concept GmbH & Co. KG unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung. DanaMedic ApS, Swiss Sana AG, Pathright Medical Inc., QuickExtenderPro Inc. und US PhysioMED Inc. unterschrieben diese nicht.

Aus den übermittelten Dokumenten wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die übermittelten Dokumente wurden im Rahmen der Titel-Abstract-Sichtung ausgeschlossen.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.2.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurde 1 systematische Übersicht identifiziert – die entsprechende Referenz findet sich in Kapitel A6. Die Referenzliste dieser systematischen Übersicht wurde gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.2.2.3 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.2.2.4 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 6). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Moncada 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Methode der Randomisierung ▪ Methode der Verdeckung der Gruppenzuteilung ▪ Details zu Ergebnissen patienten-relevanter Endpunkte, speziell zu Mittelwertdifferenzen, Konfidenzintervallen und p-Werten ▪ Anteil fehlender Werte in Bezug auf den Peyronie's Disease Questionnaire 	nein	-
Ziegelmann 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Methode der Randomisierung ▪ Methode der Verdeckung der Gruppenzuteilung 	nein	-

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 2 relevante Studien identifiziert (siehe auch Tabelle 7).

Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
Moncada 2019	ja [17]	nein	nein	nein
Ziegelmann 2019	ja [20,21]	ja [43] / ja [43]	nein	nein

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Patientenzahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer	Relevante Endpunkte ^a
Moncada 2019	RCT (1:1), multizentrisch (6 Zentren)	93	Traktionstherapie	keine Behandlung	Spanien 03/2016 – 06/2017 ^b	3 Monate	primär: Penisdeformation sekundär: Schmerzen, sexuelle Funktion, Belastung durch Symptome, Nebenwirkungen
Ziegelmann 2019	RCT (1:1:1:1), monozentrisch	110	Traktionstherapie (3 Gruppen mit je 1-, 2- oder 3-maliger täglicher Anwendung)	keine Behandlung	USA 10/2017 – 06/2019	3 Monate ^c	primär: Nebenwirkungen sekundär: Penisdeformation, Schmerzen, sexuelle Funktion, Belastung durch Symptome
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Rekrutierungs- / Randomisierungszeitraum</p> <p>c. Analysen zu den Zeitpunkten 6 und 9 Monate beruhten nicht auf den gemäß ursprünglichem RCT-Design zugeteilten Behandlungsgruppen. Es fand ein fast vollständiger Wechsel von der Kontrollgruppe hin zur Interventionsgruppe statt.</p> <p>N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Tabelle 9: Charakterisierung der Traktionstherapie in den eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Traktionstherapie ^{a, b}
Moncada 2019	<p>Traktionsgerät PeniMaster PRO</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fixierung der Eichel <ul style="list-style-type: none"> ▫ im physiologisch ausgeformten, individuell adjustierbaren Vakuumaufsatz ▫ mittels Adhäsion zwischen Eichel und Vakuumaufsatz, wobei die Latexmembran der Eichelkammer mit einer Kontaktflüssigkeit benetzt ist ▫ mittels Unterdrucks, der mithilfe der Anwendung eines Pumpballs oder eines Schlauch-Anlegesystems erzeugt wird ▪ Die Zugkraft erfolgt achsensymmetrisch, d. h., es erfolgt eine gerade Streckung. ▪ Die Zugkraft wird individuell über einen Federmechanismus eingestellt. Die ausgeübte Zugkraft beträgt je nach Einstellung 230 bis 1150 g. Empfohlen wird eine Zugkraft von mindestens 690 g. ▪ Nach 10 bis 20 Minuten Tragedauer sollte die Anpassung der Zugkraft geprüft und ggf. nachadjustiert werden. <hr/> <p>Behandlungsplan</p> <p>Adaptionsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ bis Tag 5 <ul style="list-style-type: none"> - Verlängerung des Stangen-Expanders: 0 cm - Anwendungsdauer: 3 Stunden/Tag ▫ Tag 6–10 <ul style="list-style-type: none"> - Verlängerung des Stangen-Expanders: + 0,5 cm - Anwendungsdauer: 3–6 Stunden/Tag ▫ Tag 11–15 <ul style="list-style-type: none"> - Verlängerung des Stangen-Expanders: + 0,5 cm - Anwendungsdauer: 6–8 Stunden/Tag <p>Behandlungsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Woche 3–12 <ul style="list-style-type: none"> - Verlängerung des Stangenexpanders: + 0,5 cm/Woche - Anwendungsdauer: 6–8 Stunden/Tag <hr/> <p>Die Behandlung wird alle 2 Stunden für 30 Minuten unterbrochen; bei Taubheitsgefühlen oder anderen Beschwerden wird die Traktion vorzeitig unterbrochen. Das Traktionsgerät soll nicht während der Nacht getragen werden.</p>
Ziegelmann 2019	<p>Traktionsgerät RestoreX^c</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fixierung der Eichel mittels einer Klemme. Durch eine individuell adjustierbare Verschluss-Vorrichtung der Klemme und Anpassung der Klemmenhöhe ist der Grad der Fixierung variabel. Um den Tragekomfort zu verbessern, wird den Anwendern das Anbringen des mitgelieferten selbsthaftenden Verbands empfohlen. ▪ Die Anpassung der Zugkraft erfolgt über einen Federmechanismus. Die vorgesehene optimale Spannung wird vom Anwender folgendermaßen erreicht: Durch Verlängerung der Stangen soll die auf den Stangen angebrachte Linie nicht mehr sichtbar sein. ▪ Die Beugung des Penis in die Gegenrichtung der Krümmung ist in 4 Positionen – mit steigendem Winkel – möglich. Ggf. ist eine Reduktion der zuvor eingestellten Zugkraft nötig, um eine maximale Beugung zu erreichen. ▪ Nach einigen Minuten Tragedauer sollte sowohl die Anpassung der Zugkraft als auch der Beugung geprüft und ggf. nachadjustiert werden.

