

# Penile Traktionstherapie bei Induratio penis plastica



**BERICHTSPLAN**

Projekt: N22-01

Version: 1.0

Stand: 08.02.2023

# 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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

### **Schlagwörter**

Penisinduration, Extension, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

### **Keywords**

Penile Induration, Traction, Benefit Assessment, Systematic Review

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>5</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>6</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....</b>	<b>6</b>
4.1.1 Population .....	6
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	6
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	6
4.1.4 Studientypen .....	6
4.1.5 Studiendauer .....	6
4.1.6 Publikationssprache .....	7
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	7
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	7
<b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>7</b>
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten .....	7
4.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien.....	8
4.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene .....	10
4.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung..	10
<b>4.3 Informationsbewertung und -synthese .....</b>	<b>11</b>
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	11
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	11
4.3.3 Metaanalysen .....	12
4.3.4 Sensitivitätsanalysen .....	13
4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	13
4.3.6 Aussagen zur Beleglage .....	14
<b>5 Literatur .....</b>	<b>16</b>
<b>Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....</b>	<b>19</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	7
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	15

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
EAU	European Association of Urology
ED	erektile Dysfunktion
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPP	Induratio penis plastica
ITT	Intention to treat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PTT	Penile Traktionstherapie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SÜ	systematische Übersicht

## 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 **chronische Phase** (postentzündliche, stabile 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 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 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. Auch die extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) kann laut EAU-Leitlinie optional zur Schmerzbehandlung in der Akutphase eingesetzt werden [7].

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

Eine Operation kommt infrage, wenn 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 ausreichende 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. 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 (PTT) 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 Mechanotransduktion) 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 PTT 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 Projektverlauf**

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 werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurde am 10.01.2023 ein Betroffener zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

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

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

## **4 Methoden**

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.1 [17] erstellt.

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **4.1.1 Population**

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

#### **4.1.2 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.

#### **4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

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

#### **4.1.4 Studientypen**

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

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

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

#### **4.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### 4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

#### 4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Personen mit behandlungsbedürftiger Induratio penis plastica (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit peniler Traktionstherapie allein oder im Rahmen einer multimodalen Behandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit anderen im deutschen Versorgungskontext verfügbaren Therapien oder keine (aktive) Behandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCT
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [18] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [19] 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	

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

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

#### 4.2 Informationsbeschaffung

##### 4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in 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 Anhang A. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann (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 4.2.2).

#### **4.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien**

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

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

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

### **4.2.3 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 [17] 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 [20] sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase) [17]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [17] 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.

### **4.2.4 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 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

#### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

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

- Studienregister
- durch den G-BA übermittelte Dokumente

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



## **4.3 Informationsbewertung und -synthese**

### **4.3.1 Darstellung der Einzelstudien**

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

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

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

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

### **4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

#### **A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

#### **B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

- ergebnisunabhängige Berichterstattung

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

#### **4.3.3 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 [21] 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 [22]. 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 schmaler 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 4.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [23] angewendet werden.

#### **4.3.4 Sensitivitätsanalysen**

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

#### **4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

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

- Alter
- 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 Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

#### **4.3.6 Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

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

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

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte <sup>a</sup>	
			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 [17]).						

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.

## 5 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: 18.08.2022]. URL: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health>.
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: 19.08.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/public-statement/public-statement-xiapex-withdrawal-marketing-authorisation-european-union\\_en.pdf](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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
18. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 25.11.2020]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
19. 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>.
20. 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>.
21. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
22. 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.
23. 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>.

24. 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.



## Anhang A Suchstrategien in bibliografischen 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 [24] – 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	../ 11 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 OR #6