

Tumorresektion

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 spans across the middle of the bar.

EVIDENZBERICHT

Projekt: V21-10F

Version: 1.0

Stand: 14.08.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1616

DOI: 10.60584/V21-10F

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Tumorresektion – 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

V21-10F

DOI-URL

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

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tumorresektion; 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/V21-10F>.

Schlagwörter

Chirurgische Verfahren – Operative, Kopf- und Halstumoren, Systematische Übersicht

Keywords

Surgical Procedures – Operative, Head and Neck Neoplasms, Systematic Review

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kevin Rudolf
- Ulrike Lampert
- Fabian Lotz
- Claudia Mischke
- Gerrit Stassen
- Andrea Tasar

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|------------|
| Tabellenverzeichnis | vi |
| Abbildungsverzeichnis | vii |
| Abkürzungsverzeichnis..... | ix |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Fragestellung..... | 2 |
| 3 Projektverlauf..... | 3 |
| 3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts | 3 |
| 3.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf..... | 3 |
| 4 Methodik gemäß Projektskizze | 4 |
| 4.1 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss | 4 |
| 4.1.1 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen | 5 |
| 4.2 Informationsbeschaffung..... | 6 |
| 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 |
| 4.3 Informationsdarstellung und Synthese..... | 8 |
| 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 |
| 5 Ergebnisse | 15 |
| 5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung | 15 |
| 5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien | 18 |
| 5.3 Übersicht der Endpunkte | 22 |
| 5.4 Ergebnisse zu Endpunkten | 24 |
| 5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Aspirationen..... | 24 |
| 5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Oralisierungseinschränkungen..... | 25 |
| 5.4.2.1 Metaanalysen | 29 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 5.4.3 | Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Aspirationspneumonie..... | 31 |
| 5.4.3.1 | Metaanalysen | 35 |
| 5.4.4 | Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schluckstörung..... | 37 |
| 5.4.4.1 | Metaanalysen | 41 |
| 5.4.5 | Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Malnutrition | 43 |
| 5.4.5.1 | Metaanalysen | 46 |
| 5.4.6 | Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Trachealkanülenversorgung..... | 48 |
| 5.4.6.1 | Metaanalysen | 52 |
| 6 | Anmerkungen zu den Ergebnissen | 54 |
| 6.1 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 54 |
| 6.2 | Anmerkungen zu den Ergebnissen | 56 |
| 7 | Literatur | 58 |
| 8 | Studienlisten | 63 |
| 8.1 | Liste der identifizierten systematischen Übersichten..... | 63 |
| 8.2 | Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen | 63 |
| Anhang A | Bewertung der Studienlimitationen..... | 75 |
| Anhang B | Diagnose- und Prozesscodes | 78 |
| Anhang C | Suchstrategien | 79 |
| C.1 | Bibliografische Datenbanken | 79 |
| C.2 | Studienregister..... | 85 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss..... | 5 |
| Tabelle 2: Studienpool der eingeschlossenen Studien | 17 |
| Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien | 19 |
| Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien..... | 20 |
| Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien..... | 21 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen..... | 22 |
| Tabelle 7: Matrix der einbezogenen Endpunkte..... | 23 |
| Tabelle 8: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Aspirationen (binäre Daten) | 24 |
| Tabelle 9: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Oralisierungseinschränkungen (binäre Daten)..... | 25 |
| Tabelle 10: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Aspirationspneumonie (binäre Daten) | 31 |
| Tabelle 11: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Schluckstörung (binäre Daten) | 37 |
| Tabelle 12: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Malnutrition (binäre Daten) | 43 |
| Tabelle 13: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt Trachealkanülenversorgung (binäre Daten) | 48 |
| Tabelle 14: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Aspirationen (graduiert nach PAS)..... | 75 |
| Tabelle 15: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Oralisierungseinschränkungen | 75 |
| Tabelle 16: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Aspirationspneumonie | 76 |
| Tabelle 17: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Schluckstörung | 76 |
| Tabelle 18: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Malnutrition | 77 |
| Tabelle 19: Studienlimitationen zum wichtigen Endpunkt Trachealkanülenversorgung | 77 |
| Tabelle 20: Verwendete Diagnose- und Prozesscodes in den Publikationen Gourin 2015 und Motz 2018..... | 78 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung | 16 |
| Abbildung 2: Metaanalyse zu Oralisierungseinschränkungen (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST | 29 |
| Abbildung 3: Metaanalyse zu Oralisierungseinschränkungen (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST | 29 |
| Abbildung 4: Metaanalyse zu Oralisierungseinschränkungen (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST | 30 |
| Abbildung 5: Metaanalyse zu Oralisierungseinschränkungen (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST | 30 |
| Abbildung 6: Metaanalyse zu Aspirationspneumonie (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST | 35 |
| Abbildung 7: Metaanalyse zu Aspirationspneumonie (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST | 35 |
| Abbildung 8: Metaanalyse zu Aspirationspneumonie (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST | 36 |
| Abbildung 9: Metaanalyse zu Aspirationspneumonie (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST | 36 |
| Abbildung 10: Metaanalyse zu Schluckstörung (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST | 41 |
| Abbildung 11: Metaanalyse zu Schluckstörung (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST | 41 |
| Abbildung 12: Metaanalyse zu Schluckstörung (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST | 42 |
| Abbildung 13: Metaanalyse zu Schluckstörung (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST | 42 |
| Abbildung 14: Metaanalyse zu Malnutrition (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST | 46 |
| Abbildung 15: Metaanalyse zu Malnutrition (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST | 46 |
| Abbildung 16: Metaanalyse zu Malnutrition (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST | 47 |
| Abbildung 17: Metaanalyse zu Malnutrition (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST | 47 |
| Abbildung 18: Metaanalyse zu Trachealkanülenversorgung (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST | 52 |
| Abbildung 19: Metaanalyse zu Trachealkanülenversorgung (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST | 52 |

Abbildung 20: Metaanalyse zu Trachealkanülenversorgung (kurzfristige
Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST 53

Abbildung 21: Metaanalyse zu Trachealkanülenversorgung (langfristige
Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST 53

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| DGPP | 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 |
| Non-RCT | Non-randomized controlled Trial (nicht randomisierte kontrollierte Studie) |
| OP | Tumorresektion |
| OR | Odds Ratio |
| PICO | Population, Intervention, Comparison, Outcome |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| RD | absolute Risikodifferenz |
| SMD | Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz) |
| SCT | Strahlenchemotherapie |
| SEER | Surveillance, Epidemiology, and End Results |
| ST | Strahlentherapie |
| SÜ | systematische Übersicht |

1 Hintergrund

Auf Basis des Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (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 Tumorresektion (OP) mit oder ohne adjuvanter Strahlen-(Chemo-)Therapie (ST / SCT) im Vergleich zur ST / SCT ohne OP 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 erstellt. Die Projektbearbeitung im IQWiG beginnt mit dem Kick-off-Treffen, an dem die Leitlinienkoordinatorinnen und Ansprechpartnerinnen und -partner des IQWiG teilnehmen. Das Kick-off-Treffen zu dieser PICO-Fragestellung hat am 03.02.2023 stattgefunden. Die Evidenzberichte werden 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 werden 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 kontrollierte Studien (Non-RCT) wurde die Kontrolle für wesentliche Confounder, z. B. durch multifaktorielle statistische Methoden, vorausgesetzt. Zu berücksichtigen waren nach Rücksprache mit der Leitlinienkoordination folgende Confounder: Chemo- und / oder Immuntherapie, ST-Dosis, prätherapeutische Schluckstörung, Tumorgröße und -lokalisierung, Alter, Geschlecht, Nikotin- und Alkoholkonsum bzw. -abusus, neurologische Erkrankungen. Als zwingend erforderlich wurde für diesen Evidenzbericht die Adjustierung für die Confounder Tumorgröße und / oder -lokalisierung, Alter und Geschlecht bestimmt.

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 (Plattenepithelkarzinom) und kurativer Therapieindikation ohne Vorbehandlung |
| E2 | Prüfintervention: OP mit oder ohne adjuvante ST / SCT |
| E3 | Vergleichsintervention: ST / SCT ohne OP |
| 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 ^a |
| E8 | Publikationszeitraum ab 2010 |
| <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; OP: Tumorresektion; PAS: Penetrations-Aspirations-Skala; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ST: Strahlentherapie; SCT: Strahlenchemotherapie; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</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 02.02.2023 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 2010 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 endpunktspezifisch 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 randomisierten kontrollierten Studien (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

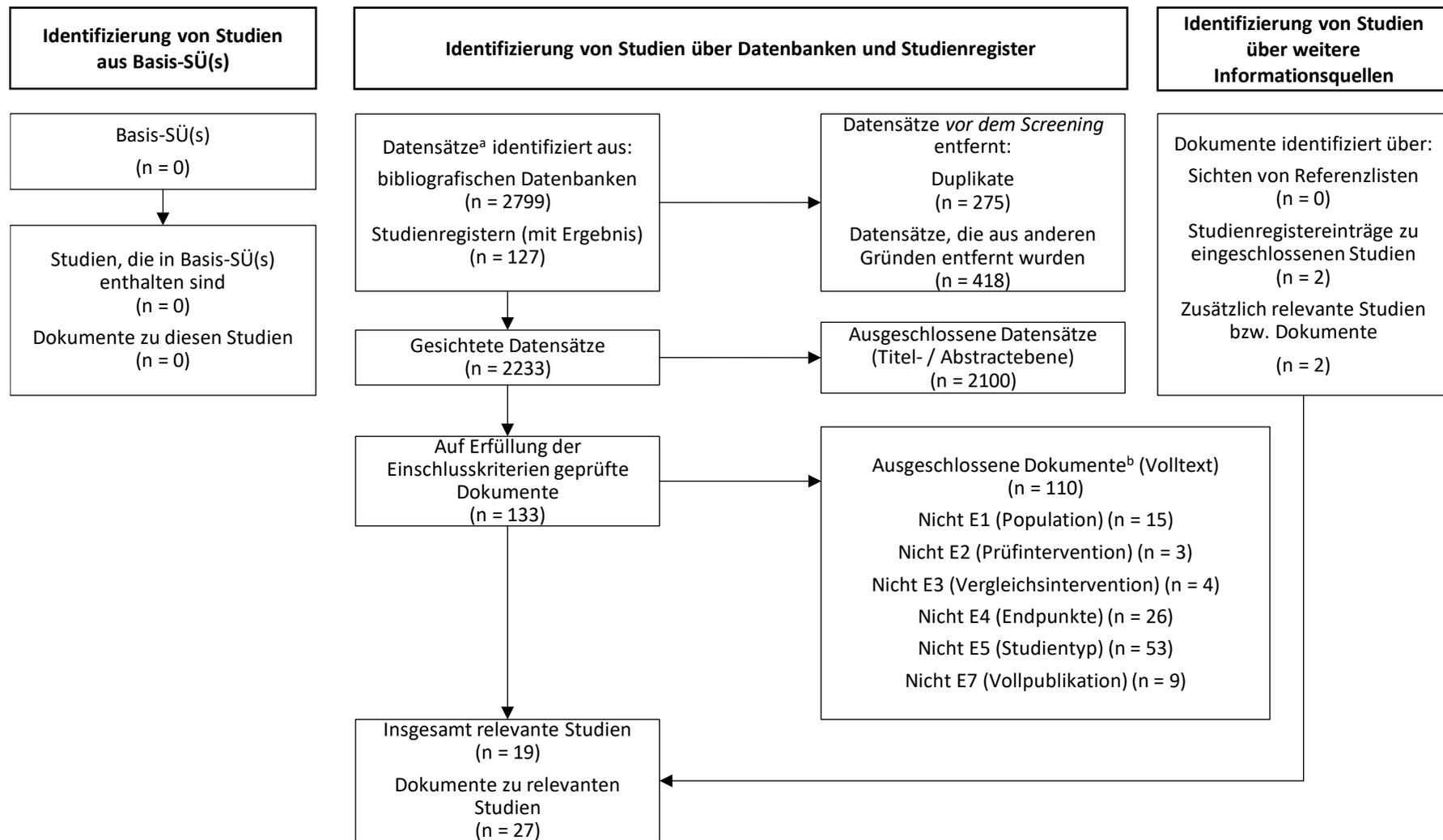
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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 17.04.2023) und die Suche in Studienregistern (letzte Suche am 13.03.2023) 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.

