

Bestrahlung der Haut mit intensiv gepulstem Licht und Radiofrequenz bei Hidradenitis suppurativa im Stadium I und II (Hurley Score)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'BERICHTSPLAN' is centered in white text on a dark blue segment that spans across several of these blocks.

BERICHTSPLAN

Projekt: N24-01

Version: 1.0

Stand: 11.07.2024

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Bestrahlung der Haut mit intensiv gepulstem Licht und Radiofrequenz bei Hidradenitis suppurativa im Stadium I und II (Hurley Score)

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.04.2024

Interne Projektnummer

N24-01

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter

Intensiv gepulste Lichttherapie, Radiofrequenzbehandlung, Hidradenitis Suppurativa, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Intense Pulsed Light Therapy, Radiofrequency Therapy, Hidradenitis Suppurativa, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	3
3 Projektverlauf.....	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	5
4.1.1 Population	5
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	5
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	5
4.1.4 Studientypen	5
4.1.5 Studiendauer	5
4.1.6 Publikationssprache	5
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	6
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	6
4.2 Informationsbeschaffung.....	6
4.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien.....	6
4.2.2 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	7
4.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung.....	8
4.3 Informationsbewertung und -synthese	8
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	8
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	9
4.3.3 Metaanalysen	10
4.3.4 Sensitivitätsanalysen	11
4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	11
4.3.6 Aussagen zur Beleglage	11
5 Literatur	13
Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	15
A.1 Bibliografische Datenbanken	15
A.2 Studienregister.....	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HiSCR	Hidradenitis Suppurativa Clinical Response
HS/AI	Hidradenitis suppurativa / Acne inversa
IHS4	International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System
IPL	intensiv gepulstes Licht
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RF	Radiofrequenz
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Hintergrund

Die Hidradenitis suppurativa, auch als Acne inversa bezeichnet und nachfolgend als HS/AI abgekürzt, ist eine chronisch rezidivierende, entzündliche Hauterkrankung des terminalen Haartalldrüsenapparats. Die schmerzhaften Läsionen, die deutlich die Lebensqualität einschränken können, treten zumeist in der axillären sowie der Inguinal- und Anogenitalregion auf [1,2]. Auch wenn die Ätiologie der HS/AI nicht abschließend geklärt ist, so scheint unter anderem die genetische Prädisposition eine wesentliche Rolle zu spielen [1]. Als Triggerfaktoren werden unter anderem das Rauchen und Adipositas angeführt. Die Diagnose wird vorwiegend klinisch anhand der Anamnese und körperlichen Untersuchung gestellt [1,2]. Die weltweite Prävalenz liegt zwischen 1 % und 4 % [1].

Mit Blick auf die Ausprägung der jederzeit nachweisbaren Entzündung wird die Erkrankung in eine aktive, entzündliche und in eine inaktive, vorwiegend nicht entzündliche Form klassifiziert. Es sind zahlreiche Klassifikations- und Schweregradbewertungsinstrumente verfügbar. Historisch etabliert ist der Hurley Score aus dem Jahre 1996, der sich besonders bei der inaktiven, vorwiegend nicht entzündlichen Form für die Dokumentation der Entscheidung zu einer radikalen chirurgischen Therapie (großflächige Resektion) eignet und die HS/AI in 3 klinische Stadien einteilt [2]:

- Stadium I: einzelne Abszesse, keine Fistelgänge und Vernarbungen
- Stadium II: 1 oder mehrere weit auseinanderliegende Abszesse mit Fistelgängen und Narbenbildung
- Stadium III: flächiger Befall mit Abszessen, Fistelgängen und Narbenzügen

Allerdings ist der Hurley Score nicht dynamisch und kommt deshalb nicht für die Dokumentation der Krankheitsaktivität infrage. Im Gegensatz dazu eignet sich beispielsweise das International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System (IHS4) für die Einteilung in milde, mittelschwere und schwere HS/AI sowie für die Dokumentation der Krankheitsaktivität und des Verlaufs der Erkrankung insbesondere bei der aktiven, entzündlichen Form [2,3]. Ein anderes in klinischen Studien oft benutztes Instrument ist der Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) Score. Eine 50-prozentige Besserung des Schweregrades wird für gewöhnlich als Therapieerfolg beurteilt und gilt häufig als Therapieziel [2,4].