Tabelle 9: Charakterisierung der Traktionstherapie in den eingeschlossenen Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Traktionstherapie ^{a, b}
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlungsdauer: 3 Monate ▪ 3 Behandlungsarme mit 1-, 2- oder 3-maliger Anwendung/Tag ▪ Anwendung: RestoreX für 30 Minuten (15 Minuten gerade Streckung und 15 Minuten mit Gegenbeugung)
<p>a. Beide Studien beziehen sich auf den Vergleich Traktionstherapie versus keine Behandlung.</p> <p>b. Für die Charakterisierung der in den Studien angewandten Traktionstherapie wurden neben den eingeschlossenen Studien jeweils die Gebrauchsanweisungen der Geräte herangezogen [24,33].</p> <p>c. Der Stangen-Expander ist für eine gestreckte Penislänge (gemessen von der Schambeinfuge zur Penisspitze) von 10 bis 16 cm voreingestellt. Bei einer Penislänge > 16 cm ist eine Stangenerweiterung möglich.</p>	

Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Moncada 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: k. A. ▪ Diagnose IPP ≥ 1 Jahr ▪ Krankheitsphase: stabil (≥ 3 Monate vor Studieneinschluss keine Veränderung) ▪ uniplanare Krümmung von ≥ 45 Grad 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ erektile Dysfunktion ▪ starke Schmerzen ▪ sanduhrförmige Deformation ▪ komplexe Krümmungen ▪ Bereiche mit Einziehung der Tunica albuginea ▪ vorangegangene intraläsionale Behandlungen mit Collagenase clostridium histolyticum oder anderen Wirkstoffen
Ziegelmann 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter > 18 Jahre ▪ Diagnose IPP ▪ Krankheitsphase: akut (Krankheitsdauer ≤ 3 Monate) oder stabil (Krankheitsdauer > 3 Monate) ▪ Krümmung > 30 Grad, uni- oder multiplanar 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ gestreckte Penislänge < 7 cm ▪ schwerer Diabetes (Organversagen)
k. A.: keine Angabe; IPP: Induratio penis plastica		

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie zu Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Moncada 2019		Ziegelmann 2019	
	Traktions- therapie	Keine Behandlung	Traktions- therapie	Keine Behandlung
N	41 ^a	39 ^b	82	28
Alter [Jahre], MW (SD)	58 (12)	58 (12)	59 (7)	58 (10)
Dauer der Erkrankung ^c [Monate], MW (SD)	19 ^d (6)	20 ^d (5)	46 (45)	52 (33)
Dauer der stabilen Phase [Monate], MW (SD)	8 ^d (4)	9 ^d (4)	34 (35)	32 (30)
Peniskrümmung, primär [Winkelgrad], MW (SD)	72,3 [61; 105] ^e	68,7 [58; 102] ^e	45,4 (13,4)	44,2 (12,0)
Peniskrümmung, kombiniert [Winkelgrad], MW (SD)	Ausschlusskriterium		59,7 (22,6)	58,3 (25,3)
Richtung der Krümmung [%]				
dorsal	k. A.	k. A.	36,6	35,7
dorsolateral	k. A.	k. A.	57,3	60,7
lateral	k. A.	k. A.	4,9	3,6
ventrolateral	k. A.	k. A.	1,2	0
ventral	k. A.	k. A.	0	0
Penislänge, gestreckt [cm], MW (SD)	11,9 (3,0)	11,2 (3,4)	14,8 (1,4)	14,8 (1,5)
Verkürzung des Penis [%]	k. A.	k. A.	83,3 ^f	96,4 ^f
Penisumfang [cm], MW (SD)	11,3 (2,2) ^g	10,8 (3,1) ^g	k. A.	k. A.
Einziehung der Tunica albuginea [%]	Ausschlusskriterium		37,5	48,0
sanduhrförmige Deformation [%]	Ausschlusskriterium		40,3	38,5
Kalzifikation [%]	k. A.	k. A.	8,7	33,3
Probleme beim Geschlechtsverkehr ^h , MW (SD)	12,3 [6; 26] ^{e, i}	15,1 [8; 28] ^{e, i}	9,8 (5,5)	10,4 (6,8)
Schmerzen ^j , MW (SD)	0,4 [0; 3] ^e	0,5 [0; 3] ^e	2,8 (4,2)	2,8 (4,0)
Belastung durch Symptome ^k , MW (SD)	13,8 [7; 23] ^{e, i}	12,1 [7; 21] ^{e, i}	8,7 (4,4)	9,8 (3,9)
Sexual Encounter Profile [%]				
Frage 2: Penetrationsfähigkeit [%]	k. A.	k. A.	82,4	77,8
Frage 3: Ausreichende Erektionsdauer [%]	k. A.	k. A.	75,7	77,8
IIEF-Score, MW (SD)				
Domäne Erektile Funktion ^l	23,6 [22; 27] ^e	22,9 [21; 28] ^e	19,2 (9,7)	19,7 (8,5)
Domäne Orgasmusfunktion ^m	k. A.	k. A.	7,7 (3,2)	7,1 (3,1)
Domäne Sexuelles Verlangen ⁿ	k. A.	k. A.	6,8 (2,3)	6,9 (2,2)
Domäne Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr ^o	k. A.	k. A.	7,4 (4,9)	7,4 (4,3)
Domäne Allgemeine Zufriedenheit ^p	k. A.	k. A.	6,2 (2,7)	5,8 (2,4)
Vorbehandlungen ^q [%]	k. A.	k. A.	65,9	74,1
Therapie- oder Studienabbruch ^r , n (%)	6 (12,8) ^s	7 (15,2) ^s	19 (23,2) ^s	1 (3,6) ^s

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulationen sowie zu Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Moncada 2019		Ziegelmann 2019	
	Traktions- therapie	Keine Behandlung	Traktions- therapie	Keine Behandlung
a. Anzahl Patienten, die in die Endauswertung eingegangen sind. Ursprünglich wurden 47 Patienten randomisiert.				
b. Anzahl Patienten, die in die Endauswertung eingegangen sind. Ursprünglich wurden 46 Patienten randomisiert.				
c. seit Symptombeginn				
d. Median				
e. [Minimum; Maximum]				
f. keine Angaben zur Erfassung				
g. im schlaffen Zustand				
h. erfasst mittels PDQ, Domäne Psychological and Physical Symptoms, Wertebereich von 0–24; höhere Werte entsprechen einer höheren Symptomschwere				
i. die angegebenen maximalen Werte zu Studienbeginn lagen außerhalb des – gemäß Scoring-Anweisung – möglichen Wertebereichs und sind daher implausibel.				
j. erfasst mittels PDQ, Domäne Penile Pain, Wertebereich von 0–30; höhere Werte entsprechen einem höheren Schmerzempfinden				
k. erfasst mittels PDQ, Domäne Symptom Bother, Wertebereich von 0–16; höhere Werte entsprechen einem höheren Belastungsempfinden				
l. Wertebereich von 0–30; höhere Werte entsprechen einer besseren erektilen Funktion				
m. Wertebereich von 0–10; höhere Werte entsprechen einer besseren orgasmischen Funktion				
n. Wertebereich von 0–10; höhere Werte entsprechen einem größeren sexuellen Verlangen				
o. Wertebereich von 0–15; höhere Werte entsprechen einer größeren Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr				
p. Wertebereich von 0–10; höhere Werte entsprechen einer größeren generellen Zufriedenheit				
q. Patienten haben mindestens eine dieser Therapien erhalten: Collagenase clostridium histolyticum, andere intraläsionale Injektion, orale Therapie, Traktionstherapie, Vakuumerektionshilfe, topische Therapie oder Operation				
r. unklar, ob Studien- oder Therapieabbrecher				
s. eigene Berechnung				
IIEF: International Index of Erectile Function; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; n: Anzahl Patienten in Kategorie; PDQ: Peyronie's Disease Questionnaire; SD: Standardabweichung				