Autorenanfragen wurden nicht gestellt.

Von den 5 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 wurden insgesamt 19 relevante Studien identifiziert (siehe auch Tabelle 2).

Tabelle 2: Studienpool der eingeschlossenen Studien

| Studie | Verfügbare Dokumente | |
|---|--|--|
| | Vollpublikation (in Fachzeitschriften) | Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern |
| RCT | | |
| Nichols 2019 ^a | ja [23-26] | ja [27] / nein |
| Palma 2022 ^a | ja [28,29] | ja [30] / nein |
| Non-RCT | | |
| Anschuetz 2019 ^a | ja [31] | nein |
| Barker 2022 ^a | ja [32] | nein |
| Beadle 2017 ^a | ja [33] | nein |
| Bower 2010 ^b | ja [34] | nein |
| Cates 2022 | ja [35] | nein |
| Gourin 2015 | ja [36,37] | nein |
| Guenzel 2018 ^b | ja [38] | nein |
| Huh 2020 ^a | ja [39] | nein |
| Kano 2013 ^a | ja [40] | nein |
| Karsten 2020 ^{a, c} | ja [41] | nein |
| Kujath 2011 ^c | ja [42] | nein |
| Motz 2018 | ja [43,44] | nein |
| Sharma 2016 ^a | ja [45] | nein |
| Taylor 2023 ^b | ja [46] | nein |
| Townes 2020 ^d | ja [47] | nein |
| Xu 2015 ^a | ja [48] | nein |
| Yang 2016 ^a | ja [49] | nein |
| <p>a. Daten aus dieser Studie waren für den Evidenzbericht nicht verwertbar, da mehrere Prüfinerventionen zusammen dargestellt wurden und keine Ergebnisse für die einzelnen Prüfinerventionen vorlagen.</p> <p>b. Daten aus dieser Studie waren für den Evidenzbericht nicht verwertbar, da die Daten nicht durch die von der Leitlinienkoordination als relevant erachteten Operationalisierungen erfasst wurden.</p> <p>c. Daten aus dieser Studie waren für den Evidenzbericht nicht verwertbar, da ein großer Anteil der in die Auswertung eigentlich einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt worden ist.</p> <p>d. Daten aus dieser Studie waren für den Evidenzbericht nicht verwertbar, da keine verwertbaren Effektschätzungen vorlagen.</p> <p>Non-RCT: nicht randomisierte kontrollierte Studie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> | | |

16 der 19 eingeschlossenen Studien erfüllten zwar die formalen Einschlusskriterien, jedoch wurden die Daten für den Evidenzbericht nicht herangezogen. Daher wurden die Studien in der weiteren Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt.

5.2 Charakteristika der für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien

Studiendesign und Studienpopulationen

In diesem Abschnitt werden die für die Evidenzdarstellung berücksichtigten Studien einschließlich der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten sowie die Studienpopulationen charakterisiert.

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um 3 retrospektive Non-RCTs aus den USA (siehe Tabelle 3). Die Daten für die Analysen in Cates 2022 stammen aus Patientenakten der University of California, Davis. Für die Analysen in Gourin 2015 und Motz 2018 wurden Daten aus einer Datenbank entnommen, die Informationen aus Krebsregistern (Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] Program) mit denen einer bundesstaatlichen Krankenversicherung (Medicare) verknüpft (SEER-Medicare Linked Data Resource). Die Daten von Gourin 2015 und Motz 2018 stammen aus derselben Datenbank und decken denselben Zeitraum ab, eine Überschneidung der analysierten Daten beider Studien ist aufgrund der jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 5) jedoch unwahrscheinlich. Während in Gourin 2015 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Larynx eingeschlossen wurden, bestand die Studienpopulation in Motz 2018 aus Patientinnen und Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Tonsillen oder des Oropharynx. In Cates 2022 wurden Patientinnen und Patienten mit einem Tumor in der Mundhöhle (21 %), im Oropharynx (35 %), Nasopharynx (12 %), Hypopharynx (2 %), Larynx (6 %) oder einem anderen Kopf-Hals-Tumor (24 %) eingeschlossen.

Bezogen auf die Tumorstadien der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zeigen sich zwischen den Studien leichte Unterschiede (siehe Tabelle 6). Für die Studienpopulation in Cates 2022 liegen nur Angaben für die T-Klassifikation vor, wobei mehr als der Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten T1 oder T2 zugeordnet waren. Für Gourin 2015 und Motz 2018 sind die übergeordnete TNM-Klassifikation angegeben: In Gourin 2015 liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Stadium I und II in den Gruppen, die mit definitiver ST oder OP mit adjuvanter ST (OP + ST) behandelt wurden, bei über 75 %. In Motz 2018 überwiegt in den entsprechenden Gruppen hingegen der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Stadium III bis IV.

Zu den eingesetzten operativen Verfahren liegen in keiner Studie ausführliche Informationen (z. B. eingesetzte Instrumente, Breite der Schnittränder) vor (siehe Tabelle 4). Lediglich in Motz 2018 liegt eine Angabe zum Anteil vollständiger Laryngektomien vor. In Gourin 2015 und Motz 2018 fehlen zudem Angaben zu den Charakteristika der ST sowie zur Dauer und

Dosierung der Chemotherapie innerhalb der Strahlenchemotherapie (SCT). In Cates 2022 werden diesbezüglich nur die am häufigsten genutzten Behandlungscharakteristika aufgeführt.

Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

| Studie | Studien- design | Patienten- zahl N | Intervention | Vergleich | Ort und Zeitraum der Durchführung | Nachbeobachtungs- zeit |
|--|--------------------|--|---|--|--------------------------------------|---------------------------|
| Cates 2022 | Non-RCT | I: 109 C: 35 | OP + SCT | SCT | USA; 2014 bis 2017 | 3 Monate |
| Gourin 2015 | Non-RCT | I ₁ : 271 I ₂ : 1017 C ₁ : 775 C ₂ : 307 ^a | I ₁ : OP I ₂ : OP + ST | C ₁ : ST C ₂ : SCT ^a | USA; 2004 bis 2007 | bis 2009 |
| Motz 2018 | Non-RCT | I ₁ : 55 I ₂ : 175 C ₁ : 185 C ₂ : 251 ^b | I ₁ : OP I ₂ : OP + ST | C ₁ : ST C ₂ : SCT ^b | USA; 2004 bis 2007 | bis 2009 |
| <p>a. In dieser Gruppe erhielten 17,9 % der Patientinnen und Patienten eine Immuntherapie, bei 14,3 % der Patientinnen und Patienten war dies die einzige Begleitbehandlung zur ST.</p> <p>b. In dieser Gruppe erhielten 27,1 % der Patientinnen und Patienten eine Immuntherapie. Der Anteil übersteigt damit die in Abschnitt 4.1.1 festgelegten Grenzwerte deutlich. Daher wird die Gruppe C₂ im weiteren Verlauf nicht berücksichtigt.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten bei RCT (bzw. Non-RCT); Non-RCT: nicht randomisierte kontrollierte Studie; OP: Tumorresektion; SCT: Strahlenchemotherapie; ST: Strahlentherapie</p> | | | | | | |

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

| Studie | Intervention | Vergleich | Alle Gruppen |
|---|--|--|--|
| Cates 2022 | OP + SCT <ul style="list-style-type: none"> ▪ OP-Verfahren: k. A. ▪ SCT: siehe rechts | SCT <ul style="list-style-type: none"> ▪ siehe rechts | SCT ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ ST-Verfahren: IMRT <ul style="list-style-type: none"> ▫ 2 Gy/Fraktion ▫ 5 Tage/Woche ▫ Gesamtdosis: 66 bis 70 Gy ▪ Chemotherapie: Cisplatin <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1-mal pro Woche für 6 bis 7 Wochen |
| Gourin 2015 | I ₁ : OP <ul style="list-style-type: none"> ▪ OP-Verfahren: k. A. I ₂ : OP + ST <ul style="list-style-type: none"> ▪ OP-Verfahren: k. A. ▪ ST-Verfahren: k. A. | C ₁ : ST <ul style="list-style-type: none"> ▪ ST-Verfahren: k. A. C ₂ : SCT <ul style="list-style-type: none"> ▪ ST-Verfahren: k. A ▪ Chemotherapie <ul style="list-style-type: none"> ▫ platinbasiert (74,3 %) ▫ Fluorouracil (10,1 %) ▫ Taxane (18,6 %) ▪ Immuntherapie: Cetuximab (17,9 %) | Bei Notwendigkeit im Therapieverlauf: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Salvage Chirurgie ▪ Salvage ST ▪ Salvage Chemotherapie |
| Motz 2018 | I ₁ : OP <ul style="list-style-type: none"> ▪ OP-Verfahren: k. A. I ₂ : OP + ST <ul style="list-style-type: none"> ▪ OP-Verfahren: k. A. ▪ ST-Verfahren: k. A. | C ₁ : ST <ul style="list-style-type: none"> ▪ ST-Verfahren: k. A. | Bei Notwendigkeit im Therapieverlauf: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Salvage Chirurgie ▪ Salvage ST ▪ Salvage Chemotherapie |
| <p>a. Die Behandlung war nicht standardisiert, die Angaben beziehen sich auf die laut Publikation am häufigsten angewendeten Behandlungscharakteristika.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Interventionsgruppe; IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy; k. A.: keine Angabe; OP: Tumorresektion; SCT: Strahlenchemotherapie; ST: Strahlentherapie</p> | | | |

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

| Studie | Wesentliche Einschlusskriterien | Wesentliche Ausschlusskriterien |
|---|--|---|
| Randomisierte Studien | | |
| Cates 2022 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter > 18 Jahre ▪ Behandlung mit post-operativer oder definitiver SCT ▪ Teilnahme an Schluckuntersuchung vor und nach Behandlung | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fernmetastasen ▪ unvollständige Daten zu Symptomen |
| Gourin 2015 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ neu diagnostiziertes Plattenepithelkarzinom des Larynx (SEER site code 38) ▪ Alter ≥ 66 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carcinoma in situ ▪ Fernmetastasen ▪ vorherige Diagnose eines Kopf-Hals-Tumors (SEER site code 01–10, 37, 38, 41) oder Lymphoms (SEER site code 68–69, 71, 72) ▪ Diagnosestellung nach Tod ▪ < 1 Jahr ununterbrochene Teilnahme an Medicare ▪ Behandlung in Medicare-Health Maintenance Organizations |
| Motz 2018 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ neu diagnostiziertes Plattenepithelkarzinom der Tonsillen (SEER site code 07) oder des Oropharynx (SEER site code 08) ▪ Alter ≥ 66 Jahre | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Carcinoma in situ ▪ Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ▪ Zungenkarzinom ▪ vorherige Diagnose eines Kopf-Hals-Tumors (SEER site code 01–10, 37, 38, 41) oder Lymphoms (SEER site code 68–69, 71–72) ▪ Diagnosestellung nach Tod ▪ < 1 Jahr ununterbrochene Teilnahme an Medicare ▪ Behandlung in Medicare-Health Maintenance Organizations |
| SCT: Strahlenchemotherapie; SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results | | |

