

# Intensitätsmodulierte Strahlentherapie unter Berücksichtigung der Schluckfunktion

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Oropharyngeale Dysphagie infolge einer Kopf-Hals-Tumor-Erkrankung – Diagnostik und Therapie

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'EVIDENZBERICHT' is written in white capital letters on a dark blue segment that is the 11th from the left.

**EVIDENZBERICHT**

Projekt: V21-10E

Version: 1.0

Stand: 02.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1571

DOI: 10.60584/V21-10E

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie unter Berücksichtigung der Schluckfunktion –  
Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Oropharyngeale Dysphagie infolge einer Kopf-Hals-Tumor-  
Erkrankung – Diagnostik und Therapie

## Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

## Datum des Auftrags

01.10.2021

## Interne Projektnummer

V21-10E

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/V21-10E>

## 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)

**ISSN: 1864-2500**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Intensitätsmodulierte Strahlentherapie unter Berücksichtigung der Schluckfunktion; Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Oropharyngeale Dysphagie infolge einer Kopf-Hals-Tumor-Erkrankung – Diagnostik und Therapie [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/V21-10E>.

**Schlagwörter**

Strahlentherapie – intensitätsmodulierte, Kopf- und Halstumoren, Systematische Übersicht

**Keywords**

Radiotherapy – Intensity-Modulated, Head and Neck Neoplasms, Systematic Review

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

**Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Gerrit Stassen
- Thomas Heise
- Corinna Kiefer
- Alexandra Korzeczek-Opitz
- Claudia Mischke
- Andrea Tasar

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>2</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>3</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts .....</b>	<b>3</b>
<b>3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....</b>	<b>3</b>
<b>4 Methodik gemäß Projektskizze .....</b>	<b>4</b>
<b>4.1 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....</b>	<b>4</b>
4.1.1 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	5
<b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>6</b>
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten .....	6
4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien .....	6
4.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene .....	7
4.2.4 Selektion relevanter Studien .....	8
<b>4.3 Informationsdarstellung und Synthese.....</b>	<b>8</b>
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	8
4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial).....	9
4.3.3 Metaanalysen .....	10
4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz .....	11
4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz .....	12
4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz .....	13
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>14</b>
<b>5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>14</b>
<b>5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien .....</b>	<b>16</b>
<b>5.3 Übersicht der Endpunkte .....</b>	<b>20</b>
<b>5.4 Ergebnisse zum Endpunkt .....</b>	<b>21</b>
5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schluckstörung.....	21
<b>6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen .....</b>	<b>22</b>
<b>6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>

<b>6.2</b>	<b>Anmerkungen zu den Ergebnissen .....</b>	<b>22</b>
<b>7</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>23</b>
<b>8</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>26</b>
8.1	Liste der identifizierten systematischen Übersichten.....	26
8.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen .....	26
Anhang A	Bewertung der Studienlimitationen .....	29
Anhang B	Übersicht über Autorenanfragen .....	30
Anhang C	Suchstrategien .....	31
C.1	Bibliografische Datenbanken .....	31
C.2	Studienregister .....	34

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
Tabelle 2: Studienpool der eingeschlossenen Studien .....	16
Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studie .....	17
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie.....	18
Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie .....	18
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation .....	19
Tabelle 7: Matrix der einbezogenen Endpunkte.....	20
Tabelle 8: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Schluckstörung .....	21
Tabelle 9: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Schluckstörung .....	29
Tabelle 10: Übersicht über Autorenanfragen .....	30

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung .....	15

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGGP	Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e. V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	absolute Risikodifferenz
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SÜ	systematische Übersicht

## 1 Hintergrund

Auf Basis des Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, bei denen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) deren Entwicklung oder Aktualisierung mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Entwicklung der interdisziplinären S3-Leitlinie „Oropharyngeale Dysphagie infolge einer Kopf-Hals-Tumor-Erkrankung – Diagnostik und Therapie“ (Registernummer der AWMF: 049-016) [2].

## **2 Fragestellung**

Ziel des Evidenzberichts ist die Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie mit Dosisreduktion im Schluckapparat im Vergleich zu einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie ohne Dosisreduktion im Schluckapparat bei Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumor.

### **3 Projektverlauf**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Das IQWiG wurde am 01.10.2021 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e. V. (DGPP) bei der Entwicklung einer interdisziplinären S3-Leitlinie „Oropharyngeale Dysphagie infolge einer Kopf-Hals-Tumor-Erkrankung – Diagnostik und Therapie“ [2] zu unterstützen.

Insgesamt wurden 5 Population-Intervention-Comparison-Outcome(PICO)-Fragen von den Leitlinienkoordinatorinnen in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und -vertretern und mit Beratung durch die AWMF formuliert, zu denen das IQWiG jeweils auf Basis einer internen Projektskizze einen Evidenzbericht erstellte. Die Projektbearbeitung im IQWiG begann mit dem Kick-off-Treffen, an dem eine Leitlinienkoordinatorin, eine Ansprechpartnerin der AWMF und Ansprechpartnerinnen und -partner des IQWiG teilnahmen. Das Kick-off-Treffen hat am 31.01.2023 stattgefunden. Die Evidenzberichte wurden an die Koordinatorinnen der Leitlinienerstellung sowie an die zuständige Ansprechpartnerin für die Leitlinie bei der AWMF sowie an das BMG übermittelt.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag wurden diese zusammen an das BMG übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

#### **3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf**

Es ergab sich folgende Spezifizierung im Evidenzbericht:

- Abschnitt 4.1: Für nicht randomisierte vergleichende Studien wurde die Kontrolle für wesentliche Confounder, z. B. durch multifaktorielle statistische Methoden, vorausgesetzt. Zu berücksichtigen waren nach Rücksprache mit der Leitlinienkoordination insbesondere folgende Confounder: Chemo- und / oder Immuntherapie, Tumorresektion vor Strahlentherapie, Strahlentherapiedosis, prätherapeutische Schluckstörung, Tumorgröße und -lokalisierung, Alter, Geschlecht, Nikotin- und Alkoholkonsum bzw. -abusus, neurologische Erkrankungen.

## **4 Methodik gemäß Projektskizze**

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus der Projektskizze wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt 3.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Die PICO-Fragestellung wird durch die Darstellung von Evidenzprofilen beantwortet. Die Erstellung der Evidenzprofile erfolgt auf Grundlage der methodischen Vorgaben von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [3] und ist konform zu den Allgemeinen Methoden [4]. Das PICO-Schema wurde von der Leitliniengruppe zur interdisziplinären S3-Leitlinie „Oropharyngeale Dysphagie infolge einer Kopf-Hals-Tumor-Erkrankung – Diagnostik und Therapie“ (Registernummer der AWMF: 049-016) [2] festgelegt.