Da die Erkrankung nicht heilbar ist, zielen die Therapien auf eine Verbesserung der Symptome ab. Abhängig vom Schweregrad der HS/AI und weiteren patientenindividuellen Eigenschaften kommt laut S2k-Leitlinie vorwiegend eine medikamentöse oder eine radikale chirurgische Behandlung infrage. Medikamentöse Behandlungen umfassen unter anderem die topische Antibiotikabehandlung (Clindamycin 1 %-Lösung), die orale systemische Antibiotikatherapie (Doxycyclin), die hormonelle antiandrogene Therapie (Ethinylestradiol in Kombination mit

Cyproteronacetat) sowie die Therapie mit monoklonalen Antikörpern (Adalimumab oder Secukinumab). Der radikale chirurgische Eingriff ist mit zunehmenden Schweregrad und irreversiblen Gewebeschäden bei der inaktiven, vorwiegend nicht entzündlichen HS/AI indiziert [2]. Die zuvor aufgezählten Behandlungen der deutschen S2k-Leitlinie werden im Wesentlichen auch in Leitlinien aus anderen Ländern, wie beispielsweise aus Kanada, den USA und dem Vereinigten Königreich, benannt [5,6]. Des Weiteren stehen auch apparative Therapien zur Verfügung. Beispielsweise kann eine Kombination aus intensiv gepulstem Licht (IPL) und Radiofrequenz (RF), auch als LAight-Therapie bekannt, insbesondere bei der aktiven, entzündlichen Form der HS/AI mit milder und mittelschwerer Ausprägung ergänzend zur topischen Antibiotikabehandlung zum Einsatz kommen [2].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus intensiv gepulstem Licht (IPL) und Radiofrequenz (RF) zusätzlich zur topischen Antibiotika-behandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit der alleinigen topischen Antibiotika-behandlung

bei Patientinnen und Patienten mit Hidradenitis suppurativa (auch als Acne inversa bezeichnet und nachfolgend als HS/AI abgekürzt) im Stadium I und II (Hurley Score).

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 18.04.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck zu gewinnen, wie Patientinnen und Patienten (oder ihre Angehörigen) die Erkrankung erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung wünschen, werden Betroffene eingebunden.

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 7.0 [7] erstellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit HS/AI im Stadium I und II (Hurley Score) aufgenommen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Prüfintervention ist die Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung.

Die Vergleichsintervention ist die alleinige topische Antibiotikabehandlung.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende Kategorien patientenrelevanter Endpunkte betrachtet:

- Morbidität (z. B. Erkrankungsschwere, Schmerzen, Therapieansprechen)
- 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	Patientinnen und Patienten mit HS/AI im Stadium I und II (Hurley Score) (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: alleinige topische Antibiotikabehandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	Kategorien patientenrelevanter Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 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 [8] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [9] 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; HS/AI: Hidradenitis suppurativa / Acne inversa; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; IPL: intensiv gepulstes Licht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Radiofrequenz	

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 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

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

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews und 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)
- 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 wird folgender Hersteller:

 - LENICURA GmbH

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

4.2.2 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen.

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [10], sowie Conference Abstracts und Conference Reviews (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

4.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

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

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes 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. Diskrepanzen werden 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 in der Regel 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 dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [11] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools.

Wenn das Vorhandensein von Heterogenität nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann, wird für die Gesamteffektschätzung ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Dabei erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Knapp-Hartung-Verfahrens. Ist das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung schmäler als das Konfidenzintervall nach DerSimonian-Laird, wird die Knapp-Hartung-Schätzung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Ansonsten wird die Schätzung ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur betrachtet. Die Schätzung des Heterogenitätsparameters erfolgt nach Paule-Mandel [12]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt mit Konfidenzintervall im Forest Plot dargestellt, wenn die Schätzung informativ ist, also z. B. das Konfidenzintervall des gepoolten Effekts vollständig in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Zusätzlich wird ggf. zur Darstellung der Heterogenität das Prädiktionsintervall angegeben.

In Situationen, in denen die Schätzung von Knapp-Hartung nicht informativ ist oder bei statistisch nachgewiesener Heterogenität, ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll. In diesen Fällen erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Bei 4 oder mehr Studien wird hierzu das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

Da die Heterogenität im Fall sehr weniger (2 bis 4) Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wird im Fall von 2 Studien aus pragmatischen Gründen ein Modell mit festem Effekt verwendet, sofern keine deutlichen Gründe dagegen sprechen. Im Fall von mehr als 2 Studien muss die Anwendung eines Modells mit festem Effekt explizit begründet werden. Ist die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) informativ, so wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird zusätzlich geprüft, ob das DerSimonian-Laird-Verfahren ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian-Laird nicht statistisch signifikant, wird die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) verwendet. Ist die Schätzung nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht informativ, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst.

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 eingestufter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht,
- Alter,
- Schweregrad.

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 ^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 [7]).