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Teilnehmende Personen	Behandelnde Personen			
Penile Traktionstherapie versus keine Behandlung							
Moncada 2019	unklar	unklar	nein	nein	unklar ^a	nein ^b	hoch
Ziegelmann 2019	unklar	unklar	nein	unklar	ja	ja	hoch
<p>a. kein Registereintrag oder Studienprotokoll zu a priori geplanten Analysen verfügbar; Cox proportional Hazards Regression als Methode zur Datenanalyse beschrieben, ohne Ergebnisse zu dieser Analyse zu berichten</p> <p>b. Ergebnisse unklar und inkonsistent berichtet, beispielsweise in Bezug auf die Grenzen der Kategorien bei der Bildung von Strata nach Anwendungsdauer; des Weiteren unvollständige, vereinzelt implausible und fehlerhafte Darstellung der Studienergebnisse</p>							

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde in beiden eingeschlossenen Studien als hoch bewertet (siehe Abschnitt A3.2.2). Da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf Endpunktebene niederschlägt, ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sämtlicher Endpunkte in den beiden Studien ebenfalls als hoch zu bewerten. Es erfolgte daher keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials.

A3.3.2 Endpunkt Penisdeformation

Ergebnisse zum Endpunkt Peniskrümmung

Tabelle 13: Ergebnisse zur Peniskrümmung (in Winkelgrad)

Studie Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach 3 Monaten		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	Min; Max	MW	SD	MW	Min; Max	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Moncada 2019										
Traktionstherapie	41	72,3	61; 105	41,1	k. A.	-31,2	-15; -50	-28,8 ^b	k. A.	< 0,05
keine Behandlung	39	68,7	58; 102	66,3	k. A.	-2,4 ^b	k. A.			
a. Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.										
b. eigene Berechnung										
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus Intention-to-treat-Population; SD: Standardabweichung										

In einer weiteren Auswertung zum Endpunkt Peniskrümmung in der Studie Moncada 2019 wurde die Veränderung der Peniskrümmung nach unterschiedlichen täglichen Anwendungsdauern stratifiziert. Allerdings ist diese Auswertung unvollständig und inkonsistent berichtet. Die Ergebnisse sind daher nicht interpretierbar und nicht geeignet zur Ableitung einer Nutzenaussage.

A3.3.3 Endpunkt Schmerzen

Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzen

Tabelle 14: Ergebnisse zu Schmerzen

Instrument Studie Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach 3 Monaten		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Peyronie's Disease Questionnaire – penile Schmerzen (Domäne Penile Pain, Wertebereich 0–30, höhere Werte entsprechen einem größeren Schmerzempfinden)										
Moncada 2019										
Traktionstherapie	41	0,4	Min; Max 0; 3	0,5	k. A.	0,1 ^b	k. A.			
keine Behandlung	39	0,5	Min; Max 0; 3	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Ziegelmann 2019										
Traktionstherapie	59	2,8	4,2	k. A.	k. A.	-1,4	3,2	-0,6 ^b	k. A.	0,26
keine Behandlung	23	2,8	4,0	k. A.	k. A.	-0,8	3,6			
<p>a. Anzahl der Patienten, die laut Publikation in die Auswertung des PDQ eingingen. Allerdings setzt die Beantwortung der Fragen zur Domäne Penile Pain vaginalen Geschlechtsverkehr in den vorangegangenen 3 Monaten voraus. Es gibt keine Angabe darüber, auf wie viele Patienten dies zutraf. Damit ist unklar, wie viele Patienten in die Auswertung dieser Domäne eingingen. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf unterschiedlichen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus Intention-to-treat-Population; PDQ: Peyronie's Disease Questionnaire; SD: Standardabweichung</p>										

A3.3.4 Endpunkt sexuelle Funktion

Ergebnisse zum Endpunkt erektile Funktion

Tabelle 15: Ergebnisse zur erektilen Funktion

Instrument (Bereich) Studie Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach 3 Monaten		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	Min; Max	MW	Min; Max	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Internationaler Index der erektilen Funktion – erektile Funktion (Domäne Erectile Function, Wertebereich 0–30, höhere Werte entsprechen einer besseren erektilen Funktion)										
Moncada 2019										
Traktionstherapie	41	23,6	22; 27	26,1	22; 29	2,5 ^b	k. A.	k. A.	k. A.	> 0,05
keine Behandlung	39	22,9	21; 28	k. A.		k. A.				
<p>a. Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus Intention-to-treat-Population; SD: Standardabweichung</p>										

Ergebnisse zum Endpunkt Probleme beim Geschlechtsverkehr

Tabelle 16: Ergebnisse zu Problemen beim Geschlechtsverkehr

Instrument Studie Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach 3 Monaten		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Peyronie's Disease Questionnaire – Probleme beim Geschlechtsverkehr (Domäne Psychological and Physical Symptoms, Wertebereich 0–24, höhere Werte entsprechen einer höheren Symptomschwere)										
Ziegelmann 2019										
Traktionstherapie	59	9,8	5,5	k. A.	k. A.	-2,3	4,1	-1,7 ^b	k. A.	0,09
keine Behandlung	23	10,4	6,8	k. A.	k. A.	-0,6	3,3			
<p>a. Anzahl der Patienten, die laut Publikation in die Auswertung des PDQ eingingen. Allerdings setzt die Beantwortung der Fragen zur Domäne Psychological and Physical Symptoms vaginalen Geschlechtsverkehr in den vorangegangenen 3 Monaten voraus. Es gibt keine Angabe darüber, auf wie viele Patienten dies zutraf. Damit ist unklar, wie viele Patienten in die Auswertung dieser Domäne eingingen. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf unterschiedlichen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus Intention-to-treat-Population; PDQ: Peyronie's Disease Questionnaire; SD: Standardabweichung</p>										

A3.3.5 Endpunkt Belastung durch Symptome

Ergebnisse zum Endpunkt Belastung durch Symptome

Tabelle 17: Ergebnisse zur Belastung durch Symptome

Instrument Studie Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach 3 Monaten		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Peyronie's Disease Questionnaire – Belastung durch Symptome (Domäne Symptom Bother, Wertebereich 0–16, höhere Werte entsprechen einem höheren Belastungsempfinden)										
Ziegelmann 2019										
Traktionstherapie	59	8,7	4,4	k. A.	k. A.	-2,4	3,4	-1,5 ^b	k. A.	0,07
keine Behandlung	23	9,8	3,9	k. A.	k. A.	-0,9	4,2			
<p>a. Anzahl der Patienten, die laut Publikation in die Auswertung des PDQ eingingen. Allerdings setzt die Beantwortung der Fragen zur Domäne Symptom Bother vaginalen Geschlechtsverkehr in den vorangegangenen 3 Monaten voraus. Es gibt keine Angabe darüber, auf wie viele Patienten dies zutraf. Damit ist unklar, wie viele Patienten in die Auswertung dieser Domäne eingingen. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf unterschiedlichen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus Intention-to-treat-Population; PDQ: Peyronie's Disease Questionnaire; SD: Standardabweichung</p>										