### **4.1 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Evidenzdarstellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre) mit Kopf-Hals-Tumor (Plattenepithelkarzinome) und kurativer Therapieindikation ohne Vorbehandlung
E2	Prüfintervention: intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT/VMAT) mit Dosisreduktion im Schluckapparat
E3	Vergleichsintervention: intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT/VMAT) ohne Dosisreduktion im Schluckapparat
E4	kritische Endpunkte: Aspirationen (graduiert nach PAS), Oralisierungseinschränkungen (z. B. FOIS, Kostformanpassung, Sondenversorgung), Aspirationspneumonie, Schluckstörung, Malnutrition (z. B. BMI, ungewollter Gewichtsverlust, reduzierte Muskelmasse) wichtige Endpunkte: subjektive Einschätzung des Schluckvermögens, Trachealkanülenversorgung Bei mehr als 7 Endpunkten sind kritische Endpunkte den wichtigen Endpunkten vorzuziehen.
E5	Studientypen: RCTs und ggf. nicht randomisierte vergleichende Studien (schrittweiser Einschluss von niedrigeren Evidenzstufen bei ungenügender Zahl und / oder Qualität: quasirandomisierte kontrollierte Studien, prospektive vergleichende Kohortenstudien, retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe, retrospektive vergleichende Kohortenstudien mit nicht zeitlich paralleler Kontrollgruppe) (Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt 3.2.)
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
E8	Publikationszeitraum ab 2011
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [5] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [6], TREND- [7] oder STROBE-Statements [8] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; FOIS: Functional Oral Intake Scale; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy; PAS: Penetration-Aspiration-Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs; VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy</p>	

#### 4.1.1 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 ca. 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 ca. 80 % erfüllt sind, können ggf. unberücksichtigt bleiben.

## **4.2 Informationsbeschaffung**

### **4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

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

Die Suche fand am 06.02.2023 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang C.

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 Evidenzdarstellung 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 deren Relevanz für die vorliegende Evidenzdarstellung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der Studienlimitationen bzw. der Studienqualität der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion aus den systematischen Übersichten werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ für die Evidenzdarstellung herangezogen werden, erfolgt nach Erstellung der Projektskizze anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.2.2).

### **4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien**

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung des Evidenzberichts 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. Gegebenenfalls wird auf eine ergänzende fokussierte Informationsbeschaffung von Studien ganz verzichtet.

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
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (es erfolgt eine Einschränkung auf Studienergebnisse)
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
  - Identifizieren von Studienregistereinträgen zu eingeschlossenen Studien
- Autorenanfrage(n)

#### **4.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene**

##### **Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab Januar 2018 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [4] sowie auf Humanstudien.

##### **Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien**

Die Suchen werden auf das Publikationsdatum ab Januar 2011 eingeschränkt. Mit der MEDLINE-Suchstrategie werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare und Editorials, da diese i. d. R. keine Studien enthalten [9]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [4] sowie auf Humanstudien (MEDLINE). In der Cochrane Central Register of Controlled Trials Suche werden Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

#### **4.2.4 Selektion relevanter Studien**

##### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Duplikate werden mit Hilfe 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 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 beiden aufgelöst.

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

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet:

- Studienregister
- Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

#### **4.3 Informationsdarstellung und Synthese**

##### **4.3.1 Darstellung der Einzelstudien**

Alle für den Evidenzbericht notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen des Berichts dargestellt.

Die Extraktion erfolgt durch eine Person und wird von einer 2. Person auf Grundlage der Studien kontrolliert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten kritischen und wichtigen Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Das Vorgehen zu der Bewertung des Einflusses der Studienlimitationen auf die berichtsrelevanten Ergebnisse wird in Abschnitt 4.3.2 endpunktspezifisch pro Studie beschrieben. Nach dieser Bewertung werden die Informationen zu den ausgewählten Endpunkten in Evidenzprofilen zusammengeführt und analysiert [10]. Wenn möglich werden

über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in Abschnitt 4.3.3 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Für binäre Daten wird als relative Effektschätzung primär das Odds Ratio (OR) herangezogen. Dabei wird im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm bei der Berechnung von Effekt und Konfidenzintervall (KI) der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. Für absolute Effekte wird vorrangig die absolute Risikodifferenz (RD) verwendet. Das Basisrisiko wird in der Regel durch den Median des Risikos der Kontrollgruppe in den eingeschlossenen Einzelstudien bestimmt. Auf Grundlage dieses angenommenen Basisrisikos werden mithilfe der relativen Gesamtschätzung der Metaanalyse das absolute Risiko in der Interventionsgruppe und die Risikodifferenz errechnet. Zur Abschätzung der quantitativen Ergebnisunsicherheit werden ergänzend die oberen und unteren KI-Grenzen der RD basierend auf den KI-Grenzen der relativen Gesamtschätzung der Metaanalyse berechnet. Wird keine Metaanalyse durchgeführt, erfolgt eine Berechnung der RD pro Studie durch die Risiken in den beiden Behandlungsgruppen; als zugehöriges KI wird standardmäßig dasjenige nach der Wilson-Score-Methode [11] angegeben. Sollte das Ergebnis des CSZ-Tests [12] qualitativ nicht zum Ergebnis des KI nach der Wilson-Score-Methode, sondern zum Wald-KI passen, wird dieses angegeben.

Für stetige Daten wird primär die Mittelwertdifferenz (MWD) herangezogen. Falls notwendig (z. B. wenn verschiedene Skalen gepoolt werden sollen oder dies zur Bewertung der Qualität der Evidenz benötigt wird), wird außerdem eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, z. B. Hedges' g) angegeben.

Ergebnisse können ggf. im Evidenzbericht unberücksichtigt bleiben, wenn ein großer Anteil der in die Auswertung eigentlich einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt worden ist. Für die Entscheidung hierüber wird sich an einem Anteil von ca. 70 % orientiert, die in der Auswertung mindestens berücksichtigt sein sollten.

Die Ergebnisse können ggf. auch dann unberücksichtigt bleiben, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Personen zwischen den Gruppen sehr groß ist. Als Orientierung für die Entscheidung dient ein Unterschied von 15 Prozentpunkten.

Die festgelegten Grenzen von 70 % und 15 Prozentpunkte können in begründeten Einzelfällen projektspezifisch verändert werden.

#### **4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)**

Der Einfluss möglicher Studienlimitationen auf die Ergebnisse wird zunächst endpunkt-spezifisch pro Studie insbesondere anhand der unten aufgeführten Kriterien bewertet. Dazu erfolgt jeweils eine Bewertung mit „adäquat“, „unklar“ oder „nicht adäquat“. Eine Bewertung mit „unklar“ erfolgt grundsätzlich dann, wenn keine bzw. keine ausreichenden Angaben zur

adäquaten Bewertung zur Verfügung stehen. Im Evidenzprofil werden abschließend die Studienlimitationen studienübergreifend und endpunktspezifisch durch die Bewertungen „nicht schwerwiegend“, „schwerwiegend“, „sehr schwerwiegend“ dargestellt.

- adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten Studien)
- Verblindung
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

### 4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und KIs aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [13] 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 [14]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive KI 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. Sind in einer Metaanalyse nur 2 Studien enthalten, so wird aus pragmatischen Gründen regelhaft ein Modell mit festem Effekt gewählt, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Bei 3 und 4 Studien erfolgt vorzugsweise eine Metaanalyse nach der Methode von Knapp und Hartung, sofern das KI informativ ist und kein Widerspruch zu einer qualitativen Zusammenfassung besteht. Andernfalls wird ein Modell mit festem Effekt verwendet, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, bleibt es bei der Schätzung nach Knapp und Hartung.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,05$ ), wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren. Kann die Heterogenität durch diese Faktoren erklärt werden, wird das Poolen der Effekte ggf. auf Subgruppen beschränkt [15]. Kann die Heterogenität nicht erklärt werden, so wird, sofern möglich, ebenfalls ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt berechnet. Dabei ist zu beachten, dass ein gepoolter Effekt

bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar ist. Von der Berechnung eines gepoolten Effekts wird abgesehen, falls sich die KIs der eingehenden Studien nur gering oder gar nicht überlappen und gleichzeitig die Effektschätzungen der Studien in unterschiedliche Richtungen weisen.

#### **4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz**

Alle für den Evidenzbericht relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich der Beeinflussung durch Studienlimitationen, des Risikos von Publikationsbias, der Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, der Übertragbarkeit und ggf. hinsichtlich möglicher Aspekte zur Aufwertung der Qualität der Evidenz überprüft. Für jeden für die Entscheidung kritischen und wichtigen Endpunkt wird eine endpunktbezogene studienübergreifende Aussage zur Qualität der Evidenz in 4 Abstufungen bezüglich des jeweiligen Vertrauens in die Effektschätzung getroffen und diese in eine der Stufen hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität der Evidenz entsprechend der GRADE-Guideline eingeteilt [16,17]:

- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist hoch: Eine hohe Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt sehr sicher nahe bei der Effektschätzung liegt.
- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist mäßig: Eine moderate Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich nahe bei der Effektschätzung liegt, aber die Möglichkeit besteht, dass er relevant verschieden ist.
- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist begrenzt: Eine niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt durchaus relevant verschieden zur Effektschätzung sein kann.
- Das Vertrauen in die Effektschätzung ist sehr gering: Eine sehr niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden von der Effektschätzung ist.

Die Bewertung erfolgt durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Ergebnissen aus RCTs wird im 1. Bewertungsschritt eine hohe, Ergebnissen aus Beobachtungsstudien eine niedrige Qualität der Evidenz attestiert [16]. Von dieser rein designbedingten Einschätzung ausgehend, wird bei Studienlimitationen, einem Risiko von Publikationsbias, fehlender Genauigkeit der Effekte, inkonsistenten Effekten oder eingeschränkter Übertragbarkeit die Qualität der Evidenz abgewertet sowie bei (sehr) großen Effekten, einer Dosis-Wirkungs-Beziehung oder, wenn die Berücksichtigung aller potenziellen Confounder zu einer Effekterhöhung / Verstärkung des beobachteten Ergebnisses führen würde, aufgewertet. Unterstützend für diese Bewertungsschritte können Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Alle Ab- und Aufwertungen der Qualität der Evidenz werden durch Fußnoten gekennzeichnet.

#### **4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz**

##### **A: Studienlimitationen**

Die Qualität der Evidenz wird aufgrund von schwerwiegenden oder sehr schwerwiegenden Studienlimitationen um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn starke Limitierungen in einem oder mehreren der in Abschnitt 4.3.2 genannten Kriterien das Vertrauen in die Effektschätzung beeinträchtigen. Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgt unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die Effektschätzung für jeden Endpunkt [18].

##### **B: Inkonsistente (heterogene) Effekte**

Die Qualität der Evidenz wird bei Inkonsistenz (unerklärter Heterogenität) zwischen Studienergebnissen um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität erfolgt anhand der in Abschnitt 4.3.3 beschriebenen Kriterien.

Falls für binäre Daten Metaanalysen für 2 Effektmaße durchgeführt wurden und eine der beiden einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied anzeigt, wird die Inkonsistenz anhand dieser Metaanalyse bewertet. Ist der Gruppenunterschied für beide Effektmaße nicht statistisch signifikant, wird die Bewertung in der Regel anhand des relativen Effektmaßes vorgenommen.

Bei stetigen Daten wird die Bewertung in der Regel anhand der Metaanalyse der Mittelwertdifferenz vorgenommen. Falls die fehlende Genauigkeit anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz bewertet wurde, wird die Inkonsistenz auch anhand dieser bewertet.

Eine Abwertung um 1 Stufe erfolgt, wenn der Heterogenitätstest ein signifikantes Ergebnis liefert. Um 2 Stufen kann z. B. abgewertet werden, wenn aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse keine gepoolte Effektschätzung berechnet wird.

##### **C: Indirektheit**

Die Qualität der Evidenz wird bei starker oder sehr starker Indirektheit um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Indirektheit kann auf Abweichungen zwischen dem PICO und den Einschlusskriterien der Studien basieren [19].

##### **D: Publikationsbias**

Die Qualität der Evidenz wird um 1 Stufe abgewertet, wenn ein Publikationsbias wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich ist.

Kriterien für die Annahme eines Publikationsbias umfassen eine Evidenzgrundlage, welche vorrangig auf kleinen Studien und wenigen Ereignissen beruht, welche einen beobachteten Zusammenhang zwischen Größe der Effektschätzung und Studiengröße (oder Genauigkeit der

Effekte) zeigt, welche Studienabbrüche auf der Grundlage von hohen Effektschätzungen aufweist oder welche Auffälligkeiten in der gesichteten Datenlage erkennen lässt [20].

#### **E: Fehlende Genauigkeit der Effekte**

Die Qualität der Evidenz wird wegen geringer oder sehr geringer Genauigkeit der Effekte um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Maßgeblich hierfür ist neben der Lage und Breite des 95 %-KI auch die Wahl des Metaanalysemodells (zufällige Effekte oder fester Effekt) (siehe Abschnitt 4.3.3). Außerdem können sehr kleine Fallzahlen zu einer Abwertung wegen fehlender Genauigkeit führen [21]. Bei ausreichender Patientenzahl wird regelhaft nicht abgewertet, wenn das KI eines Effekts (relativ oder absolut im Fall binärer Daten bzw. Mittelwertdifferenz oder standardisierte Mittelwertdifferenz im Fall stetiger Daten) einen signifikanten Unterschied anzeigt.