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

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. Rossi AM. Hidradenitis Suppurativa [online]. 2023 [Zugriff: 01.07.2024]. URL: <https://www.dynamed.com/condition/hidradenitis-suppurativa>.
2. Zouboulis CC, Bechara FG, Fritz K et al. S2k-Leitlinie zur Therapie der Hidradenitis suppurativa/Acne inversa (ICD-10-Code: L73.2). Akt Dermatol 2024; 50: 30-83. <https://doi.org/10.1055/a-2225-7983>.
3. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. Br J Dermatol 2017; 177(5): 1401-1409. <https://doi.org/10.1111/bjd.15748>.
4. Kimball AB, Jemec GB, Yang M et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. Br J Dermatol 2014; 171(6): 1434-1442. <https://doi.org/10.1111/bjd.13270>.
5. Alikhan A, Sayed C, Alavi A et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. J Am Acad Dermatol 2019; 81(1): 91-101. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.068>.
6. Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA, Shi VY. A Comparison of International Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa. Dermatology 2021; 237(1): 81-96. <https://doi.org/10.1159/000503605>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 01.07.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
8. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 01.07.2024]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
9. 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://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
10. 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://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
11. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.

12. 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.
13. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 17.04.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/chapter04-tech-supplonlinepdfv64-final-200224>.
14. 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

A.1 Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to May 22, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [13] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2023 revision)
- Systematische Übersicht: Wong [14] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	Hidradenitis Suppurativa/
2	(hidradenitis adj1 suppurativ*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Intense Pulsed Light Therapy/
5	exp Radiofrequency Therapy/
6	exp Combined Modality Therapy/
7	exp Ambulatory Care/
8	(light* adj3 (therap* or intens* or pulse*).ti,ab.
9	radiofrequency*.ti,ab.
10	laight*.ti,ab.
11	((multimodal* or (combined adj3 modalit*) or ambulator* or innovative* or non-invasive* or noninvasive*) adj3 (therap* or treatment* or care*).ti,ab.
12	or/4-11
13	exp Randomized controlled Trial/
14	controlled clinical trial.pt.
15	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
16	drug therapy.fs.
17	or/13-16
18	17 not (exp animals/ not humans.sh.)
19	Cochrane database of systematic reviews.jn.
20	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
21	(meta analysis or systematic review).pt.
22	or/19-21
23	22 not (exp animals/ not humans.sh.)
24	and/3,12,18
25	and/3,12,23

26	or/24-25
27	26 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2024 May 22

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [14] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	suppurative hidradenitis/
2	(hidradenitis adj1 suppurativ*).ti,ab.
3	or/1-2
4	intense pulsed light therapy/
5	exp radiofrequency therapy/
6	exp ambulatory care/
7	(light* adj3 (therap* or intens* or pulse*)),ti,ab.
8	radiofrequency*.ti,ab.
9	laight*.ti,ab.
10	((multimodal* or (combined adj3 modalit*) or ambulator* or innovative* or non-invasive* or noninvasive*) adj3 (therap* or treatment* or care*)),ti,ab.
11	or/4-10
12	(random* or double-blind*).tw.
13	placebo*.mp.
14	or/12-13
15	and/3,11,14
16	15 not medline.cr.
17	16 not (exp animal/ not exp human/)
18	17 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
19	18 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 4 of 12, April 2024, Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 5 of 12, May 2024

#	Searches
1	[mh ^"Hidradenitis Suppurativa"]
2	(hidradenitis:ti,ab NEAR/1 suppurativ*:ti,ab)
3	#1 OR #2
4	[mh ^"Intense Pulsed Light Therapy"]
5	[mh "Radiofrequency Therapy"]
6	[mh "Combined Modality Therapy"]
7	[mh "Ambulatory Care"]
8	(light*:ti,ab NEAR/3 (therap*:ti,ab OR intens*:ti,ab OR pulse*:ti,ab))
9	radiofrequency*:ti,ab
10	laight*:ti,ab
11	(multimodal*:ti,ab OR (combined:ti,ab NEAR/3 modalit*:ti,ab) OR ambulator*:ti,ab OR innovative*:ti,ab OR non-invasive*:ti,ab OR noninvasive*:ti,ab) NEAR/3 (therap*:ti,ab OR treatment*:ti,ab OR care*:ti,ab)
12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#3 AND #12
14	#13 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
15	#14 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) in Trials
16	#3 in Cochrane Reviews

4. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Hidradenitis Suppurativa"[mh]
2	(hidradenitis AND suppurativ*)[Title] OR (hidradenitis AND suppurativ*)[abs]
3	#2 OR #1

A.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
(hidradenitis suppurativa) [Condition/disease] AND (lilight OR pulsed light OR radiofrequency OR non-invasive OR noninvasive OR multimodal) [Other terms]

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
(hidradenitis suppurativa OR acne inversa) AND (lilight OR pulsed light OR radiofrequency OR non-invasive OR noninvasive OR multimodal)