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen

| Studie Gruppe | N ^a | Alter [66–74 / 75–79 / ≥ 80 Jahre] % | Geschlecht [w / m] % | Tumorstadium [I / II / III / IV] % | Charlson-Komorbiditätsindex [0 / 1 / 2 / ≥ 3] % |
|--|----------------|--------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|---|
| Cates 2022 | | | | | |
| I: OP + SCT | 109 | 61,7 (11,5) ^b | k. A. | 19 / 38 / 19 / 19 ^{b, c} | k. A. |
| C: SCT | 35 | | k. A. | | k. A. |
| Gourin 2015 | | | | | |
| I ₁ : OP | 271 | 55 / 20 / 26 | 24 / 76 | k. A. / 13 / 15 / k. A. ^d | 43 / 35 / 14 / 8 |
| I ₂ : OP + ST | 1017 | 55 / 22 / 23 | 18 / 82 | 59 / 17 / 9 / k. A. ^d | 47 / 30 / 14 / 10 |
| C ₁ : ST | 775 | 55 / 23 / 22 | 19 / 81 | 53 / 23 / 13 / k. A. ^d | 39 / 33 / 15 / 13 |
| C ₂ : SCT | 307 | 67 / 18 / 15 | 25 / 75 | k. A. / 20 / 36 / 23 ^d | 45 / 35 / 14 / 7 |
| Motz 2018 | | | | | |
| I ₁ : OP | 55 | 60 / k. A. / k. A. | 33 / 67 | k. A. / 20 / k. A. / 33 ^d | 62 / k. A. / k. A. / k. A. |
| I ₂ : OP + ST | 175 | 69 / k. A. / k. A. | 31 / 69 | 7 / 7 / 18 / 42 ^d | 54 / 26 / k. A. / k. A. |
| C ₁ : ST | 185 | 61 / 19 / 20 | 34 / 66 | 9 / 12 / 15 / 38 ^d | 50 / k. A. / k. A. / 15 |
| <p>a. Die Angaben beziehen sich nicht auf die eingeschlossenen, sondern die analysierten Patientinnen und Patienten.</p> <p>b. MW (SD), Wert für Gesamtgruppe, Einzelangaben liegen nicht vor.</p> <p>c. T-Stadium</p> <p>d. TNM-Klassifikation</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Interventionsgruppe; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; OP: Tumorresektion; SD: Standardabweichung; SCT: Strahlenchemotherapie; ST: Strahlentherapie; w: weiblich</p> | | | | | |

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 3 Studien wurden Daten zu kritischen und wichtigen Endpunkten extrahiert. Die Tabelle 7 zeigt die Übersicht der dargestellten Daten zu den von der Leitlinienkoordination definierten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Zu dem wichtigen Endpunkt subjektive Einschätzung des Schluckvermögens wurden in keiner Studie Daten berichtet.

Tabelle 7: Matrix der einbezogenen Endpunkte

| Studie | Kritische Endpunkte | | | | | Wichtige Endpunkte | |
|-------------|--------------------------------------|------------------------------|----------------------|----------------|--------------|---|---------------------------|
| | Aspirationen (graduiert nach PAS) | Oralisierungseinschränkungen | Aspirationspneumonie | Schluckstörung | Malnutrition | subjektive Einschätzung des Schluckvermögens | Trachealkanülenversorgung |
| Cates 2022 | ● | ● | – | – | – | – | – |
| Gourin 2015 | – | ● | ● | ● | ● | – | ● |
| Motz 2018 | – | ● | ● | ● | ● | – | ● |

●: Daten werden im Evidenzbericht dargestellt.
–: Daten wurden für den Evidenzbericht nicht herangezogen oder in der Studie nicht berichtet.
PAS: Penetrations-Aspirations-Skala

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Aspirationen

Tabelle 8: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Aspirationen (binäre Daten)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|---|-----------------------------------|------------------|----------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------|--|-------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirekt-heit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten [95 %-KI] | |
| OP + SCT vs. SCT | | | | | | | | | | | | |
| Personen mit Aspirationen (PAS > 5) – Nachbeobachtungszeitpunkt: 3 Monate nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [35] | schwer-wiegend ^d | nicht zutreffend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | schwer-wiegend ^e | keine | k. A. ^f / 109 | k. A. ^f / 35 | k. A. | 2,62 [0,66; 10,46] ^g | k. A. | sehr niedrig |
| <p>a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) 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. Die Vergleichbarkeit der Gruppen und die ergebnisunabhängige Berichterstattung waren unklar.</p> <p>e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfindervention ausgeschlossen werden.</p> <p>f. Insgesamt 29 Patientinnen und Patienten hatten einen PAS > 5, Einzelangaben für Prüf- und Vergleichsintervention fehlen.</p> <p>g. adjustiert für Alter, Tumorlokalisierung und -stadium, EAT-10-Score</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfindventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; Non-RCT: nicht randomisierte kontrollierte Studie; OP: Tumorresektion; OR: Odds Ratio; PAS: Penetrations-Aspirations-Skala; RD: absolute Risikodifferenz; SCT: Strahlenchemotherapie;</p> | | | | | | | | | | | | |

5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Oralisierungseinschränkungen

Tabelle 9: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Oralisierungseinschränkungen (binäre Daten) (mehrseitige Tabelle)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------|--|-------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirekt-heit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten] [95 %-KI] | |
| OP vs. ST | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Ernährungssonde^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | schwer-wiegend ^f | keine | k. A. / 326 | k. A. / 960 | k. A. | 0,70 [0,46; 1,07] ^g | k. A. | sehr niedrig |
| Anzahl Personen mit Ernährungssonde^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 326 | k. A. / 960 | k. A. | 0,63 [0,42; 0,96] ^g | k. A. | sehr niedrig |
| OP vs. SCT | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Ernährungssonde^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwer-wiegend ^e | nicht zutreffend | schwer-wiegend ^h | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 271 | k. A. / 307 | k. A. | 0,32 [0,19; 0,52] ^g | k. A. | sehr niedrig |

Tabelle 9: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Oralisierungseinschränkungen (binäre Daten) (mehrseitige Tabelle)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------|--|-------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirekt-heit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten] [95 %-KI] | |
| OP + ST vs. ST | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Ernährungssonde^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | schwer-wiegend ⁱ | keine | k. A. / 1192 | k. A. / 960 | k. A. | 1,30 [0,72; 2,38] ^g | k. A. | sehr niedrig |
| Anzahl Personen mit Ernährungssonde^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 1192 | k. A. / 960 | k. A. | 0,97 [0,54; 1,75] ^g | k. A. | sehr niedrig |
| OP + ST vs. SCT | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Ernährungssonde^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwer-wiegend ^e | nicht zutreffend | schwer-wiegend ^h | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 1017 | k. A. / 307 | k. A. | 0,39 [0,20; 0,76] ^h | k. A. | sehr niedrig |

Tabelle 9: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Oralisierungseinschränkungen (binäre Daten) (mehrseitige Tabelle)

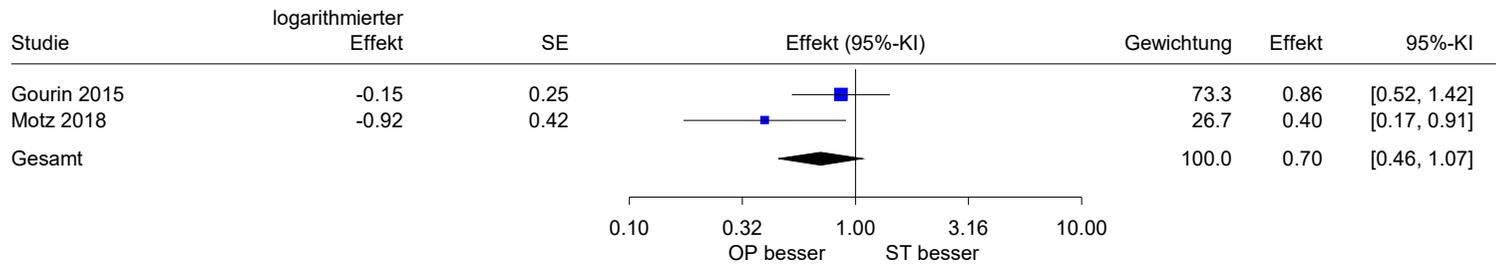
| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|------------------|----------------------|-------------------|----------------------------------|-----------------|--|------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirekt-heit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten] [95 %-KI] | |
| OP + SCT vs. SCT | | | | | | | | | | | | |
| Abhängigkeit von einer Ernährungssonde (FOIS < 4) – Nachbeobachtungszeitpunkt: 3 Monate nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [35] | schwer-wiegend ^j | nicht zutreffend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | sehr schwer-wiegend ^k | keine | k. A. / 109 | k. A. / 35 | k. A. | 1,21 [0,34; 4,29] ^m | k. A. | sehr niedrig |

Tabelle 9: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Oralisierungseinschränkungen (binäre Daten) (mehrseitige Tabelle)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|--------------|--------------|-------------------|----------------------|-----------------|--|-----|-------------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirektheit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten [95 %-KI] | |
| <p>a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) 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. Die Übersicht der für diesen Endpunkt genutzten ICD-9- und HCPCS-Codes ist Anhang B zu entnehmen.</p> <p>e. Die Vergleichbarkeit der Gruppen, die Umsetzung des ITT-Prinzips und die ergebnisunabhängige Berichterstattung waren unklar.</p> <p>f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 1. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>g. adjustiert für Alter, Geschlecht, Abstammung, Wohnort (ländlich oder städtisch), Beziehungsstatus, Einkommen, Behandlungsvolumen des Krankenhauses, Tumorlokalisierung, Tumorstadium, Komorbiditäts-Score, Komplikationen während der Behandlung, Dysphagie vor Behandlungsbeginn, Gewichtsverlust vor Behandlungsbeginn, Ernährungssonde vor Behandlungsbeginn, Trachealkanülenversorgung vor Behandlungsbeginn</p> <p>h. In der Vergleichsgruppe erhielten 17,9 % der Patientinnen und Patienten eine Immuntherapie mit Cetuximab, bei 14,3 % der Patientinnen und Patienten war dies die einzige Begleitbehandlung zur ST.</p> <p>i. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>j. Die Vergleichbarkeit der Gruppen und die ergebnisunabhängige Berichterstattung waren unklar.</p> <p>k. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>l. Insgesamt erhielten 11 Patientinnen und Patienten im Verlauf der Therapie eine Ernährungssonde, Einzelangaben für Prüfl- und Vergleichsintervention fehlen.</p> <p>m. adjustiert für Alter, Tumorlokalisierung und -stadium, EAT-10-Score</p> <p>C: Vergleichsgruppe; EAT-10: Eating Assessment Tool 10; FOIS: Functional Oral Intake Scale; HCPCS: Healthcare Common Procedure Coding System; I: Prüflinterventionsgruppe; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; Non-RCT: nicht randomisierte kontrollierte Studie; OP: Tumorresektion; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; SCT: Strahlenchemotherapie; ST: Strahlentherapie</p> | | | | | | | | | | | | |

5.4.2.1 Metaanalysen

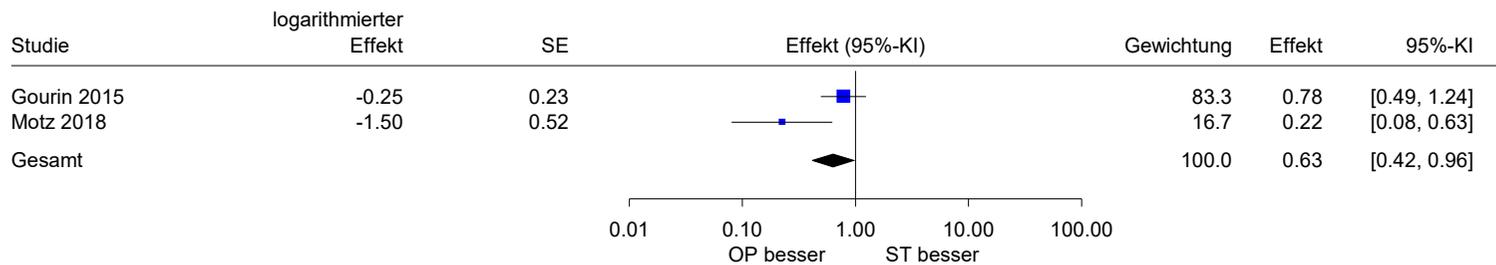
Operation vs. Strahlentherapie - kurzfristig
 Oralisierungseinschränkungen
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=2.47$, $df=1$, $p=0.116$, $I^2=59.6\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.63$, $p=0.103$