Andernfalls erfolgt eine Abwertung wegen fehlender Präzision, falls das KI (des relativen Effekts bei binären Daten bzw. Hedges'  $g$  bei stetigen Daten) einen mittelgroßen Effekt und gleichzeitig auch den Nulleffekt überdeckt. Bei binären Daten wird unter einem mittelgroßen Effekt eine Halbierung oder eine Verdopplung (0,5 oder 2) des relativen Effekts verstanden. Bei stetigen Daten wird von einem mittelgroßen Effekt ausgegangen, wenn das KI für eine standardisierte Mittelwertdifferenz die Grenze 0,5 oder  $-0,5$  umfasst. In diesen Fällen, in denen ein mittelgroßer Effekt und gleichzeitig auch der Nulleffekt überdeckt wird, sollte eine Abwertung wegen fehlender Genauigkeit um 1 Stufe in Betracht gezogen werden. Eine Abwertung um 2 Stufen wird in Fällen in Betracht gezogen, in denen die zuvor genannten KI-Grenzen beide, d. h. z. B. im Fall binärer Daten sowohl 0,5 als auch 2 im KI enthalten sind.

#### **4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz**

##### **A: Große Effekte**

Die Qualität der Evidenz wird in methodisch guten, nicht randomisierten Interventionsstudien bei großen bzw. sehr großen Effekten um 1 oder 2 Stufen aufgewertet. Eine Aufwertung um 1 Stufe ist bei großen Effekten möglich, wenn beispielsweise das relative Risiko zwischen 2 und 5 bzw. zwischen 0,2 und 0,5 liegt, ohne dass plausible Confounder diesen Effekt verringern könnten. Eine Aufwertung um 1 weitere Stufe kann bei sehr großen Effekten erfolgen, wenn beispielsweise das relative Risiko über 5 bzw. unter 0,2 liegt, keine relevanten Verzerrungsrisiken vorliegen und die Effekte präzise (mit hinreichend schmalen KIs) geschätzt werden konnten [22].

##### **B: Dosis-Wirkungs-Beziehung**

Die Qualität der Evidenz wird bei einer Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgewertet [22].

##### **C: Confounding**

Die Qualität der Evidenz wird bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Ergebnisses unter Berücksichtigung von potenziellen Confoundern oder Verzerrungsquellen aufgewertet [22].

## **5 Ergebnisse**

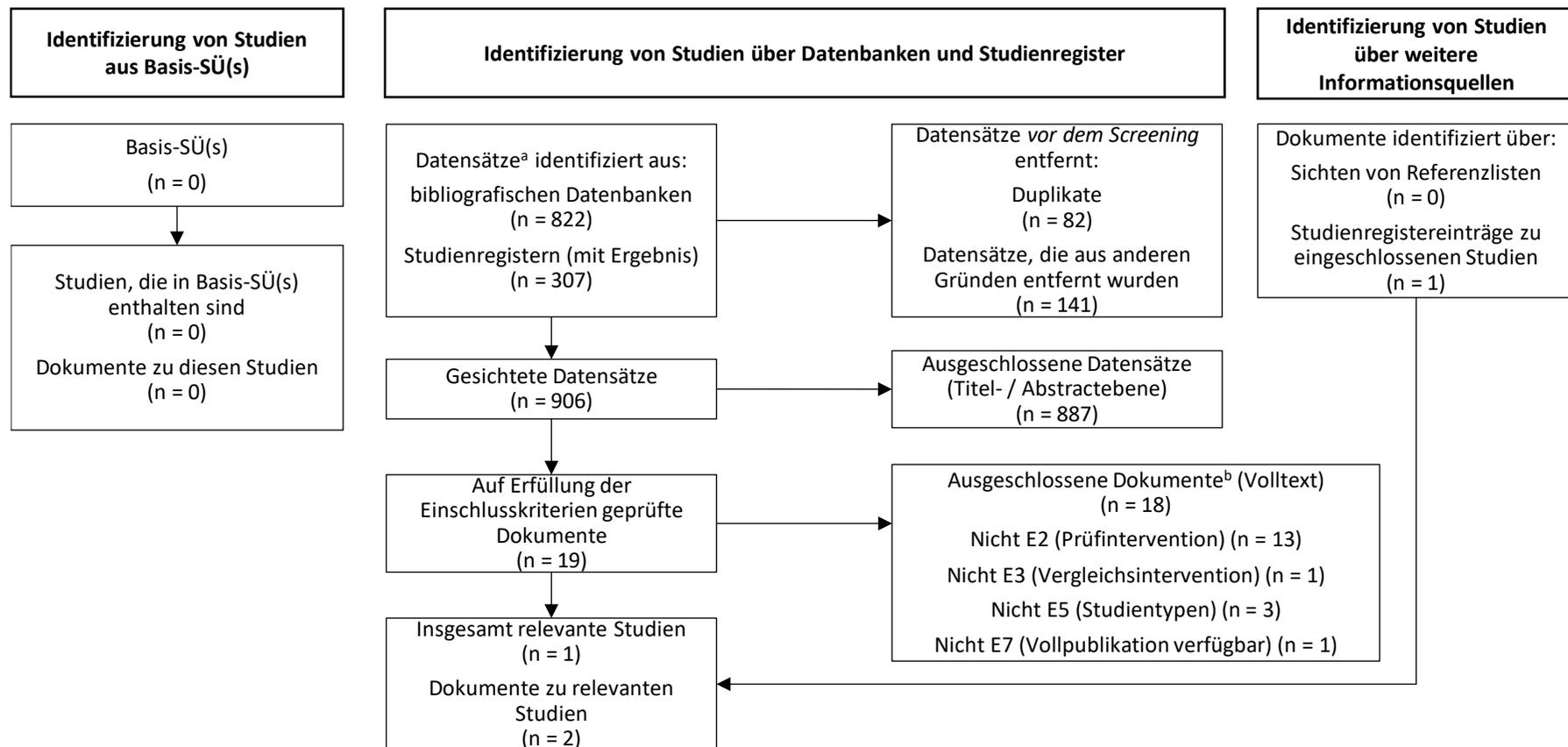
### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 06.03.2023) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 15.03.2023) sind in Anhang C dargestellt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.2.

Details zu der gestellten Autorenanfrage finden sich in Anhang B.

Von den 2 identifizierten SÜs (siehe Abschnitt 8.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.



a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank (z. B. MEDLINE) oder auf einer Website indiziert ist.

b. nicht gelistete Ein- und Ausschlusskriterien (n = 0)

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

## Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurde insgesamt 1 relevante Studie identifiziert (siehe auch Tabelle 2).

Tabelle 2: Studienpool der eingeschlossenen Studien

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern
Ashour 2022	ja [23]	ja [24] <sup>a</sup> / nein
a. retrospektiver Registereintrag		

## 5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

### Studiendesign und Studienpopulationen

In diesem Abschnitt werden die für die Evidenzdarstellung berücksichtigte Studie einschließlich der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten sowie die Studienpopulation charakterisiert.

Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studie

Studie	Studiendesign	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Dauer der Nachbeobachtung
Ashour 2022	RCT	I: 76 C: 76	IMRT mit Dosisreduktion im Schluckapparat	IMRT ohne Dosisreduktion im Schluckapparat	Ägypten <sup>a</sup> ; 09/2015 bis 12/2018	1 Jahr <sup>b</sup>
<p>a. keine Angaben zum Ort der Durchführung, jedoch Autorengruppe im National Cancer Institute Cairo University verortet</p> <p>b. Nachbeobachtungszeitraum für den kritischen Endpunkt</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Interventionsgruppe; IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie

Studie	Intervention	Vergleich
Ashour 2022	<p>IMRT mit Dosisreduktion im Schluckapparat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dosisreduktion zur Schonung weiterer Organe (außerhalb des Hochrisiko-PTV je nach Tumoralage): <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Musculus constrictor pharyngis superior und medius: 55 Gy</li> <li>▫ Musculus constrictor pharyngis inferior: 54 Gy</li> <li>▫ Musculus cricopharyngeus: 54 Gy</li> <li>▫ oberer Ösophagusphinkter: 60 Gy</li> <li>▫ zervikaler Ösophagus 54 Gy</li> <li>▫ Larynx: 60 Gy</li> <li>▫ Zungengrund: 40 Gy</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Bestrahlungsplan (IMRT) für beide Gruppe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bei primärer Strahlentherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 33 Tagesfraktionen</li> <li>▫ Primärtumor: 70 Gy</li> <li>▫ Hochrisiko-PTV: 60 Gy</li> <li>▫ Niedrigrisiko-PTV: 54 Gy</li> </ul> </li> <li>▪ bei adjuvanter Strahlentherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 30 Tagesfraktionen</li> <li>▫ Hochrisiko-PTV: 60 Gy</li> <li>▫ Niedrigrisiko-PTV: 54 Gy</li> </ul> </li> <li>▪ Schonung der Ohrspeicheldrüsen: 26 Gy</li> </ul> <p><b>Begleittherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ optional: vorherige Tumorresektion</li> <li>▪ optional: Kombination mit Chemotherapie</li> </ul>	IMRT ohne Dosisreduktion im Schluckapparat
Gy: Gray; IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy; PTV: Planning Target Volume		

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Ashour 2022	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>▪ Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, des Pharynx oder des Larynx</li> <li>▪ primäre oder adjuvante Strahlentherapie allein oder in Kombination mit einer Chemotherapie</li> <li>▪ WHO Performance Status 0 oder 1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vorherige Strahlentherapie im Kopf- und Halsbereich</li> <li>▪ Anamnese von Neoplasien</li> <li>▪ Fernmetastasen</li> </ul>
WHO: World Health Organization		

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie Charakteristika	Intervention	Vergleich
<b>Ashour 2022</b>		
N	71 <sup>a</sup>	75 <sup>a</sup>
Alter [Jahre] MW (SD)	49,6 (11,7)	52,6 (13,4)
Geschlecht [w / m] n	24 / 47	25 / 50
WHO Performance Status [0 / 1] n	36 / 35	34 / 41
Primärtumorlokalisation n (%)		
Nasopharynx	24 (34)	27 (36)
Larynx	16 (23)	27 (36)
Mundhöhle	16 (23)	12 (16)
Hypopharynx	8 (11)	6 (8)
Oropharynx	7 (10)	3 (4)
T-Klassifikation n (%)		
T1	6 (8)	7 (9)
T2	21 (30)	26 (35)
T3	33 (46)	28 (37)
T4	11 (15)	14 (19)
N-Klassifikation n (%)		
N0	23 (32)	27 (36)
N1	9 (13)	7 (9)
N2	35 (49)	37 (49)
N3	4 (6)	4 (5)
Tumorstadium n (%)		
I	2 (3)	1 (1)
II	8 (11)	8 (11)
III	31 (44)	35 (47)
IV	30 (42)	31 (41)
Strahlentherapie [primär / adjuvant] n	61 / 10	61 / 14
Chemotherapie n	k. A.	k. A.

a. Zu 146 der 152 randomisierten Patientinnen und Patienten werden Baseline-Charakteristika dargestellt.

k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; N-Klassifikation: Nodus-Klassifikation; SD: Standardabweichung; T-Klassifikation: Tumor-Klassifikation; w: weiblich; WHO: World Health Organization

### 5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 1 Studie wurden Daten zu 1 kritischen Endpunkt extrahiert. Die Tabelle 7 zeigt die Übersicht der dargestellten Daten zu den von der Leitlinienkoordination definierten Endpunkten aus der eingeschlossenen Studie. Zu den Endpunkten Aspirationen, Oralisierungseinschränkungen, Aspirationspneumonie, Malnutrition, subjektive Einschätzung des Schluckvermögens und Trachealkanülenversorgung wurden keine Daten berichtet.

Tabelle 7: Matrix der einbezogenen Endpunkte

Studie	Kritische Endpunkte					Wichtige Endpunkte	
	Aspirationen	Oralisierungseinschränkungen	Aspirationspneumonie	Schluckstörung	Malnutrition	Subjektive Einschätzung des Schluckvermögens	Trachealkanülenversorgung
Ashour 2022	–	–	–	●	–	–	–
●: Daten werden im Evidenzbericht dargestellt. –: Daten wurden in der Studie nicht berichtet.							

## 5.4 Ergebnisse zum Endpunkt

### 5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schluckstörung

Tabelle 8: Evidenzprofil zum kritischen Endpunkt Schluckstörung

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % <sup>a</sup>	Effekt		Qualität der Evidenz <sup>b</sup>
Studiendesign, N	Studienlimitationen <sup>c</sup>	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
<b>CTCAE-Grad <math>\geq 1^d</math> – nach 1 Monat</b>												
RCT, 1 [23]	schwerwiegend <sup>e</sup>	nicht zutreffend <sup>f</sup>	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	34 / 66	51 / 64	80	0,27 [0,12; 0,59]	-28 [-42; -12]	moderat
<b>CTCAE-Grad <math>\geq 1^d</math> – nach 6 Monaten</b>												
RCT, 1 [23]	schwerwiegend <sup>e</sup>	nicht zutreffend <sup>f</sup>	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	20 / 58	42 <sup>g</sup> / 54	78	0,15 [0,06; 0,35]	-43 [-57; -25]	moderat
<p>a. Basisrisiko geschätzt durch Risiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie (der Begriff „Risiko“ bezieht sich hier sowohl auf Endpunkte, deren Ereignisse sich für die Patientinnen und Patienten negativ als auch auf solche, deren Ereignisse sich positiv auswirken)</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. ärztliche Erhebung bei Vorliegen des unerwünschten Ereignisses Dysphagie nach CTCAE-Schweregrad 1–5</p> <p>e. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht adäquat. Es gab sonstige Aspekte (Kategorie Sonstiges: Chemotherapie pro Studienarm nicht berichtet) des Verzerrungspotenzials, die unklar waren.</p> <p>f. Der Faktor Inkonsistente (heterogene) Effekte kam für diesen Evidenzbericht nicht zur Anwendung, da jeweils nur 1 Studie pro Endpunkt vorlag.</p> <p>g. Im Supplement werden 41 Ereignisse angegeben.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (National Cancer Institute); I: Prüfinterventionsgruppe; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