A3.3.6 Endpunkt Nebenwirkungen

Ergebnisse zum Endpunkt Nebenwirkungen

Tabelle 18: Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Endpunkt Unerwünschtes Ereignis	Studie	Traktions- therapie			Keine Behandlung			Intervention vs. Vergleich		
		N	n	(%)	N	n	(%)	Effektmaß [95 %-KI]	p-Wert	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse										
Gesamtrate SUEs	Ziegelmann 2019	82	0	0	k. A.			k. A.		
Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse										
Studienabbrüche wegen UEs	Moncada 2019	46 ^a	3 ^b	6,5	k. A.			k. A.		
	Ziegelmann 2019	82	0	0	k. A.			k. A.		
Nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse										
Gesamtrate nicht schwerwiegende UEs ^c	Moncada 2019	46 ^a	20 ^{d,e}	43	k. A.			k. A.		
	Ziegelmann 2019	82	44 ^e	53,7 ^e	k. A.			k. A.		
erektiler Dysfunktion	Moncada 2019	46 ^a	0	0	k. A.			k. A.		
penile Rötung oder Verfärbung	Ziegelmann 2019	62	28 ^e	45,2	k. A.			k. A.		
penile Gefühlsstörung	Ziegelmann 2019	62	16 ^e	25,8	k. A.			k. A.		
vorübergehendes Kältegefühl an der Eichel	Ziegelmann 2019	62	2 ^e	3,2	k. A.			k. A.		
vorübergehende, milde Schmerzen	Ziegelmann 2019	62	33 ^e	53,2	k. A.			k. A.		
moderate oder starke Schmerzen	Ziegelmann 2019	62	0	0	k. A.			k. A.		
vorübergehende Unebenheit	Ziegelmann 2019	62	1 ^e	1,6	k. A.			k. A.		
vorübergehende Schwellung	Ziegelmann 2019	62	2 ^e	3,2	k. A.			k. A.		
vorübergehende neue, geringfügige Krümmung	Ziegelmann 2019	62	1 ^e	1,6 ^e	k. A.			k. A.		
vorübergehende milde Hauterosion durch Tape	Ziegelmann 2019	62	1 ^e	1,6 ^e	k. A.			k. A.		
vorübergehender verzögerter Urinstrahl	Ziegelmann 2019	62	1 ^e	1,6 ^e	k. A.			k. A.		
Hautausschlag durch Tape	Ziegelmann 2019	62	1 ^e	1,6 ^e	k. A.			k. A.		
vorübergehende Hodenschmerzen	Ziegelmann 2019	62	1 ^e	1,6 ^e	k. A.			k. A.		
<p>a. Angabe beruht auf der Annahme, dass von den 47 randomisierten Patienten 1 als Lost to Follow-up bezeichnete Person nicht berücksichtigt wurde.</p> <p>b. Hierbei handelte es sich um 2 Patienten mit Ödemen an der Eichel sowie 1 Patienten mit Schmerzen am Penischaft aufgrund übermäßiger Anwendung der Traktionstherapie.</p> <p>c. in der Publikation als „mild und vorübergehend“ bezeichnet</p> <p>d. enthält auch die 3 UEs, die zum Studienabbruch geführt haben</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>										

A3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen oder Analysen zu anderen Effektmodifikatoren, beispielsweise hinsichtlich der präspezifizierten Kategorien Alter, Krankheitsphase und Anwendungsdauer, wurden nicht durchgeführt, da die vorliegenden Studiendaten hierfür nicht geeignet waren. Darüber hinaus wurden zu keiner der beiden Studien in den Publikationen verwertbare Analysen zu Subgruppenmerkmalen oder Effektmodifikatoren berichtet.

A3.5 Ergänzender Endpunkt

Ergebnisse zum ergänzenden Endpunkt Penisverkürzung

Der Endpunkt Penisverkürzung wird lediglich ergänzend dargestellt, wie in Abschnitt 5.4 erläutert. Zum Endpunkt Penisverkürzung lagen für die ergänzend berichtete Operationalisierung der mittleren gestreckten Penislänge verwertbare Daten aus der Studie Moncada 2019 vor. Die gestreckte Penislänge wurde in cm mittels Metalllineal vom Schambeinknochen bis zur Eichelspitze am nicht erigierten Penis gemessen. Die Erhebung erfolgte verblindet. Es wurde jeweils der Mittelwert aus 3 aufeinanderfolgenden Messungen herangezogen. Die Daten der Studie Ziegelmann 2019 zur mittleren gestreckten Penislänge waren aufgrund der Unterschiede der Anteile nicht berücksichtigter Studienteilnehmer zwischen den Gruppen von mehr als 20 Prozentpunkten nicht verwertbar.

Tabelle 19: Ergebnisse zur Penislänge (gestreckt in cm)

Studie Behandlungs- gruppe	N ^a	Werte Studienbeginn		Werte nach 3 Monaten		Änderung verglichen zu Studienbeginn		Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	MW	SD	MW	Min; Max	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Moncada 2019										
Traktionstherapie	41	11,9	3,0	13,7 ^b	k. A.	1,8	0,5; 3,0	k. A. ^c	k. A.	< 0,05
keine Behandlung	39	11,2	3,4	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
a. Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Studienende und -beginn (Baseline) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. eigene Berechnung c. signifikant zugunsten der Traktionstherapie k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung aus Intention-to-treat-Population; SD: Standardabweichung										

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde eine systematische Übersicht (Krishnappa 2021 [45]) identifiziert. In diese Arbeit wurden Studien zu jeglichen Formen der Penismodellierung einschließlich peniler Traktionstherapien eingeschlossen. Zur Traktionstherapie wurden die gleichen RCTs identifiziert, die auch dem vorliegenden Bericht zugrunde liegen. Die systematische Übersicht schloss daneben auch nicht randomisierte, unkontrollierte und retrospektive Studien ein. Dargestellt wurden Vorher-nachher-Vergleiche der Krümmungsgrade unter Traktionstherapie, sowohl im Rahmen einer Monotherapie als auch im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes. Auf Basis des gesamten Studienpools zur Traktionstherapie wurde für diese Vergleiche eine Reduktion der Krümmung zwischen 4 und 45 Grad berichtet. Eine systematische Auswertung des Effekts der Traktionstherapie im Vergleich zu keiner Behandlung wurde in dieser systematischen Übersicht nicht vorgenommen. Auf dieser Basis war ein Vergleich der Ergebnisse zum Endpunkt Peniskrümmung mit Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht möglich. In Bezug auf den Endpunkt Nebenwirkungen fasst Krishnappa 2021 zusammen, dass durch die Traktionstherapie keine schwerwiegenden, sondern eher milde und vorübergehende Nebenwirkungen auftraten. Diese Einschätzung deckt sich mit den Ergebnissen des Berichts. Insgesamt schlussfolgern die Autoren (darunter auch I. Moncada, der Erstautor einer der beiden RCTs), dass Penismodellierung zwar effektiv und sicher zu sein scheine, dass aber weitere RCTs mit adäquater Fallzahl, validierten Erhebungsinstrumenten und längeren Nachbeobachtungszeiträumen erforderlich seien. („Further RCTs with adequate sample size, validated assessment tools, and longer follow-up are needed.“)