Abbildung 2: Metaanalyse zu Oralisierungseinschränkungen (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST

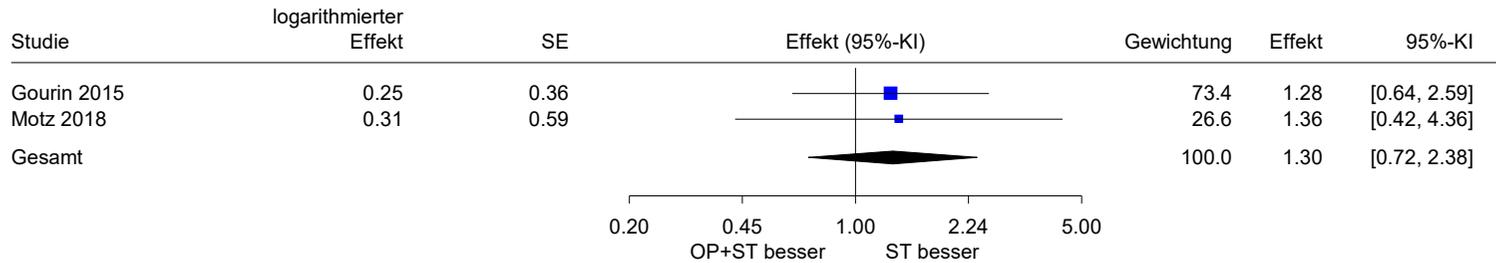
Operation vs. Strahlentherapie - langfristig
 Oralisierungseinschränkungen
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=4.74$, $df=1$, $p=0.029$, $I^2=78.9\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-2.13$, $p=0.033$

Abbildung 3: Metaanalyse zu Oralisierungseinschränkungen (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST

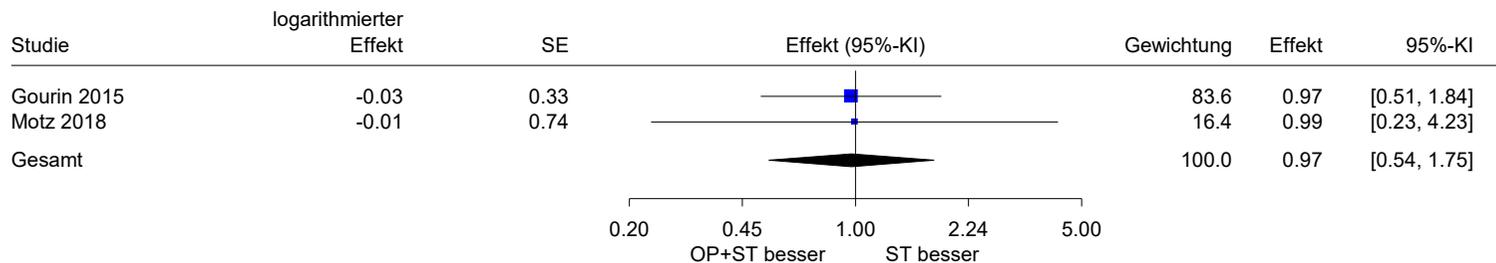
Operation + Strahlentherapie vs. Strahlentherapie - kurzfristig
 Oralisierungseinschränkungen
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.01$, $df=1$, $p=0.933$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=0.87$, $p=0.385$

Abbildung 4: Metaanalyse zu Oralisierungseinschränkungen (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST

Operation + Strahlentherapie vs. Strahlentherapie - langfristig
 Oralisierungseinschränkungen
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.975$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.09$, $p=0.927$

Abbildung 5: Metaanalyse zu Oralisierungseinschränkungen (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST

5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Aspirationspneumonie

Tabelle 10: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Aspirationspneumonie (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|---------------------|------------------------------------|-------------------|----------------------------|-----------------|--|-------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirektheit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten] [95 %-KI] | |
| OP vs. ST | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Pneumonie^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwerwiegend ^e | nicht schwerwiegend | schwerwiegend ^f | unentdeckt | schwerwiegend ^g | keine | k. A. / 326 | k. A. / 960 | k. A. | 1,47 [0,93; 2,34] ^h | k. A. | sehr niedrig |
| Anzahl Personen mit Pneumonie^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwerwiegend ^e | nicht schwerwiegend | schwerwiegend ^f | unentdeckt | schwerwiegend ⁱ | keine | k. A. / 326 | k. A. / 960 | k. A. | 0,68 [0,37; 1,24] ^h | k. A. | sehr niedrig |
| OP vs. SCT | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Pneumonie^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwerwiegend ^e | nicht zutreffend | sehr schwerwiegend ^{f, j} | unentdeckt | schwerwiegend ^g | keine | k. A. / 271 | k. A. / 307 | k. A. | 1,16 [0,65; 2,04] ^h | k. A. | sehr niedrig |

Tabelle 10: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Aspirationspneumonie (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------|----------------------------------|-----------------|--|-------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirekt-heit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten] [95 %-KI] | |
| Anzahl Personen mit Pneumonie^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwer-wiegend ^e | nicht zutreffend | sehr schwer-wiegend ^{f, j} | unentdeckt | sehr schwer-wiegend ^k | keine | k. A. / 271 | k. A. / 307 | k. A. | 0,91 [0,14; 6,25] ^h | k. A. | sehr niedrig |
| OP + ST vs. ST | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Pneumonie^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | schwer-wiegend ^f | unentdeckt | schwer-wiegend ^g | keine | k. A. / 1192 | k. A. / 960 | k. A. | 1,52 [0,80; 2,88] ^h | k. A. | sehr niedrig |
| Anzahl Personen mit Pneumonie^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | schwer-wiegend ^f | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 1192 | k. A. / 960 | k. A. | 0,44 [0,21; 0,92] ^h | k. A. | sehr niedrig |

Tabelle 10: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Aspirationspneumonie (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

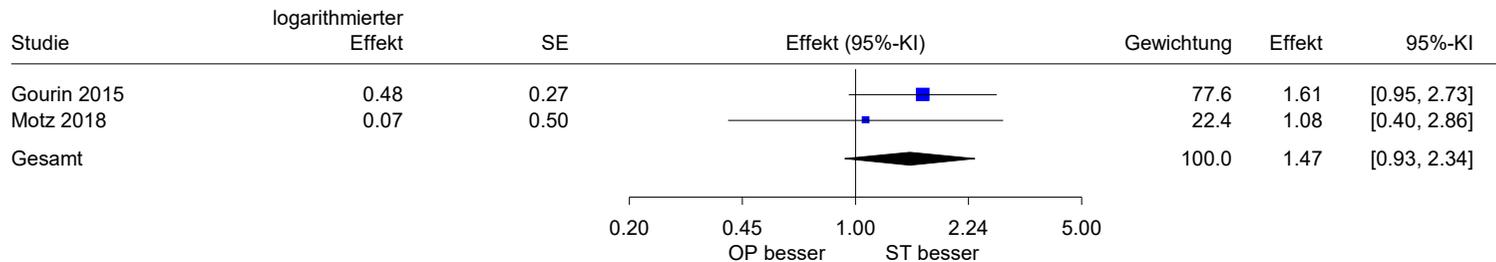
| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|------------------|-------------------------------------|-------------------|----------------------------------|-----------------|--|-------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirekt-heit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten] [95 %-KI] | |
| OP + ST vs. SCT | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Pneumonie^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwer-wiegend ^e | nicht zutreffend | sehr schwer-wiegend ^{f, j} | unentdeckt | schwer-wiegend ^g | keine | k. A. / 1017 | k. A. / 307 | k. A. | 1,30 [0,61; 2,77] ^h | k. A. | sehr niedrig |
| Anzahl Personen mit Pneumonie^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwer-wiegend ^e | nicht zutreffend | sehr schwer-wiegend ^{f, j} | unentdeckt | sehr schwer-wiegend ^k | keine | k. A. / 1017 | k. A. / 307 | k. A. | 0,64 [0,09; 4,44] ^h | k. A. | sehr niedrig |

Tabelle 10: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Aspirationspneumonie (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|---|-----------------------------------|--------------|---------------|-------------------|----------------------|-----------------|--|-----|-------------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirekt-heit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten [95 %-KI] | |
| <p>a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) 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. Die Übersicht der für diesen Endpunkt genutzten ICD-9-Codes ist Anhang B zu entnehmen.</p> <p>e. Die Vergleichbarkeit der Gruppen, die Umsetzung des ITT-Prinzips und die ergebnisunabhängige Berichterstattung waren unklar.</p> <p>f. Es ist unklar, wie viele der Pneumonien auf eine Aspiration zurückzuführen sind und wie viele einen anderen Ursprung haben.</p> <p>g. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>h. adjustiert für Alter, Geschlecht, Abstammung, Wohnort (ländlich oder städtisch), Beziehungsstatus, Einkommen, Behandlungsvolumen des Krankenhauses, Tumorlokalisierung, Tumorstadium, Komorbiditäts-Score, Komplikationen während der Behandlung, Dysphagie vor Behandlungsbeginn, Gewichtsverlust vor Behandlungsbeginn, Ernährungssonde vor Behandlungsbeginn, Trachealkanülenversorgung vor Behandlungsbeginn</p> <p>i. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 1. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>j. In der Vergleichsgruppe erhielten 17,9 % der Patientinnen und Patienten eine Immuntherapie mit Cetuximab, bei 14,3 % der Patientinnen und Patienten war dies die einzige Begleitbehandlung zur ST.</p> <p>k. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; Non-RCT: nicht randomisierte kontrollierte Studie; OP: Tumorresektion; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; SCT: Strahlenchemotherapie; ST: Strahlentherapie</p> | | | | | | | | | | | | |

5.4.3.1 Metaanalysen

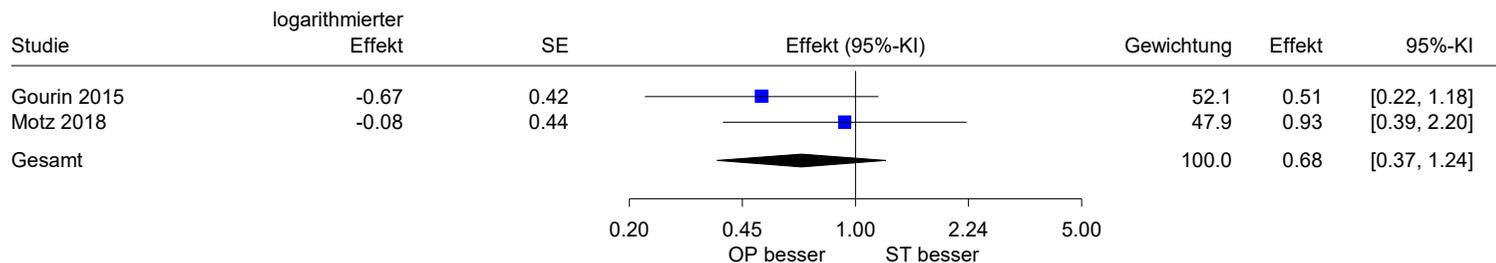
Operation vs. Strahlentherapie - kurzfristig
 Aspirationspneumonie
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.51$, $df=1$, $p=0.475$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=1.64$, $p=0.102$

Abbildung 6: Metaanalyse zu Aspirationspneumonie (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST

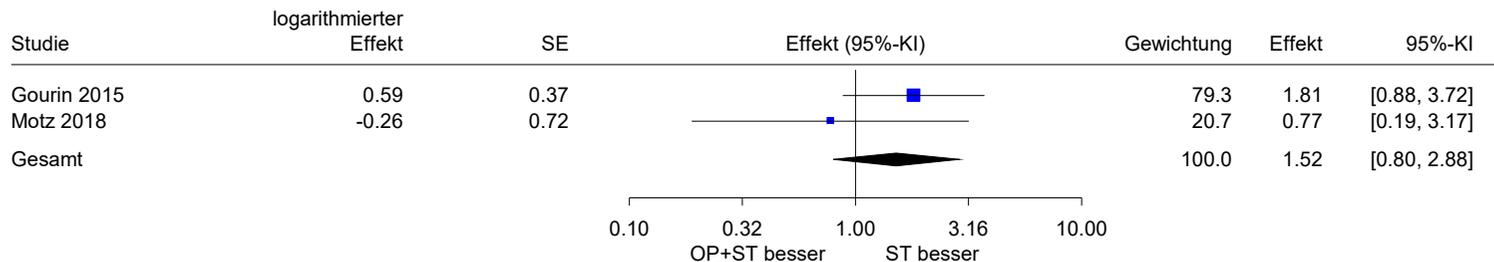
Operation vs. Strahlentherapie - langfristig
 Aspirationspneumonie
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.93$, $df=1$, $p=0.335$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.26$, $p=0.209$

Abbildung 7: Metaanalyse zu Aspirationspneumonie (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST

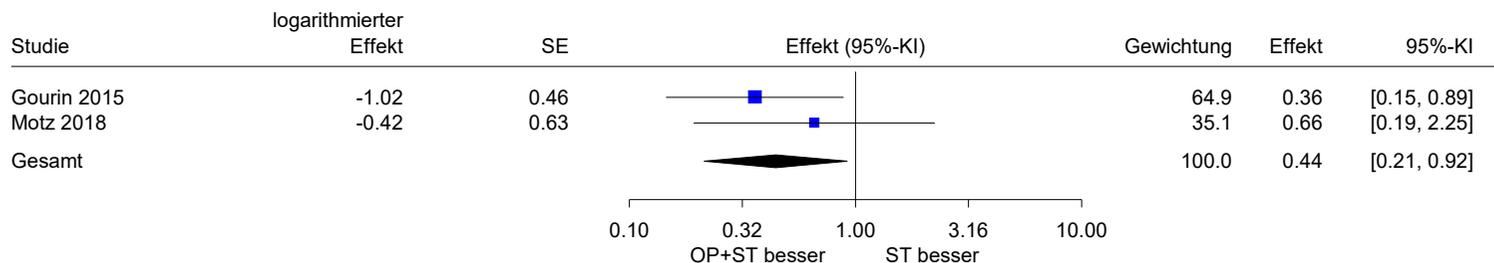
Operation + Strahlentherapie vs. Strahlentherapie - kurzfristig
 Aspirationspneumonie
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=1.10$, $df=1$, $p=0.294$, $I^2=9.0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=1.27$, $p=0.204$

Abbildung 8: Metaanalyse zu Aspirationspneumonie (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST

Operation + Strahlentherapie vs. Strahlentherapie - langfristig
 Aspirationspneumonie
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.60$, $df=1$, $p=0.437$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-2.19$, $p=0.029$

Abbildung 9: Metaanalyse zu Aspirationspneumonie (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST

5.4.4 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Schluckstörung

Tabelle 11: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Schluckstörung (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------|--|-------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirekt-heit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten] [95 %-KI] | |
| OP vs. ST | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Dysphagie^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 326 | k. A. / 960 | k. A. | 1,03 [0,74; 1,45] ^f | k. A. | sehr niedrig |
| Anzahl Personen mit Dysphagie^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 326 | k. A. / 960 | k. A. | 0,89 [0,67; 1,19] ^f | k. A. | sehr niedrig |
| OP vs. SCT | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Dysphagie^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwer-wiegend ^e | nicht zutreffend | schwer-wiegend ^g | unentdeckt | schwer-wiegend ^h | keine | k. A. / 271 | k. A. / 307 | k. A. | 0,69 [0,45; 1,06] ^f | k. A. | sehr niedrig |

Tabelle 11: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Schluckstörung (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------|----------------------|-----------------|--|-------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirekt-heit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten] [95 %-KI] | |
| Anzahl Personen mit Dysphagie^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwer-wiegend ^e | nicht zutreffend | schwer-wiegend ^e | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 271 | k. A. / 307 | k. A. | 0,59 [0,41; 0,85] ^f | k. A. | sehr niedrig |
| OP + ST vs. ST | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Dysphagie^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 1192 | k. A. / 960 | k. A. | 1,73 [1,08; 2,77] ^f | k. A. | sehr niedrig |
| Anzahl Personen mit Dysphagie^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 1192 | k. A. / 960 | k. A. | 1,26 [0,84; 1,88] ^f | k. A. | sehr niedrig |

Tabelle 11: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Schluckstörung (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

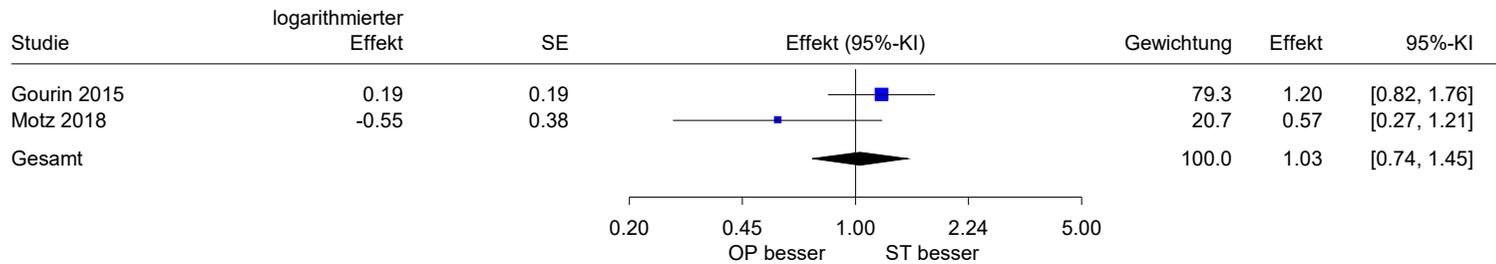
| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|------------------|-----------------------------|-------------------|----------------------|-----------------|--|-------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirekt-heit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten] [95 %-KI] | |
| OP + ST vs. SCT | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Dysphagie^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwer-wiegend ^e | nicht zutreffend | schwer-wiegend ^g | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 1017 | k. A. / 307 | k. A. | 1,03 [0,59; 1,80] ^f | k. A. | sehr niedrig |
| Anzahl Personen mit Dysphagie^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwer-wiegend ^e | nicht zutreffend | schwer-wiegend ^g | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 1017 | k. A. / 307 | k. A. | 0,81 [0,51; 1,30] ^f | k. A. | sehr niedrig |

Tabelle 11: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Schluckstörung (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|---|-----------------------------------|--------------|---------------|-------------------|----------------------|-----------------|--|-----|-------------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirekt-heit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten [95 %-KI] | |
| <p>a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) 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. Die Übersicht der für diesen Endpunkt genutzten ICD-9-Codes ist Anhang B zu entnehmen.</p> <p>e. Die Vergleichbarkeit der Gruppen, die Umsetzung des ITT-Prinzips und die ergebnisunabhängige Berichterstattung waren unklar.</p> <p>f. adjustiert für Alter, Geschlecht, Abstammung, Wohnort (ländlich oder städtisch), Beziehungsstatus, Einkommen, Behandlungsvolumen des Krankenhauses, Tumorlokalisierung, Tumorstadium, Komorbiditäts-Score, Komplikationen während der Behandlung, Dysphagie vor Behandlungsbeginn, Gewichtsverlust vor Behandlungsbeginn, Ernährungssonde vor Behandlungsbeginn, Trachealkanülenversorgung vor Behandlungsbeginn</p> <p>g. In der Vergleichsgruppe erhielten 17,9 % der Patientinnen und Patienten eine Immuntherapie mit Cetuximab, bei 14,3 % der Patientinnen und Patienten war dies die einzige Begleitbehandlung zur ST.</p> <p>h. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 1. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; Non-RCT: nicht randomisierte kontrollierte Studie; OP: Tumorresektion; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; SCT: Strahlenchemotherapie; ST: Strahlentherapie</p> | | | | | | | | | | | | |

5.4.4.1 Metaanalysen

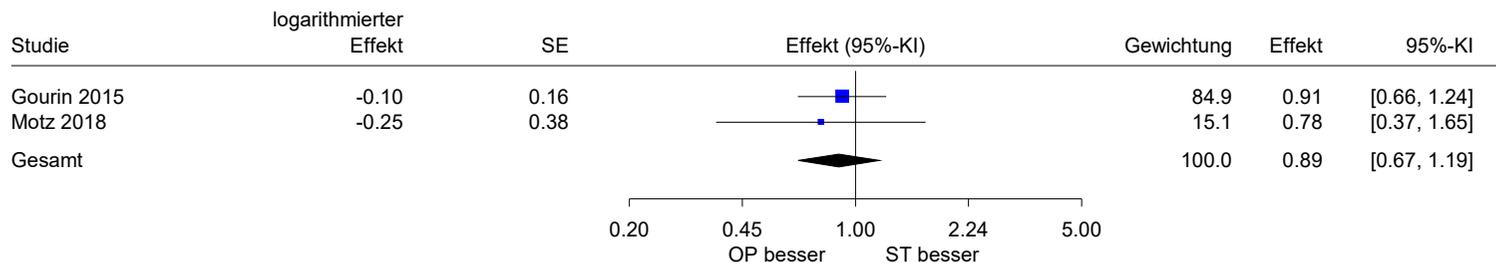
Operation vs. Strahlentherapie - kurzfristig
 Schluckstörung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=3.01$, $df=1$, $p=0.083$, $I^2=66.8\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=0.19$, $p=0.848$

Abbildung 10: Metaanalyse zu Schluckstörung (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST

Operation vs. Strahlentherapie - langfristig
 Schluckstörung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

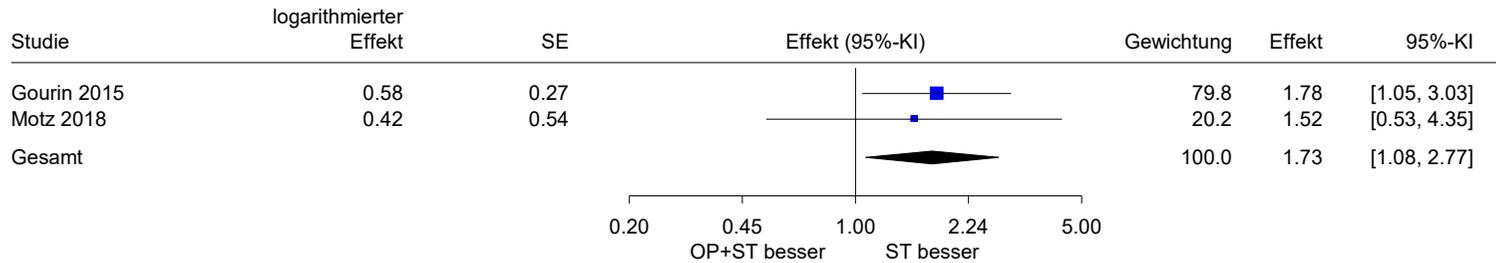


Heterogenität: $Q=0.13$, $df=1$, $p=0.714$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.80$, $p=0.424$

Abbildung 11: Metaanalyse zu Schluckstörung (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST

Operation + Strahlentherapie vs. Strahlentherapie - kurzfristig
Schluckstörung

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



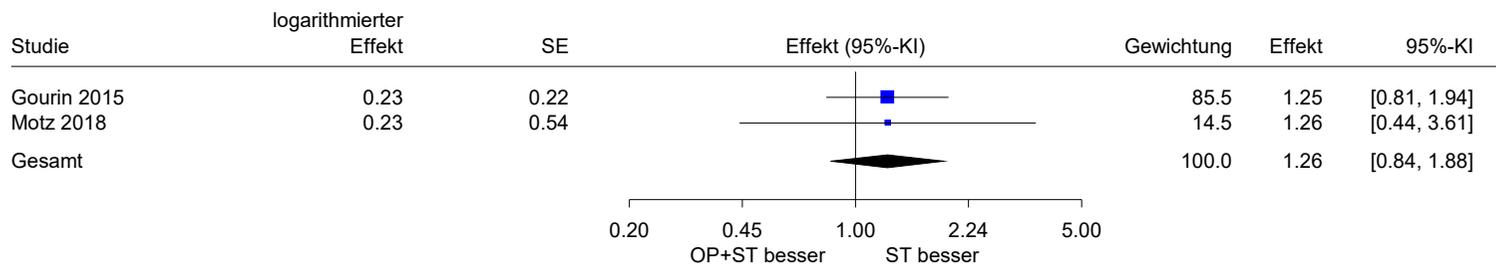
Heterogenität: $Q=0.07$, $df=1$, $p=0.788$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=2.26$, $p=0.024$