## **6 Zusammenfassung und Anmerkungen zu den Ergebnissen**

### **6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Für die untersuchte Fragestellung zum Vergleich einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie mit Dosisreduktion im Schluckapparat zu einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie ohne Dosisreduktion im Schluckapparat bei Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumor wurde 1 RCT identifiziert. Es wurden verwertbare Daten zum kritischen Endpunkt Schluckstörung zu 1 Monat und 6 Monaten nach Tumorbehandlung extrahiert. Zu beiden Zeitpunkten gab es in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant weniger Patientinnen und Patienten mit einer Schluckstörung im Vergleich zur Vergleichsinterventionsgruppe. Das Vertrauen in die Ergebnisse ist aufgrund schwerwiegender Studienlimitationen mäßig (moderate Qualität der Evidenz).

Im Evidenzbericht blieben zusätzliche Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schluckstörung zum spätesten Messzeitpunkt nach 1 Jahr aufgrund zu vieler fehlender Werte unberücksichtigt. Weitere Ergebnisse, welche mittels videofluoroskopischer Schluckuntersuchung erhoben wurden, lagen nur für eine Subgruppe vor. Innerhalb der Studie wurden allerdings keine Angaben dazu gemacht, wie die Auswahl der Patientinnen und Patienten erfolgte, weshalb auch diese Ergebnisse unberücksichtigt blieben.

Die Endpunkte Aspirationen, Oralisierungseinschränkungen, Aspirationspneumonie, Malnutrition, subjektive Einschätzung des Schluckvermögens und Trachealkanülenversorgung wurden in der Studie nicht berichtet. Zur untersuchten Fragestellung konnten auch keine weiteren vergleichenden Studien niedrigerer Evidenzstufen mit verwertbaren Daten identifiziert werden.

### **6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen**

Bei der Interpretation der Ergebnisse sind folgende Einschränkungen zu beachten: die berichteten Ergebnisse zum einzigen Endpunkt Schluckstörung basieren auf ärztlichen Erhebungen unerwünschter Ereignisse, patientenberichtete Daten lagen nicht vor und die instrumentell erhobenen Ergebnisse betrafen nur eine Subgruppe. Weitere in der Studie berichtete klassische onkologische Endpunkte (wie z. B. Mortalität und Rezidive) wurden im Evidenzbericht nicht betrachtet.

Es sind 2 laufende RCTs bekannt (DARS-Studie [25,26], geplanter Abschluss: Juli 2023 (Anhang B), und SWOAR-Studie [27], geplanter Abschluss: Juni 2025), die die Fragestellung untersuchen.

## 7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Oropharyngeale Dysphagie infolge einer Kopf-Hals-Tumor-Erkrankung - Diagnostik und Therapie [online]. 2018 [Zugriff: 07.02.2023]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/049-016>.
3. Schönemann H, Brożek J, Guyatt G et al. GRADE Handbook [online]. 2013 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>.
4. 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>.
5. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
6. 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>.
7. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
8. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
9. 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>.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. J Clin Epidemiol 2013; 66(2): 158-172. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>.
11. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med 1998; 17(8): 873-890. [https://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19980430\)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i).

12. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.  
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
13. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
14. 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; (10 Suppl 1): 25-27.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1294-1302.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017>.
16. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 401-406.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
17. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2012; 106(6): 449-456. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2012.06.013>.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 407-415.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1303-1310.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1277-1282.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>.
21. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidenced—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1283-1293.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1311-1316.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>.

23. Ashour MG, Shouman TH, Hassouna AH et al. Swallowing sparing intensity modulated radiotherapy versus standard parotid sparing intensity-modulated radiotherapy for treatment of head and neck cancer: a randomized clinical trial. *Acta Oncol* 2022; 61(2): 134-140. <https://dx.doi.org/10.1080/0284186x.2021.2022198>.
24. National Cancer Institute Egypt. SW-IMRT Versus ST-IMRT in the Treatment of Head and Neck Cancer [online]. 2021 [Zugriff: 02.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04597177>.
25. Petkar I, Rooney K, Roe JW et al. DARS: a phase III randomised multicentre study of dysphagia- optimised intensity- modulated radiotherapy (Do-IMRT) versus standard intensity- modulated radiotherapy (S-IMRT) in head and neck cancer. *BMC Cancer* 2016; 16(1): 770. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2813-0>.
26. Royal Marsden NHS Foundation Trust. A phase III randomised multicentre study of dysphagia optimised intensity modulated radiotherapy (Do-IMRT) versus standard intensity modulated radiotherapy (S-IMRT) in head and neck cancer [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <http://isrctn.com/ISRCTN25458988>.
27. All India Institute of Medical Sciences New Delhi. The SWOAR Trial Sparing of Swallowing and Aspiration Related Organs at Risk & Submandibular Gland With Intensity Modulated Radiotherapy Versus Standard IMRT in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas [online]. 2022 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187091>.
28. 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.
29. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

## 8 Studienlisten

### 8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten

1. Charters EK, Bogaardt H, Freeman-Sanderson AL et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of dosimetry to dysphagia and aspiration related structures. Head Neck 2019; 41(6): 1984-1998. <https://dx.doi.org/10.1002/hed.25631>.
2. Hutchison AR, Cartmill B, Wall LR et al. Dysphagia optimized radiotherapy to reduce swallowing dysfunction severity in patients undergoing treatment for head and neck cancer: A systematized scoping review. Head Neck 2019; 41(6): 2024-2033. <https://dx.doi.org/10.1002/hed.25688>.