Zusätzlich wurde ein kürzlich publizierter Cochrane-Review (Rosenberg 2023 [46]) identifiziert. Hierbei handelt es sich um eine systematische Übersicht, in der randomisierte oder quasirandomisierte Studien zu konservativen Therapien im Vergleich zu Placebo oder keiner Intervention eingeschlossen wurden. Zur Traktionstherapie wurden die beiden dem vorliegenden Bericht zugrunde liegenden RCTs identifiziert. Die Autorinnen und Autoren betrachteten verwertbare Daten zu den als primär kategorisierten Endpunkten Lebensqualität und mit der Traktionstherapie verbundenen UEs sowie zu den als sekundär kategorisierten Endpunkten Peniskrümmung (mittels objektiv und subjektiv erhobener Daten), Studienabbrüche und Schmerzen. Im Vergleich zum vorliegenden Bericht wurden die Daten einzelner Erhebungsinstrumente anderen Endpunktkategorien zugeordnet, beispielsweise wurden sowohl über den PDQ als auch über den IIEF erhobene Daten der Lebensqualität zugeordnet. Nicht nachvollziehbar war, anhand welcher Methodik die Autorinnen und Autorinnen die Daten der eingeschlossenen Studien zu den einzelnen Endpunkten als verwertbar beurteilten. Insgesamt zogen die Autorinnen und Autoren – beruhend auf der Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-Systematik – ähnliche Schlüsse: Sie

schlussfolgerten auf Basis einer sehr niedrigen Vertrauenswürdigkeit der Evidenz („very low certainty of the evidence“), dass der Nutzen der Traktionstherapie im Vergleich zu keiner Intervention mit einer großen Unsicherheit behaftet sei. Des Weiteren wurde angemerkt, dass keine Langzeitdaten zur Traktionstherapie zur Verfügung standen.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Derzeit gibt es keine deutsche Leitlinie zur Behandlung der IPP. Es liegen mehrere internationale Leitlinien vor, wobei 2 der Leitlinien vor der Veröffentlichung der im vorliegenden Bericht eingeschlossenen RCTs verfasst wurden: Die Leitlinie der American Urological Association (AUA) [4] aus dem Jahr 2015 sowie die Leitlinie der International Society of Sexual Medicine (ISSM) [47] aus dem Jahr 2016 enthalten – jeweils auf Basis der zu der Zeit verfügbaren Daten – keine Empfehlung zur Traktionstherapie. Die Leitlinie der European Association of Urology (EAU) [7] ist die einzige, in der die im vorliegenden Bericht eingeschlossenen RCTs bereits berücksichtigt wurden. In der Leitlinie wird eine schwache Empfehlung für die Traktionstherapie ausgesprochen, auch wenn die Datenlage hierzu begrenzt sei: Angesichts der geringen Anzahl in Studien eingeschlossener Patienten (267 gesamt), der Heterogenität der Studiendesigns und der inkonsistenten Ein- und Ausschlusskriterien sei die Evidenz zur Wirksamkeit der Traktionstherapie limitiert. Auf dieser Basis sei es unmöglich, definitive Schlussfolgerungen zur Traktionstherapie zu ziehen. Des Weiteren merken die Leitlinienautoren an, dass die Mehrzahl der Patienten in den eingeschlossenen Studien sich weiteren Behandlungen unterziehen müsse, um einen Behandlungserfolg zu erzielen im Sinne einer Krümmungsreduktion, die befriedigenden Geschlechtsverkehr erlaube. Außerdem sei die Wirksamkeit der Traktionstherapie bei Personen mit Kalzifizierung, Sanduhrphänomen oder Einziehungen der Tunica albuginea bisher nicht systematisch untersucht worden. Schließlich schlussfolgern die Autoren, dass die Traktionstherapie leichte Schmerzen und Unannehmlichkeiten verursachen könne, die jedoch bei hoch motivierten Patienten tolerabel seien. Auch SUEs seien in Studien bisher nicht beobachtet worden. Neben den 3 genannten Leitlinien ist außerdem ein Positionspapier der European Society for Sexual Medicine (ESSM) [16] erwähnenswert, welches speziell den Einsatz der Traktionstherapie bei Personen mit IPP adressiert. Aufgrund der begrenzten Evidenz zu klinischen Endpunkten und der schlechten Qualität der im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien werden allerdings keine Empfehlungen abgeleitet, sondern die Position der ESSM und die Bewertung der Evidenz dargestellt. Für die Traktionstherapie als primäre Behandlungsmethode bzw. Monotherapie schließt die ESSM, dass die Studienergebnisse für die Traktionstherapie bei IPP vielversprechend seien; trotzdem sei aufgrund der eingeschränkten Datenlage keine eindeutige Empfehlung möglich. Weitere Auswertungen hinsichtlich Patienten- und Erkrankungscharakteristika seien nötig, um das Patientenkollektiv auf diejenigen Patienten einzugrenzen, die am wahrscheinlichsten von der Traktionstherapie profitieren. In diesem Zusammenhang äußern sich die Experten dahin gehend, dass eine in Studien berichtete

statistisch signifikante Reduktion der Peniskrümmung nicht unbedingt auch einer klinisch relevanten Verbesserung entspräche. Gegebenenfalls seien weitere Therapien nötig, um ein zufriedenstellendes Behandlungsergebnis einschließlich einer Reduktion der funktionalen Defizite zu erzielen. Des Weiteren erklärt die ESSM, dass auf Basis der derzeitigen Datenlage der Einsatz der Traktionstherapie im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzepts (d. h. als Begleitbehandlung zu einer oralen oder intraläsionalen Therapie) nicht empfohlen werden könne. Im Hinblick auf Nebenwirkungen positioniert sich die ESSM dahin gehend, dass unerwünschte Ereignisse infolge der Traktionstherapie mild und gut verträglich seien.