Abbildung 12: Metaanalyse zu Schluckstörung (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST

Operation + Strahlentherapie vs. Strahlentherapie - langfristig
Schluckstörung

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.996$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=1.11$, $p=0.268$

Abbildung 13: Metaanalyse zu Schluckstörung (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST

5.4.5 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Malnutrition

Tabelle 12: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Malnutrition (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------|----------------------|-----------------|--|-------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirektheit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten] [95 %-KI] | |
| OP vs. ST | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Malnutrition^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 326 | k. A. / 960 | k. A. | 0,48 [0,31; 0,76] ^f | k. A. | sehr niedrig |
| Anzahl Personen mit Malnutrition^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 326 | k. A. / 960 | k. A. | 0,63 [0,47; 0,84] ^f | k. A. | sehr niedrig |
| OP vs. SCT | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Malnutrition^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwer-wiegend ^e | nicht zutreffend | schwer-wiegend ^g | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 271 | k. A. / 307 | k. A. | 0,41 [0,24; 0,71] ^f | k. A. | sehr niedrig |

Tabelle 12: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Malnutrition (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------|----------------------|-----------------|--|-------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirekt-heit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten] [95 %-KI] | |
| OP + ST vs. ST | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Malnutrition^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 1192 | k. A. / 960 | k. A. | 1,01 [0,53; 1,92] ^f | k. A. | sehr niedrig |
| Anzahl Personen mit Malnutrition^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 1192 | k. A. / 960 | k. A. | 0,81 [0,54; 1,22] ^f | k. A. | sehr niedrig |
| OP + ST vs. SCT | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Malnutrition^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwer-wiegend ^e | nicht zutreffend | schwer-wiegend ^g | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 1017 | k. A. / 307 | k. A. | 0,79 [0,37; 1,67] ^f | k. A. | sehr niedrig |

Tabelle 12: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Malnutrition (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|---|-----------------------------------|--------------|--------------|-------------------|----------------------|-----------------|--|-----|-------------------------------|--------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirektheit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten [95 %-KI] | |
| <p>a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) 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. Die Übersicht der für diesen Endpunkt genutzten ICD-9-Codes ist Anhang B zu entnehmen.</p> <p>e. Die Vergleichbarkeit der Gruppen, die Umsetzung des ITT-Prinzips und die ergebnisunabhängige Berichterstattung waren unklar.</p> <p>f. adjustiert für Alter, Geschlecht, Abstammung, Wohnort (ländlich oder städtisch), Beziehungsstatus, Einkommen, Behandlungsvolumen des Krankenhauses, Tumorlokalisierung, Tumorstadium, Komorbiditäts-Score, Komplikationen während der Behandlung, Dysphagie vor Behandlungsbeginn, Gewichtsverlust vor Behandlungsbeginn, Ernährungssonde vor Behandlungsbeginn, Trachealkanülenversorgung vor Behandlungsbeginn</p> <p>g. In der Vergleichsgruppe erhielten 17,9 % der Patientinnen und Patienten eine Immuntherapie mit Cetuximab, bei 14,3 % der Patientinnen und Patienten war dies die einzige Begleitbehandlung zur ST.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; Non-RCT: nicht randomisierte kontrollierte Studie; OP: Tumorresektion; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; SCT: Strahlenchemotherapie; ST: Strahlentherapie</p> | | | | | | | | | | | | |

5.4.5.1 Metaanalysen

Operation vs. Strahlentherapie - kurzfristig
 Malnutrition
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

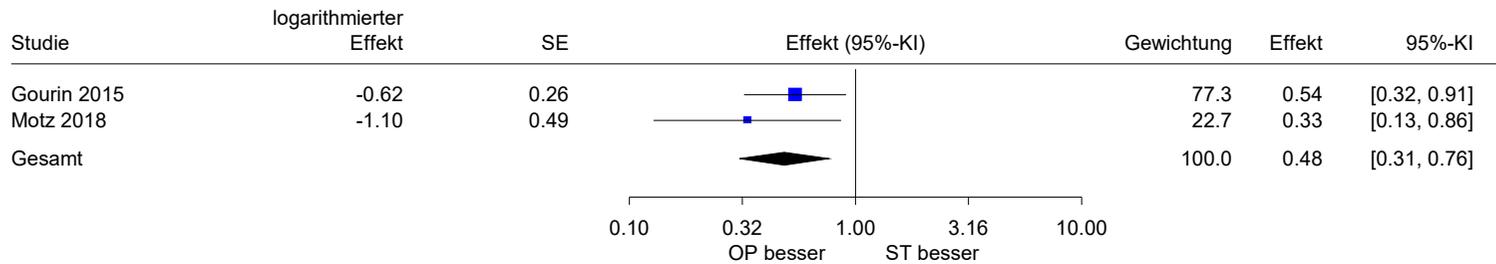


Abbildung 14: Metaanalyse zu Malnutrition (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST

Operation vs. Strahlentherapie - langfristig
 Malnutrition
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

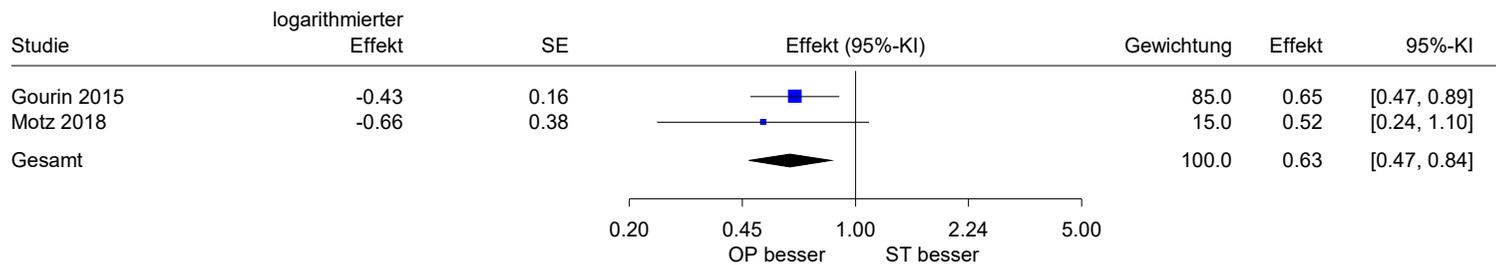
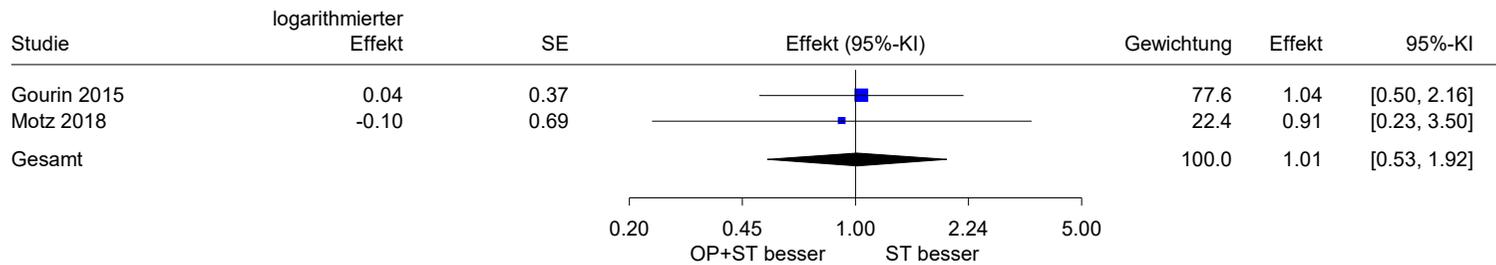


Abbildung 15: Metaanalyse zu Malnutrition (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST

Operation + Strahlentherapie vs. Strahlentherapie - kurzfristig

Malnutrition

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.03$, $df=1$, $p=0.858$, $I^2=0\%$

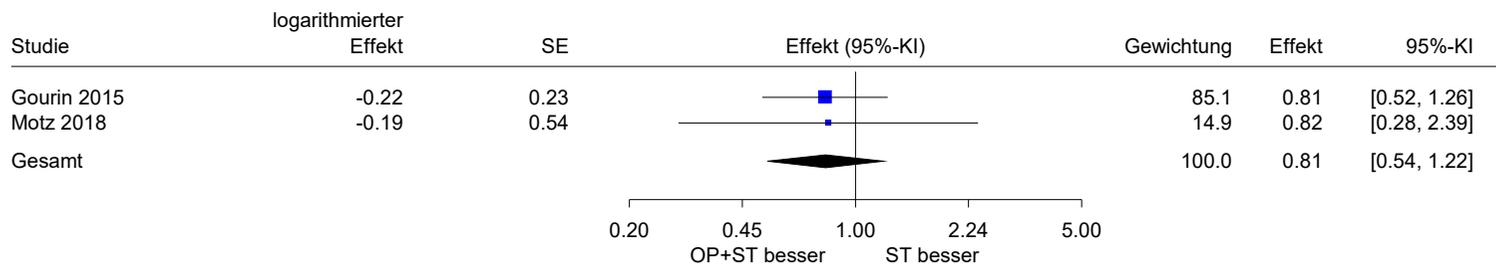
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=0.03$, $p=0.973$

Abbildung 16: Metaanalyse zu Malnutrition (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST

Operation + Strahlentherapie vs. Strahlentherapie - langfristig

Malnutrition

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.969$, $I^2=0\%$

Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-1.01$, $p=0.310$

Abbildung 17: Metaanalyse zu Malnutrition (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST

5.4.6 Ergebnisse zum wichtigen Endpunkt Trachealkanülenversorgung

Tabelle 13: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt Trachealkanülenversorgung (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------|----------------------|-----------------|--|-------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirektheit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten] [95 %-KI] | |
| OP vs. ST | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Trachealkanüle^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 326 | k. A. / 960 | k. A. | 8,01 [5,04; 12,75] ^f | k. A. | sehr niedrig |
| Anzahl Personen mit Trachealkanüle^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 326 | k. A. / 960 | k. A. | 3,42 [2,30; 5,07] ^f | k. A. | sehr niedrig |
| OP vs. SCT | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Trachealkanüle^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwer-wiegend ^e | nicht zutreffend | schwer-wiegend ^g | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 271 | k. A. / 307 | k. A. | 9,09 [5,26; 16,67] ^f | k. A. | sehr niedrig |

Tabelle 13: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt Trachealkanülenversorgung (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------|--|-------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirekt-heit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten] [95 %-KI] | |
| Anzahl Personen mit Trachealkanüle^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwer-wiegend ^e | nicht zutreffend | schwer-wiegend ^g | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 271 | k. A. / 307 | k. A. | 4,76 [2,78; 8,33] ^f | k. A. | sehr niedrig |
| OP + ST vs. ST | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Trachealkanüle^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 1192 | k. A. / 960 | k. A. | 2,32 [1,24; 4,33] ^f | k. A. | sehr niedrig |
| Anzahl Personen mit Trachealkanüle^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 2 [37,44] | schwer-wiegend ^e | nicht schwer-wiegend | nicht schwer-wiegend | unentdeckt | schwer-wiegend ^h | keine | k. A. / 1192 | k. A. / 960 | k. A. | 1,41 [0,80; 2,50] ^f | k. A. | sehr niedrig |

Tabelle 13: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt Trachealkanülenversorgung (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