### 8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

#### Nicht E2

1. Al-Mamgani A, Kessels R, Janssen T et al. The dosimetric and clinical advantages of the GTV-CTV-PTV margins reduction by 6 mm in head and neck squamous cell carcinoma: Significant acute and late toxicity reduction. Radiother Oncol 2022; 168: 16-22. <https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2022.01.013>.
2. Al-Mamgani A, Kessels R, Navran A et al. Reduction of GTV to high-risk CTV radiation margin in head and neck squamous cell carcinoma significantly reduced acute and late radiation-related toxicity with comparable outcomes. Radiother Oncol 2021; 162: 170-177. <https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2021.07.016>.
3. Chen AM, Marsano J, Perks J et al. Comparison of IMRT techniques in the radiotherapeutic management of head and neck cancer: is tomotherapy "better" than step-and-shoot IMRT? Technol Cancer Res Treat 2011; 10(2): 171-177. <https://dx.doi.org/10.7785/tcrt.2012.500192>.
4. Ferris RL, Flamand Y, Weinstein GS et al. Phase II Randomized Trial of Transoral Surgery and Low-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy in Resectable p16+ Locally Advanced Oropharynx Cancer: An ECOG-ACRIN Cancer Research Group Trial (E3311). J Clin Oncol 2022; 40(2): 138-149. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.21.01752>.
5. Gensheimer MF, Liao JJ, Garden AS et al. Submandibular gland-sparing radiation therapy for locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma: patterns of failure and xerostomia outcomes. Radiat Oncol 2014; 9: 255. <https://dx.doi.org/10.1186/s13014-014-0255-x>.
6. Huang TL, Tsai MH, Chuang HC et al. Quality of life and survival outcome for patients with nasopharyngeal carcinoma treated by volumetric-modulated arc therapy versus intensity-modulated radiotherapy. Radiat Oncol 2020; 15(1): 84. <https://dx.doi.org/10.1186/s13014-020-01532-4>.

7. Lin YW, Chen CC, Lin LC et al. The impact of reduced-volume, intensity-modulated radiation therapy on disease control in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2015; 10(4): e0125283. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0125283>.
8. Liu F, Luo T, Jin T et al. Advantages of using reduced-volume intensity modulated radiation therapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: a retrospective paired study. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 554. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-019-5774-2>.
9. Nevens D, Duprez F, Daisne JF et al. Reduction of the dose of radiotherapy to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma; a randomized clinical trial. Effect on late toxicity and tumor control. *Radiother Oncol* 2017; 122(2): 171-177. <https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.08.009>.
10. Nuyts S, Lambrecht M, Duprez F et al. Reduction of the dose to the elective neck in head and neck squamous cell carcinoma, a randomized clinical trial using intensity modulated radiotherapy (IMRT). Dosimetrical analysis and effect on acute toxicity. *Radiother Oncol* 2013; 109(2): 323-329. <https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.06.044>.
11. Owadally W, Hurt C, Timmins H et al. PATHOS: a phase II/III trial of risk-stratified, reduced intensity adjuvant treatment in patients undergoing transoral surgery for Human papillomavirus (HPV) positive oropharyngeal cancer. *BMC Cancer* 2015; 15: 602. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1598-x>.
12. Smet S, Lambrecht M, Vanstraelen B et al. Clinical and dosimetric evaluation of RapidArc versus standard sliding window IMRT in the treatment of head and neck cancer. *Strahlenther Onkol* 2015; 191(1): 43-50. <https://dx.doi.org/10.1007/s00066-014-0742-x>.
13. Zheng L, Mei Q, Gao Y et al. Parotid Gland Stem Cell Preservation during Intensity-Modulated Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: Dosimetric Analysis and Feasibility. *Journal of Oncology Print* 2022; 2022: 4922409. <https://dx.doi.org/10.1155/2022/4922409>.

### **Nicht E3**

1. Joseph B, Ramachandran M, Valuvil NB et al. Simultaneous Modulated Accelerated Radiotherapy (SMART) with Dysphagia Aspiration-Related Structures (DARS) Sparing: do We Have a Role for Dose Condensation in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Asian journal of oncology* 2022; 8(3): 119-126. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-1745730>.

### **Nicht E5**

1. Amin N, Reddy K, Westerly D et al. Sparing the larynx and esophageal inlet expedites feeding tube removal in patients with stage III-IV oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Laryngoscope* 2012; 122(12): 2736-2742. <https://dx.doi.org/10.1002/lary.23597>.

2. Khattar H, Kumar P, S N. Delineation of Oral Mucosa as a Pseudo-Organ-at-Risk May Lead to a Decrease in the Incidence of Oral Mucositis: A Dosimetric Analysis of Intensity-Modulated Radiation Therapy Plans in Head and Neck Cancers. *Cureus* 2022; 14(3): e23716. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.23716>.

3. van der Laan HP, Gawryszuk A, Christianen ME et al. Swallowing-sparing intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer patients: treatment planning optimization and clinical introduction. *Radiother Oncol* 2013; 107(3): 282-287. <https://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.004>.

#### **Nicht E7**

1. Petkar I, Rooney K, Roe JW et al. DARS: a phase III randomised multicentre study of dysphagia- optimised intensity- modulated radiotherapy (Do-IMRT) versus standard intensity- modulated radiotherapy (S-IMRT) in head and neck cancer. *BMC Cancer* 2016; 16(1): 770. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2813-0>.

**Anhang A Bewertung der Studienlimitationen**

Tabelle 9: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Schluckstörung

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Ashour 2022	adäquat	adäquat	unklar	nicht adäquat	unklar	unklar <sup>a</sup>
a. Es wird nicht berichtet, wie viele Patientinnen und Patienten im jeweiligen Studienarm eine Chemotherapie erhalten haben.						
ITT: Intention to treat						

## Anhang B Übersicht über Autorenanfragen

Tabelle 10: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
DARS-Studie (Petkar 2016)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zeitpunkt der geplanten Veröffentlichung der Studienergebnisse</li> <li>▪ berichtete Endpunkte in geplanter Veröffentlichung</li> <li>▪ Bereitstellung der Studienergebnisse zu den Endpunkten</li> </ul>	nein	-

## Anhang C Suchstrategien

### C.1 Bibliografische Datenbanken

#### Suche nach systematischen Übersichten

##### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to February 01, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [28] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp "Head and Neck Neoplasms"/
2	((head or neck or facial or oral or mouth or lip* or tongue or throat or laryn* or pharyn* or hypopharyn* or oropharyn* or nasopharyn* or paranasal or nasal or nose or salivary or parotid or glotti* or subglotti* or supraglotti* or parathyroid or thyroid or oesophag* or esophag* or trachea*) adj3 (carcinom* or cancer* or tumo?r*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	exp Radiotherapy/
5	(radiotherap* or (radio* adj1 therap*) or radioimmuno* or (radio* adj1 immuno*) or immunoradio* or radiochemo* or (radio* adj1 chemo*) or chemoradio* or (radiat* adj3 therap*) or (fraction* adj3 gy) or (volumetric and arc) or IMRT or VMAT or IGRT).ti,ab.
6	or/4-5
7	exp Deglutition Disorders/
8	(swallow* or deglutit* or dysphag* or xerostom* or saliva* or dryness* or aspiration* or ((pharyn* or oropharyn*) adj3 (disturbance* or disorder* or difficult* or dysfunction* or impair* or condition* or abnormal* or damag* or injur*))).ti,ab
9	or/7-8
10	and/3,6,9
11	10 not (exp animals/ not humans.sh.)
12	Cochrane database of systematic reviews.jn.
13	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
14	meta analysis.pt.
15	or/12-14
16	11 and 15
17	16 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
18	..l/ 17 yr=2018-current