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

A4.3.1 Limitationen des PDQ als Erhebungsinstrument

Der PDQ ist ein speziell für Personen mit IPP entwickeltes Instrument. Der Fragebogen richtet sich explizit an männliche Patienten, die in den vorangegangenen 3 Monaten vaginalen Geschlechtsverkehr hatten. Personen, die diese Voraussetzungen nicht erfüllen, werden mittels einer Filterfrage zu Beginn des Fragebogens identifiziert und angewiesen, die folgenden Fragen zu den 3 Domänen Penile Pain, Psychological and Physical Symptoms und Symptom Bother nicht zu beantworten. Damit können diese über den PDQ erhobenen Daten zu den Endpunkten Schmerzen, Probleme beim Geschlechtsverkehr und Belastung durch Symptome nur von einer Teilpopulation der an IPP erkrankten Personen erhoben werden. Ausgeschlossen werden Personen, die in den vorangegangenen 3 Monaten keinen vaginalen Geschlechtsverkehr vollzogen haben. Dies betrifft z. B. Männer ohne Partnerin oder auch Personen mit anderer sexueller Orientierung. Zusätzlich werden auch diejenigen Personen ausgeschlossen, die infolge ihrer Erkrankung zum Geschlechtsverkehr nicht in der Lage sind. Aufgrund der begrenzten Datenlage wurden die Ergebnisse trotz dieser Limitationen herangezogen. Dafür sprach außerdem, dass es sich beim PDQ um ein speziell für Personen mit IPP entwickeltes, validiertes Instrument handelt, welches verschiedene Symptome der IPP abbildet einschließlich der durch die Symptome wahrgenommenen emotionalen Belastung.

Aus dem PDQ resultierten verwertbare Daten der Studie Moncada 2019 zum Endpunkt Schmerzen, in der Studie Ziegelmann 2019 zu allen 3 oben genannten Endpunkten. In den Studien fehlten jedoch Angaben dazu, auf wie viele Patienten sich die berichteten Mittelwerte beziehen. Da in der Studie Ziegelmann 2019 zu Baseline allerdings rund 80 % der Patienten angaben, dass sie zum Geschlechtsverkehr körperlich in der Lage seien (Sexual Encounter Profile, Frage 2 zur Penetrationsfähigkeit), wurde für beide Studien angenommen, dass ein ausreichend großer Anteil der Studienpopulationen in die Auswertung einging, und die Ergebnisse wurden herangezogen.

A4.4 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 2 nahezu wortgleiche Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft.

Die wesentlichen Argumente der Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 20 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

Tabelle 20: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Deutsche Gesellschaft für Andrologie e. V. (DGA)		
1)	<p>Aus unserer Sicht sind vor allem 2 Endpunkte in der Beurteilung des Therapieerfolgs einer solchen Therapie entscheidend: (I) die Verbesserung der krankheitsbedingten Verkrümmung des Penis, sowie (II) insbesondere die Verbesserung der krankheitsbedingten Verkürzung des Penis.</p> <p>Eine Zuhilfenahme von Normwerten der Penislänge gibt eine allgemeine Orientierung für die gesunde männliche Population, spiegelt aber nicht die Problematik der individuellen Verkürzung durch die Erkrankung und die damit verbundene funktionelle Einschränkung wider. Diese wiederum beeinflusst entscheidend den Leidensdruck des individuell Betroffenen. Es ist daher aus unserer Sicht entscheidend, in zukünftigen Studien zur Bewertung von Therapieverfahren im Rahmen der Behandlung der IPP die Penislängenveränderung als einen entscheidenden Endpunkt zu berücksichtigen.</p>	<p>Spezifizierung des Berichts</p> <p>Für die Nutzenbewertung der Traktionstherapie wurden zum Endpunkt Penisverkürzung Daten vorausgesetzt, die einen Vergleich mit Normwerten erlauben, um die Relevanz der Veränderung sicherzustellen. Die Tatsache, dass eine Penisverkürzung auf individueller Ebene per se einen relevanten Stellenwert einnehmen kann, wird im Bericht adressiert (vgl. Abschnitt 5.4). In der Folge wurden im Bericht die in den Studien berichteten Daten zur Veränderung der mittleren gestreckten Penislänge ergänzend dargestellt.</p> <p>Im vorliegenden Abschlussbericht wurde die Argumentation gegen das Heranziehen der Operationalisierung für die Nutzenableitung in Abschnitt 5.4 erweitert und um folgenden Aspekt ergänzt: Sofern Verbesserungen der Penisverkürzung im Therapieverlauf zu einer relevanten Verbesserung der funktionellen Einschränkung oder des individuellen Leidensdrucks führen, sollte sich dies in den entsprechenden patientenrelevanten Endpunkten (z. B. Probleme beim Geschlechtsverkehr oder Belastung durch Symptome) abbilden.</p>
2)	<p>Die Deutsche Gesellschaft für Andrologie teilt die Einschätzung des Potenzials der Traktionstherapie als eine Behandlungsalternative der IPP und sieht die Notwendigkeit der Generierung qualitativ hochwertiger wissenschaftlicher Daten zur Beantwortung der Frage nach einem Nutzen der Traktionstherapie bei der IPP. Die DGA befürwortet die vorgestellten Überlegungen zur Studienplanung, möchte jedoch inhaltlich empfehlen, im Behandlungs- und Kontrollarm eine z.B. begleitende medikamentöse Therapie, wie z.B. ein PDE5 Hemmer, zuzulassen. Diese als „Standard of Care“ akzeptierte Verfahrensweise vermeidet eine negative Inaktivität für die Betroffenen insbesondere im Kontrollarm und erhöht zudem die Akzeptanz einer solchen Studie. Die DGA unterstützt ausdrücklich den Vorschlag bzw. die Empfehlung des Berichts zur Notwendigkeit einer systematischen prospektiv randomisierten Erprobungsstudie.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Die von den Stellungnehmenden angemerkte Empfehlung bezüglich begleitender medikamentöser Therapien in beiden Armen wird im Bericht (siehe Abschnitt 4.7) ebenfalls vorgeschlagen („Begleittherapien zur Behandlung der IPP oder einer ED können in beiden Armen durchgeführt werden, sollten jedoch dokumentiert werden“).</p>