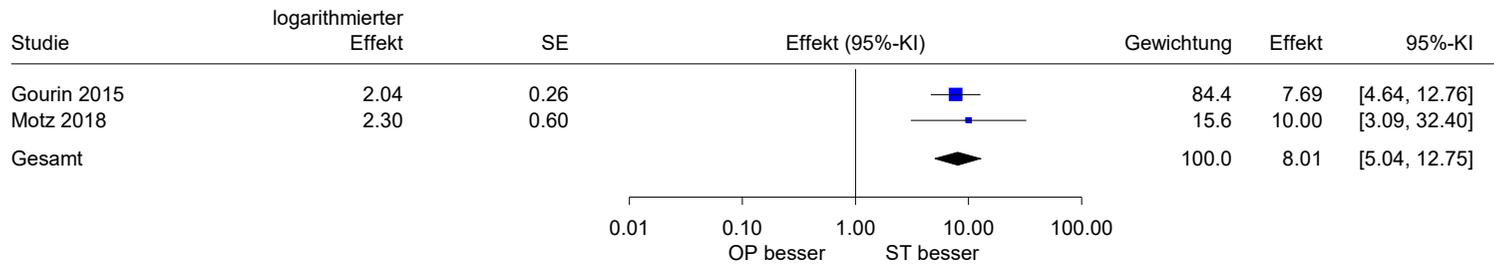
| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|------------------|-----------------------------|-------------------|----------------------|-----------------|--|-------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirekt-heit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten] [95 %-KI] | |
| OP + ST vs. SCT | | | | | | | | | | | | |
| Anzahl Personen mit Trachealkanüle^d – Nachbeobachtungszeitraum: 30 Tage nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwer-wiegend ^e | nicht zutreffend | schwer-wiegend ^g | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 1017 | k. A. / 307 | k. A. | 2,45 [1,17; 5,14] ^f | k. A. | sehr niedrig |
| Anzahl Personen mit Trachealkanüle^d – Nachbeobachtungszeitraum: bis zu 5 Jahre nach Interventionsende | | | | | | | | | | | | |
| Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe. | | | | | | | | | | | | |
| Non-RCT; 1 [37] | schwer-wiegend ^e | nicht zutreffend | schwer-wiegend ^g | unentdeckt | nicht schwer-wiegend | keine | k. A. / 1017 | k. A. / 307 | k. A. | 2,10 [1,03; 4,25] ^f | k. A. | sehr niedrig |

Tabelle 13: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt Trachealkanülenversorgung (binäre Daten) (mehrsseitige Tabelle)

| Faktoren der Qualität der Evidenz | | | | | | | Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten | | Basisrisiko in % ^a | Effekt | | Qualität der Evidenz ^b |
|--|-----------------------------------|--------------|---------------|-------------------|----------------------|-----------------|--|-----|-------------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Studien-design; N | Studien-limitationen ^c | Inkonsistenz | Indirekt-heit | Publikations-bias | Fehlende Genauigkeit | Andere Faktoren | [I] | [C] | | OR [95 %-KI] | RD in %-Punkten] [95 %-KI] | |
| <p>a. Basisrisiko geschätzt durch (medianes) 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. Die Übersicht der für diesen Endpunkt genutzten ICD-9- und HCPCS-Codes ist Anhang B zu entnehmen.</p> <p>e. Die Vergleichbarkeit der Gruppen, die Umsetzung des ITT-Prinzips und die ergebnisunabhängige Berichterstattung waren unklar.</p> <p>f. adjustiert für Alter, Geschlecht, Abstammung, Wohnort (ländlich oder städtisch), Beziehungsstatus, Einkommen, Behandlungsvolumen des Krankenhauses, Tumorlokalisierung, Tumorstadium, Komorbiditäts-Score, Komplikationen während der Behandlung, Dysphagie vor Behandlungsbeginn, Gewichtsverlust vor Behandlungsbeginn, Ernährungssonde vor Behandlungsbeginn, Trachealkanülenversorgung vor Behandlungsbeginn</p> <p>g. In der Vergleichsgruppe erhielten 17,9 % der Patientinnen und Patienten eine Immuntherapie mit Cetuximab, bei 14,3 % der Patientinnen und Patienten war dies die einzige Begleitbehandlung zur ST.</p> <p>h. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; HCPCS: Healthcare Common Procedure Coding System; I: Prüfinterventionsgruppe; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; Non-RCT: nicht randomisierte kontrollierte Studie; OP: Tumorresektion; OR: Odds Ratio; RD: absolute Risikodifferenz; SCT: Strahlenchemotherapie; ST: Strahlentherapie</p> | | | | | | | | | | | | |

5.4.6.1 Metaanalysen

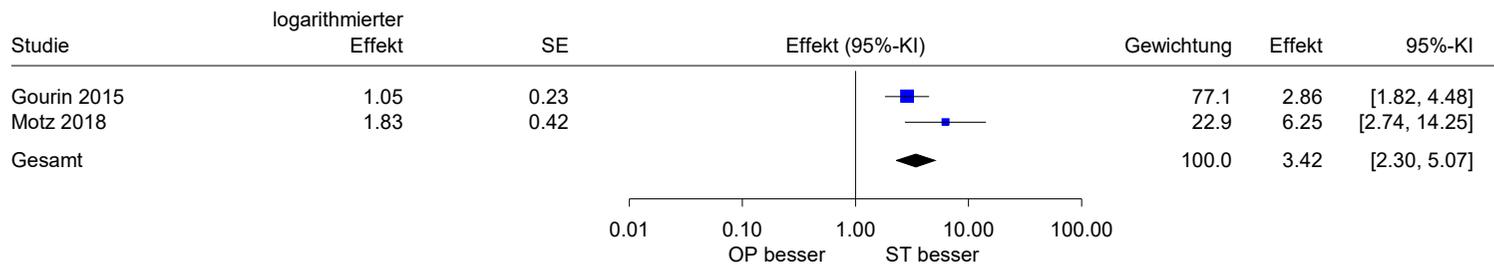
Operation vs. Strahlentherapie - kurzfristig
 Trachealkanülenversorgung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.16$, $df=1$, $p=0.688$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=8.78$, $p<0.001$

Abbildung 18: Metaanalyse zu Trachealkanülenversorgung (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST

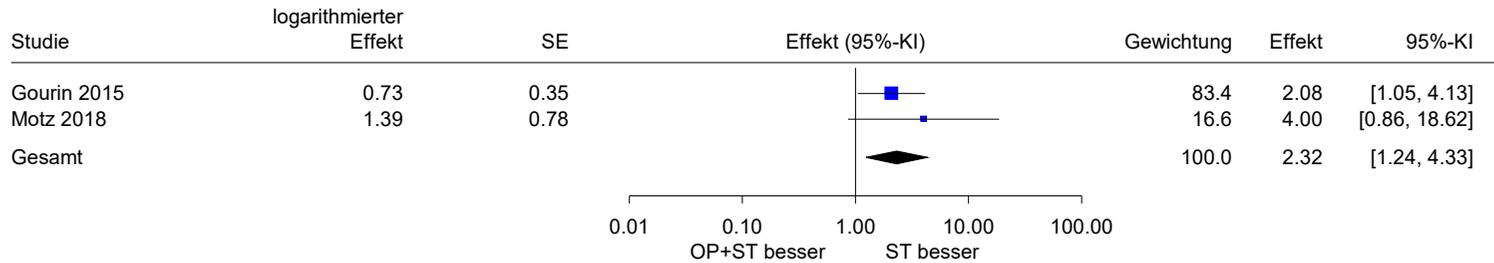
Operation vs. Strahlentherapie - langfristig
 Trachealkanülenversorgung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=2.67$, $df=1$, $p=0.102$, $I^2=62.6\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=6.11$, $p<0.001$

Abbildung 19: Metaanalyse zu Trachealkanülenversorgung (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP vs. ST

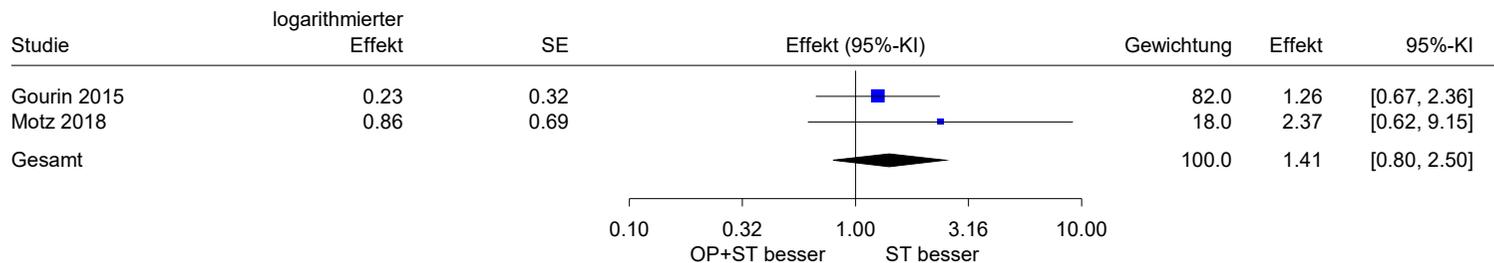
Operation + Strahlentherapie vs. Strahlentherapie - kurzfristig
 Trachealkanülenversorgung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.58$, $df=1$, $p=0.446$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=2.63$, $p=0.009$

Abbildung 20: Metaanalyse zu Trachealkanülenversorgung (kurzfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST

Operation + Strahlentherapie vs. Strahlentherapie - langfristig
 Trachealkanülenversorgung
 Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.70$, $df=1$, $p=0.402$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=1.18$, $p=0.239$

Abbildung 21: Metaanalyse zu Trachealkanülenversorgung (langfristige Nachbeobachtung) für den Vergleich OP + ST vs. ST

6 Anmerkungen zu den Ergebnissen

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die untersuchte Fragestellung zum Vergleich einer OP mit oder ohne adjuvanter ST / SCT im Vergleich zur ST / SCT ohne OP bei Patientinnen und Patienten mit Kopf-Hals-Tumor wurden insgesamt 19 Studien (2 RCT und 17 Non-RCTs) identifiziert. Von diesen 19 Studien lieferten 3 Non-RCTs verwertbare Daten zu 5 kritischen und 1 wichtigem Endpunkt. Für den wichtigen Endpunkt subjektive Einschätzung des Schluckvermögens lagen in keiner Studie verwertbare Daten vor. In den 16 Studien, deren Daten nicht im Evidenzbericht dargestellt wurden, lagen keine verwertbaren Effektschätzungen für die einzelnen Prüflinterventionen (Nichols 2019, Palma 2022, Anschuetz 2019, Barker 2022, Beadle 2017, Huh 2020, Kano 2013, Karsten 2020, Kujath 2011, Sharma 2016, Townes 2020, Xu 2015, Yang 2016) bzw. für relevante Operationalisierungen (Bower 2010, Guenzel 2018, Taylor 2023) vor.

Das Vertrauen in die Effektschätzungen wurde bei allen Endpunkten als sehr gering eingestuft (sehr niedrige Qualität der Evidenz).

OP vs. ST

Für diesen Vergleich lagen verwertbare Daten aus 2 Non-RCTs (Gourin 2015, Motz 2018) zu 4 kritischen und 1 wichtigem Endpunkt vor.

Statistisch signifikante Vorteile der OP gegenüber der ST zeigten sich in den kritischen Endpunkten Oralisierungseinschränkungen (langfristige Nachbeobachtung) und Malnutrition: Patientinnen und Patienten mit OP erhielten im Zeitraum bis zu 5 Jahre nach Interventionsende seltener eine Ernährungssonde und wiesen kurz- und langfristig seltener eine Malnutrition auf.

Ein statistisch signifikanter Nachteil der OP gegenüber der ST zeigte sich im wichtigen Endpunkt Trachealkanülenversorgung: Patientinnen und Patienten mit OP erhielten während der kurz- und langfristigen Nachbeobachtung häufiger eine Trachealkanüle.