## 2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Head and Neck Neoplasms"[mhe]
2	((head or neck or facial or oral or mouth or lip* or tongue or throat or laryn* or pharyn* or hypopharyn* or oropharyn* or nasopharyn* or paranasal or nasal or nose or salivary or parotid or glotti* or subglotti* or supraglotti* or parathyroid or thyroid or oesophag* or esophag* or trachea*) AND (carcinom* or cancer* or tumor* or tumour*)) [title] OR ((head or neck or facial or oral or mouth or lip* or tongue or throat or laryn* or pharyn* or hypopharyn* or oropharyn* or nasopharyn* or paranasal or nasal or nose or salivary or parotid or glotti* or subglotti* or supraglotti* or parathyroid or thyroid or oesophag* or esophag* or trachea*) AND (carcinom* or cancer* or tumor* or tumour*)) [abs]
3	#2 OR #1
4	Radiotherapy[mhe]
5	((radiotherap* or radio-therap* or (radio* and therap*) or radioimmuno* or radio-immuno* or (radio* and immuno*) or immunoradio* or immuno-radio* or radiochemo* or radio-chemo* or (radio* and chemo*) or chemoradio* or chemo-radio* or (radiat* and therap*) or (fraction* and gy) or (volumetric and arc) or IMRT or VMAT or IGRT)) [title] OR ((radiotherap* or radio-therap* or (radio* and therap*) or radioimmuno* or radio-immuno* or (radio* and immuno*) or immunoradio* or immuno-radio* or radiochemo* or radio-chemo* or (radio* and chemo*) or chemoradio* or chemo-radio* or (radiat* and therap*) or (fraction* and gy) or (volumetric and arc) or IMRT or VMAT or IGRT)) [abs]
6	#5 OR #4
7	"Deglutition Disorders"[mhe]
8	(swallow* or deglutit* or dysphag* or xerostom* or saliva* or dryness* or aspiration* or ((pharyn* or oropharyn*) AND (disturbance* or disorder* or difficult* or dysfunction* or impair* or condition* or abnormal* or damag* or injur*))) [title] OR (swallow* or deglutit* or dysphag* or xerostom* or saliva* or dryness* or aspiration* or ((pharyn* or oropharyn*) AND (disturbance* or disorder* or difficult* or dysfunction* or impair* or condition* or abnormal* or damag* or injur*))) [abs]
9	#8 OR #7
10	#9 AND #6 AND #3
11	(*) FROM 2018 TO 2024
12	#10 AND #11

### Suche nach Primärstudien

#### 1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 03, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Cochrane HSS: sensitivity-maximizing version (2008 revision) [29]
- Non-RCT: Search filter with best sensitivity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed) [9]

#	Searches
1	exp "Head and Neck Neoplasms"/
2	((head or neck or upper aerodigestive tract* or facial or oral or mouth or lip* or tongue or throat or larynx* or pharynx* or hypopharynx* or oropharynx* or nasopharynx* or paranasal or nasal or nose or salivary or parotid or glottis* or subglottis* or supraglottis* or oesophag* or esophag*) adj3 (carcinom* or cancer* or tumor*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	Radiotherapy, Intensity-Modulated/
5	(modulat* adj5 (intensit* or radiotherapy or radiation)).ab,ti.
6	(volum* adj3 (arc* or modulated)).ab,ti.
7	(rapidarc or rapid arc or VMAT or IMRT).ab,ti.
8	or/4-7
9	exp Deglutition Disorders/
10	(swallow* or deglutit* or dysphag* or xerostom* or saliva* or dryness* or aspiration* or ((pharynx* or oropharynx*) adj3 (disturbance* or disorder* or difficult* or dysfunction* or impair* or condition* or abnormal* or damage* or injur*))).ti,ab.
11	or/9-10
12	and/3,8,11
13	randomized controlled trial.pt.
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	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
20	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
21	or/19-20
22	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
23	hi.fs. or case report.mp.
24	or/22-23
25	(18 or 21) not 24
26	and/12,25
27	26 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
28	limit 27 to yr="2011-current"

## 2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: 06.03.2023

#	Searches
#1	[mh "Head and Neck Neoplasms"]
#2	((head or neck or upper aerodigestive tract* or facial or oral or mouth or lip* or tongue or throat or larynx* or pharynx* or hypopharynx* or oropharynx* or nasopharynx* or paranasal or nasal or nose or salivary or parotid or glottis* or subglottis* or supraglottis* or oesophag* or esophag*) NEAR/3 (carcinom* or cancer* or tumo?r*)):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh ^"Radiotherapy, Intensity-Modulated"]
#5	(modulat* NEAR/5 (intensit* or radiotherapy or radiation)):ti,ab
#6	(volum* NEAR/3 (arc* or modulated)):ti,ab
#7	(rapidarc or rapid arc or VMAT or IMRT):ti,ab
#8	#4 or #5 or #6 or #7
#9	[mh "Deglutition Disorders"]
#10	(swallow* or deglutit* or dysphag* or xerostom* or saliva* or dryness* or aspiration* or ((pharynx* or oropharynx*) NEAR/3 (disturbance* or disorder* or difficult* or dysfunction* or impair* or condition* or abnormal* or damag* or injur*)):ti,ab
#11	#9 or #10
#12	#3 and #8 and #11
#13	#12 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
#14	#13 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)))
#15	#14 with Publication Year from 2011 to present, in Trials

## C.2 Studienregister

### 1. ClinicalTrials.gov

**Anbieter: U.S. National Institutes of Health**

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

Suchstrategie
AREA[ResultsFirstSubmitDate] NOT MISSING AND AREA[ConditionSearch] ( head OR neck OR aerodigestive OR facial OR oral OR mouth OR lip OR tongue OR throat OR laryngeal OR pharyngeal OR hypopharyngeal OR oropharyngeal OR nasopharyngeal OR paranasal OR nasal OR salivary OR parotid OR glottic OR subglottic OR supraglottic OR oesophageal ) AND AREA[InterventionSearch] ( modulated OR sparing OR IMRT OR VMAT )

## 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

### **Anbieter: World Health Organization**

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

Suchstrategie
( head OR neck OR aerodigestive OR facial OR oral OR mouth OR lip OR tongue OR throat OR laryngeal OR larynx OR pharyngeal OR pharynx OR hypopharyngeal OR hypopharynx OR oropharyngeal OR oropharynx OR nasopharyngeal OR nasopharynx OR paranasal OR nasal OR salivary OR parotid OR glottic OR subglottic OR supraglottic OR oesophag* OR esophag* ) AND ( modulat* OR sparing OR IMRT OR VMAT ) with results only