Tabelle 20: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)		
3)	<p>Aus unserer Sicht sind vor allem 2 Endpunkte in der Beurteilung des Therapieerfolgs einer solchen Therapie entscheidend: (I) die Verbesserung der krankheitsbedingten Verkrümmung des Penis, sowie (II) insbesondere die Verbesserung der krankheitsbedingten Verkürzung des Penis.</p> <p>Eine Zuhilfenahme von Normwerten der Penislänge gibt eine allgemeine Orientierung für die gesunde männliche Population, spiegelt aber nicht die Problematik der individuellen Verkürzung durch die Erkrankung und die damit verbundene funktionelle Einschränkung wider. Diese wiederum beeinflusst entscheidend den Leidensdruck des individuell Betroffenen. Es ist daher aus unserer Sicht entscheidend, in zukünftigen Studien zur Bewertung von Therapieverfahren im Rahmen der Behandlung der IPP die Penislängenveränderung als einen entscheidenden Endpunkt zu berücksichtigen.</p>	Siehe Würdigung in Zeile 1)
4)	<p>Die Deutsche Gesellschaft für Urologie teilt die Einschätzung des Potenzials der Traktionstherapie als eine Behandlungsalternative der IPP und sieht die Notwendigkeit der Generierung qualitativ hochwertiger wissenschaftlicher Daten zur Beantwortung der Frage nach einem Nutzen der Traktionstherapie bei der IPP. Die DGU befürwortet die vorgestellten Überlegungen zur Studienplanung, möchte jedoch inhaltlich empfehlen, im Behandlungs- und Kontrollarm eine z.B. begleitende medikamentöse Therapie, wie z. B. ein PDE5 Hemmer, zuzulassen. Diese als „Standard of Care“ akzeptierte Verfahrensweise vermeidet eine negative Inaktivität für die Betroffenen insbesondere im Kontrollarm und erhöht zudem die Akzeptanz einer solchen Studie. Die DGU unterstützt ausdrücklich den Vorschlag bzw. die Empfehlung des Berichts zur Notwendigkeit einer systematischen prospektiv randomisierten Erprobungsstudie.</p>	siehe Würdigung in Zeile 2)

A5 Literatur

1. Bilgutay AN, Pastuszak AW. Peyronie's Disease: A Review of Etiology, Diagnosis, and Management. *Curr Sex Health Rep* 2015; 7(2): 117-131. <https://dx.doi.org/10.1007/s11930-015-0045-y>.
2. Herati AS, Pastuszak AW. The Genetic Basis of Peyronie Disease: A Review. *Sex Med Rev* 2016; 4(1): 85-94. <https://dx.doi.org/10.1016/j.sxmr.2015.10.002>.
3. Hauptmann A, Wagenlehner FME, Diemer T. Aktuelle Therapie der Induratio penis plastica (IPP). *Der Urologe* 2018; 57(9): 1139-1152. <https://dx.doi.org/10.1007/s00120-018-0752-x>.
4. Nehra A, Alterowitz R, Culkin DJ et al. Peyronie's Disease: AUA Guideline. *J Urol* 2015; 194(3): 745-753. <https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2015.05.098>.
5. Piraino J, Chaudhary H, Ames K et al. A Consistent Lack of Consistency in Defining the Acute and Chronic Phases of Peyronie's Disease: A Review of the Contemporary Literature. *Sex Med Rev* 2022; 10(4): 698-713. <https://dx.doi.org/10.1016/j.sxmr.2022.08.001>.
6. Mulhall JP, Schiff J, Guhring P. An analysis of the natural history of Peyronie's disease. *J Urol* 2006; 175(6): 2115-2118; discussion 2118. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(06\)00270-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(06)00270-9).
7. European Association of Urology. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health [online]. 2022 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: <https://d56bochluzqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2023.pdf>.
8. Schwarzer U, Sommer F, Klotz T et al. The prevalence of Peyronie's disease: results of a large survey. *BJU Int* 2001; 88(7): 727-730. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1464-4096.2001.02436.x>.
9. Stuntz M, Perlaky A, des Vignes F et al. The Prevalence of Peyronie's Disease in the United States: A Population-Based Study. *PLoS One* 2016; 11(2): e0150157. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0150157>.
10. Bella AJ, Lee JC, Grober ED et al. 2018 Canadian Urological Association guideline for Peyronie's disease and congenital penile curvature. *Can Urol Assoc J* 2018; 12(5): E197-209. <https://dx.doi.org/10.5489/cuaj.5255>.
11. Kuja-Halkola R, Henningsohn L, D'Onofrio BM et al. Mental Disorders in Peyronie's Disease: A Swedish Cohort Study of 3.5 Million Men. *J Urol* 2021; 205(3): 864-870. <https://dx.doi.org/10.1097/ju.0000000000001426>.
12. Terrier JE, Nelson CJ. Psychological aspects of Peyronie's disease. *Transl Androl Urol* 2016; 5(3): 290-295. <https://dx.doi.org/10.21037/tau.2016.05.14>.

13. Farrell MR, Ziegelmann MJ, Bajic P et al. Peyronie's Disease and the Female Sexual Partner: A Comparison of the Male and Female Experience. *J Sex Med* 2020; 17(12): 2456-2461. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.08.010>.
14. European Medicines Agency. Xiapex: Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union [online]. 2020 [Zugriff: 17.08.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/public-statement/public-statement-xiapex-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf.
15. Sultana A, Grice P, Vukina J et al. Indications and characteristics of penile traction and vacuum erection devices. *Nat Rev Urol* 2022; 19(2): 84-100. <https://dx.doi.org/10.1038/s41585-021-00532-7>.
16. García-Gómez B, Aversa A, Alonso-Isa M et al. The Use of Penile Traction Devices for Peyronie's Disease: Position Statements from the European Society for Sexual Medicine. *Sex Med* 2021; 9(4): 100387. <https://dx.doi.org/10.1016/j.esxm.2021.100387>.
17. Moncada I, Krishnappa P, Romero J et al. Penile traction therapy with the new device 'Penimaster PRO' is effective and safe in the stable phase of Peyronie's disease: a controlled multicentre study. *BJU Int* 2019; 123(4): 694-702. <https://dx.doi.org/10.1111/bju.14602>.
18. Kelami A. Classification of congenital and acquired penile deviation. *Urol Int* 1983; 38(4): 229-233. <https://dx.doi.org/10.1159/000280897>.
19. Walsh TJ, Hotaling JM, Lue TF et al. How curved is too curved? The severity of penile deformity may predict sexual disability among men with Peyronie's disease. *Int J Impot Res* 2013; 25(3): 109-112. <https://dx.doi.org/10.1038/ijir.2012.48>.
20. Ziegelmann M, Savage J, Toussi A et al. Outcomes of a Novel Penile Traction Device in Men with Peyronie's Disease: A Randomized, Single-Blind, Controlled Trial. *J Urol* 2019; 202(3): 599-610. <https://dx.doi.org/10.1097/ju.0000000000000245>.
21. Joseph J, Ziegelmann MJ, Alom M et al. Outcomes of RestoreX Penile Traction Therapy in Men With Peyronie's Disease: Results From Open Label and Follow-up Phases. *J Sex Med* 2020; 17(12): 2462-2471. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.10.003>.
22. Veale D, Miles S, Bramley S et al. Am I normal? A systematic review and construction of nomograms for flaccid and erect penis length and circumference in up to 15,521 men. *BJU Int* 2015; 115(6): 978-986. <https://dx.doi.org/10.1111/bju.13010>.
23. Hellstrom WJ, Feldman R, Rosen RC et al. Bother and distress associated with Peyronie's disease: validation of the Peyronie's disease questionnaire. *J Urol* 2013; 190(2): 627-634. <https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.090>.
24. MSP Concept. PeniMaster Pro Stangen-Expandersystem; Gebrauchsanleitung [online]. 2021 [Zugriff: 17.08.2023]. URL: <https://media.penimaster.com/Anleitung/Anleitung-DE-PeniMasterPRO.pdf#miniweb>.

25. Gelbard M, Goldstein I, Hellstrom WJ et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of collagenase clostridium histolyticum for the treatment of peyronie disease in 2 large double-blind, randomized, placebo controlled phase 3 studies. J Urol 2013; 190(1): 199-207. <https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2013.01.087>.
26. Hellstrom W, Gittleman M, Tan R et al. Meaningful change in Peyronie's Disease following treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum: Results from two large double blind, randomized, placebo-controlled phase 3 studies; PD22-02. J Urol 2014; 191(4S): e672. <https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2014.02.1854>.
27. Porst H, Vardi Y, Akkus E et al. Standards for clinical trials in male sexual dysfunctions. J Sex Med 2010; 7(1 Pt 2): 414-444. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2009.01623.x>.
28. Ziegelmann MJ, Trost LW, Russo GI et al. Peyronie's Disease Intervention Studies: An Exploration of Modern-Era Challenges in Study Design and Evaluating Treatment Outcomes. J Sex Med 2020; 17(3): 364-377. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.11.271>.
29. Nelson CJ, Mulhall JP. Psychological impact of Peyronie's disease: a review. J Sex Med 2013; 10(3): 653-660. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2012.02999.x>.
30. Rosen R, Catania J, Lue T et al. Impact of Peyronie's disease on sexual and psychosocial functioning: qualitative findings in patients and controls. J Sex Med 2008; 5(8): 1977-1984. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.00883.x>.
31. Coyne KS, Currie BM, Thompson CL et al. Responsiveness of the Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ). J Sex Med 2015; 12(4): 1072-1079. <https://dx.doi.org/10.1111/jsm.12838>.
32. Hellstrom WJ, Feldman RA, Coyne KS et al. Self-report and Clinical Response to Peyronie's Disease Treatment: Peyronie's Disease Questionnaire Results From 2 Large Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Studies. Urology 2015; 86(2): 291-298. <https://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2015.04.047>.
33. PathRight Medical. RestoreX; Next Generation Penile Traction Therapy Device; Instructions for use [online]. [Zugriff: 17.08.2023]. URL: <https://www.restorex.com/?s=Instructions+for+use>.
34. Pathright Medical. RestoreX; Frequently Asked Questions [online]. [Zugriff: 17.08.2023]. URL: <https://www.restorex.com/restorex/faqs/>.
35. Chung E, Gillman M, Tuckey J et al. A clinical pathway for the management of Peyronie's disease: integrating clinical guidelines from the International Society of Sexual Medicine, American Urological Association and European Urological Association. BJU Int 2020; 126 Suppl 1: 12-17. <https://dx.doi.org/10.1111/bju.15057>.

36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 17.08.2023]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
37. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 17.08.2023]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
38. 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>.
39. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
40. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
41. 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.
42. 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>.
43. Mayo Clinic. Efficacy of Penile Traction Therapy Using a Novel Device [online]. 2020 [Zugriff: 17.08.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389854>.
44. Trost L, Savage J, Kohler T. Efficacy of Penile Traction Therapy Using a Novel Device; A Controlled, Single-blinded, Randomized Trial [online]. 2018 [Zugriff: 17.08.2023]. URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/54/NCT03389854/Prot_SAP_000.pdf.
45. Krishnappa P, Manfredi C, Sinha M et al. Penile Modeling in Peyronie's Disease: A Systematic Review of the Literature. *Sexual Medicine Reviews* 2022; 10(3): 434-450. <https://dx.doi.org/10.1016/j.sxmr.2022.01.001>.
46. Rosenberg JE, Ergun O, Hwang EC et al. Non-surgical therapies for Peyronie's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 7(7): CD012206. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012206.pub2>.
47. Chung E, Ralph D, Kagioglu A et al. Evidence-Based Management Guidelines on Peyronie's Disease. *J Sex Med* 2016; 13(6): 905-923. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsxm.2016.04.062>.

48. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Krishnappa P, Manfredi C, Sinha M et al. Penile Modeling in Peyronie's Disease: A Systematic Review of the Literature. Sexual Medicine Reviews 2022; 10(3): 434-450. <https://dx.doi.org/10.1016/j.sxmr.2022.01.001>.

A7 Suchstrategien

A7.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 23, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [48] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Penile Induration/
2	(peyronie* adj1 disease*).ti,ab.
3	(induratio adj1 penis adj1 plastica).ti,ab.
4	(peni* adj1 (induration* or curvature*)).ti,ab.
5	or/1-4
6	cochrane database of systematic reviews.jn.
7	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
8	meta analysis.pt.
9	or/6-8
10	9 not (exp animals/ not humans.sh.)
11	and/5,10
12	11 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
13	..l/ 12 yr=2018-Current

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Penile Induration"[mhe]
2	(peyronie* AND disease*)[Title] OR (peyronie* AND disease*)[abs]
3	(induratio AND penis AND plastica)[Title] OR (induratio AND penis AND plastica)[abs]
4	(peni* AND induration*)[Title] OR (peni* AND induration*)[abs]
5	(peni* AND curvature*)[Title] OR (peni* AND curvature*)[abs]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to June 28, 2023

#	Searches
1	Penile Induration/
2	peyronie*.ti,ab.
3	(peni* and curvature*).ti,ab.
4	or/1-3
5	Traction/
6	(traction* or extender*).ti,ab.
7	(restorex or penimaster or andropeyronie or phallosan).ti,ab.
8	or/5-7
9	and/4,8
10	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
11	hi.fs. or case report.mp.
12	or/10-11
12	9 not 12

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase <1974 to 2023 June 28>

#	Searches
1	Peyronie disease/
2	peyronie*.ti,ab.
3	(peni* and curvature*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp traction therapy/
6	(traction* or extender*).ti,ab.
7	(restorex or penimaster or andropeyronie or phallosan).ti,ab.
8	or/5-7
9	and/4,8
10	9 not medline.cr.
11	10 not (exp animal/ not exp human/)
12	11 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 6 of 12, June 2023

#	Searches
1	[mh ^"Penile Induration"]
2	peyronie*:ti,ab
3	(peni* and curvature*):ti,ab
4	#1 or #2 or #3
5	[mh ^"Traction"]
6	(traction* or extender*):ti,ab
7	(restorex or penimaster or phallosan or andropeyronie):ti,ab
8	#5 or #6 or #7
9	#4 AND #8
10	#9 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so

A7.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
(Peyronie Disease OR Penile Diseases) AND (Traction OR Extender OR Restorex OR Penimaster OR Andropeyronie OR Phallosan)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
(Peyronie OR Penile) AND (Traction OR Extender OR Restorex OR Penimaster OR Andropeyronie OR Phallosan)

A8 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen des externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständiger

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Cremers, Jann-Frederik	ja	nein	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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?