Für die kritischen Endpunkte Aspirationspneumonie, Oralisierungseinschränkungen (kurzfristige Nachbeobachtung) und Schluckstörung zeigte keine der Studien einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der OP und der ST. Für den kritischen Endpunkt Aspirationen lagen keine verwertbaren Daten vor.

OP vs. SCT

Für diesen Vergleich lagen verwertbare Daten aus 1 Non-RCT (Gourin 2015) zu 4 kritischen und 1 wichtigem Endpunkt vor. Bei einer 2. Non-RCT (Motz 2018) wurden 27,1 % der Patientinnen und Patienten der SCT-Gruppe mit einer Immuntherapie behandelt, weshalb der Vergleich in diesem Bericht nicht dargestellt wurde.

Statistisch signifikante Vorteile der OP gegenüber der SCT zeigten sich in den kritischen Endpunkten Oralisierungseinschränkungen (langfristige Nachbeobachtung), Schluckstörung (langfristige Nachbeobachtung) und Malnutrition (kurzfristige Nachbeobachtung): Patientinnen und Patienten mit OP erhielten im Zeitraum bis zu 5 Jahre nach Interventionsende seltener eine Ernährungssonde, eine Behandlung einer Schluckstörung war im Zeitraum bis zu 5 Jahre nach Interventionsende seltener erforderlich und im Zeitraum bis zu 30 Tage nach Interventionsende war seltener die Behandlung einer Malnutrition erforderlich.

Ein statistisch signifikanter Nachteil der OP gegenüber der SCT zeigte sich im wichtigen Endpunkt Trachealkanülenversorgung: Patientinnen und Patienten mit OP erhielten während der kurz- und langfristigen Nachbeobachtung häufiger eine Trachealkanüle.

Für die kritischen Endpunkte Aspirationspneumonie und Schluckstörung (kurzfristige Nachbeobachtung) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der OP und der SCT gefunden. Für die kritischen Endpunkte Oralisierungseinschränkungen (kurzfristige Nachbeobachtung) und Malnutrition (langfristige Nachbeobachtung) wurden keine Evidenzprofile erstellt, da in der Publikation zur Studie (Gourin 2015) unplausible Angaben zum OR (Punktschätzung außerhalb des KIs) angegeben wurden. Für den kritischen Endpunkt Aspirationen lagen keine verwertbaren Daten vor.

OP + ST vs. ST

Für den Vergleich lagen verwertbare Daten aus 2 Non-RCTs (Gourin 2015, Motz 2018) zu 4 kritischen und 1 wichtigem Endpunkt vor.

Ein statistisch signifikanter Vorteil der OP + ST gegenüber der ST zeigte sich in dem kritischen Endpunkt Aspirationspneumonie (langfristige Nachbeobachtung): Bei Patientinnen und Patienten mit OP + ST war im Zeitraum bis zu 5 Jahre nach Interventionsende seltener die Behandlung einer Pneumonie erforderlich.

Statistisch signifikante Nachteile der OP + ST gegenüber der ST zeigten sich in dem kritischen Endpunkt Schluckstörung (kurzfristige Nachbeobachtung) und dem wichtigen Endpunkt Trachealkanülenversorgung (kurzfristige Nachbeobachtung): Bei Patientinnen und Patienten mit OP + ST war im Zeitraum bis zu 30 Tage nach Interventionsende häufiger die Behandlung einer Schluckstörung und häufiger eine Trachealkanülenversorgung erforderlich.

Für die kritischen Endpunkte Oralisierungseinschränkungen, Aspirationspneumonie (kurzfristige Nachbeobachtung), Schluckstörung (langfristige Nachbeobachtung) und Malnutrition sowie für den wichtigen Endpunkt Trachealkanülenversorgung (langfristige Nachbeobachtung) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen OP + ST und

der ST gefunden. Für den kritischen Endpunkt Aspirationen lagen keine verwertbaren Daten vor.

OP + ST vs. SCT

Für den Vergleich lagen verwertbare Daten aus 1 Non-RCT (Gourin 2015) zu 4 kritischen und 1 wichtigem Endpunkt vor. Bei einer 2. Non-RCT (Motz 2018) wurden 27,1 % der Patientinnen und Patienten der SCT-Gruppe mit einer Immuntherapie behandelt, weshalb der Vergleich in diesem Bericht nicht dargestellt wurde.

Ein statistisch signifikanter Vorteil der OP + ST gegenüber der SCT zeigte sich in dem kritischen Endpunkt Oralisierungseinschränkungen (langfristige Nachbeobachtung): Patientinnen und Patienten mit OP + ST erhielten im Zeitraum bis zu 5 Jahre nach Interventionsende seltener eine Ernährungssonde.

Ein statistisch signifikanter Nachteil der OP + ST gegenüber der SCT zeigte sich im wichtigen Endpunkt Trachealkanülenversorgung: Patientinnen und Patienten mit OP erhielten während der kurz- und langfristigen Nachbeobachtung häufiger eine Trachealkanüle.

Für die kritischen Endpunkte Aspirationspneumonie, Schluckstörung und Malnutrition (kurzfristige Nachbeobachtung) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der OP + ST und der SCT gefunden. Für die kritischen Endpunkte Oralisierungseinschränkungen (kurzfristige Nachbeobachtung) und Malnutrition (langfristige Nachbeobachtung) wurden keine Evidenzprofile erstellt, da in der Publikation zur Studie (Gourin 2015) unplausible Angaben zum OR (Punktschätzung außerhalb des KIs) angegeben wurden. Für den kritischen Endpunkt Aspirationen lagen keine verwertbaren Daten vor.

OP + SCT vs. SCT

Für den Vergleich lagen verwertbare Daten aus 1 Non-RCT (Cates 2022) zu 2 kritischen Endpunkten vor.

Für die kritischen Endpunkte Aspirationen und Oralisierungseinschränkungen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der OP + SCT und der SCT gefunden.

Für die Endpunkte Aspirationspneumonie, Schluckstörung, Malnutrition und Trachealkanülenversorgung lagen keine verwertbaren Daten vor.

6.2 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Da die vorliegenden Studien auf retrospektiven Daten aus Patientenakten und verknüpften Datenbanken der Gesundheitsversorgung beruhen, fehlen teilweise Angaben zu Patienten- und / oder Behandlungscharakteristika. Insbesondere bei den Studien Gourin 2015 und Motz 2018, die auf Datenbanken beruhen, die Daten aus verschiedenen Standorten in den

USA zusammentragen, ist anzunehmen, dass sich die Behandlungscharakteristika zwischen den Studien und auch innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen unterscheiden. Auch in Cates 2022 wurden nicht alle, sondern nur die am häufigsten angewendeten Behandlungscharakteristika in der Publikation dargestellt.

Die Ergebnisse der Studien Gourin 2015 und Motz 2018 stammen von Patientinnen und Patienten mit einem Alter von über 65 Jahren. Dies muss bei der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf jüngere Zielgruppen berücksichtigt werden.

Da Informationen zu den eingesetzten operativen Verfahren fehlen, wurden möglicherweise Verfahren angewendet, die die Atem- und Schluckfunktion operativ voneinander trennen. Dies ist bei der Ergebnisbetrachtung zu berücksichtigen und könnte unter anderem die Ergebnisse zu den Endpunkten Aspirationen oder Aspirationspneumonien beeinflussen. In Motz 2018 wurde kein Zusammenhang zwischen vollständiger Laryngektomie und Aspirationspneumonien gefunden, in Cates 2022 und Gourin 2015 liegen keine derartigen Informationen vor.

Bei den Vergleichen mit SCT aus der Studie Gourin 2015 muss beachtet werden, dass ein Anteil von 14,3 % der Patientinnen und Patienten der SCT-Gruppe keine Chemotherapie, sondern eine Immuntherapie mit Cetuximab erhielt.

Aufgrund fehlender Informationen in allen 3 Studien konnten keine Basisrisiken für die einzelnen Vergleiche angegeben werden.

Für den kritischen Endpunkt Aspirationspneumonien wurden Daten aus Gourin 2015 und Motz 2018 verwendet. Diese schlossen in ihrer Analyse auch Codes für eine Pneumonie mit einer anderen Ursache als einer Aspiration mit ein (siehe Anhang B).

Es ist 1 laufende RCT bekannt (EORTC 1420 "Best-of" [50], geplanter Abschluss: September 2029), die den Vergleich OP vs. ST untersucht.

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.
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. Correction to *Lancet Oncol* 2019; 20: 1349–59. *Lancet Oncol* 2019; 20(12): e663.
[https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30725-9](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30725-9).

24. Nichols AC, Theurer J, Prisman E et al. Radiotherapy versus transoral robotic surgery and neck dissection for oropharyngeal squamous cell carcinoma (ORATOR): an open-label, phase 2, randomised trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(10): 1349-1359. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30410-3](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30410-3).
25. Nichols AC, Theurer J, Prisman E et al. Randomized Trial of Radiotherapy Versus Transoral Robotic Surgery for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Long-Term Results of the ORATOR Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40(8): 866-875. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.21.01961>.
26. Nichols AC, Yoo J, Hammond JA et al. Early-stage squamous cell carcinoma of the oropharynx: radiotherapy vs. trans-oral robotic surgery (ORATOR)--study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 2013; 13: 133. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-13-133>.
27. Lawson Health Research Institute. A Phase II Randomized Trial for Early-stage Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx; Radiotherapy vs Trans-oral Robotic Surgery (ORATOR) [online]. 2023 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590355>.
28. Nichols AC, Lang P, Prisman E et al. Treatment de-escalation for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma with radiotherapy vs. trans-oral surgery (ORATOR2): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer* 2020; 20(1): 125. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-6607-z>.
29. Palma DA, Prisman E, Berthelet E et al. Assessment of Toxic Effects and Survival in Treatment Deescalation With Radiotherapy vs Transoral Surgery for HPV-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: The ORATOR2 Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2022; 8(6): 1-7. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.0615>.
30. Lawson Health Research Institute. Primary Radiotherapy Versus Primary Surgery for HPV-Associated Oropharyngeal Cancer [online]. 2022 [Zugriff: 05.04.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03210103>.
31. Anschuetz L, Shelan M, Dematte M et al. Long-term functional outcome after laryngeal cancer treatment. *Radiat Oncol* 2019; 14(1): 101. <https://dx.doi.org/10.1186/s13014-019-1299-8>.
32. Barker CL, Price GJ, Lee LW et al. Baseline MD Anderson Symptom Inventory Score is Strongly Associated With Patient-reported Acute and Late Toxicity Following (Chemo) Radiotherapy for Head and Neck Cancers. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2022; 34(10): 683-689. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2022.05.018>.
33. Beadle BM, Liao KP, Giordano SH et al. Reduced feeding tube duration with intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Analysis. *Cancer* 2017; 123(2): 283-293. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.30350>.

34. Bower WF, Vlantis AC, Chung TM et al. Mode of treatment affects quality of life in head and neck cancer survivors: Implications for holistic care. *Acta Otolaryngol* 2010; 130(10): 1185-1192. <https://dx.doi.org/10.3109/00016481003667366>.
35. Cates DJ, Evangelista LM, Belafsky PC. Effect of Pretreatment Dysphagia on Postchemoradiation Swallowing Function in Head and Neck Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2022; 166(3): 506-510. <https://dx.doi.org/10.1177/01945998211009853>.
36. Gourin CG, Dy SM, Herbert RJ et al. Treatment, survival, and costs of laryngeal cancer care in the elderly. *The Laryngoscope* 2014; 124(8): 1827-1835. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1002/lary.24574>.
37. Gourin CG, Starmer HM, Herbert RJ et al. Short- and long-term outcomes of laryngeal cancer care in the elderly. *Laryngoscope* 2015; 125(4): 924-933. <https://dx.doi.org/10.1002/lary.25012>.
38. Guenzel T, Walliczek-Dworschak U, Teymoortash A et al. Health-related quality of life in oropharyngeal cancer survivors - a population-based study. *Otolaryngol Pol* 2018; 72(2): 30-35. <https://dx.doi.org/10.5604/01.3001.0011.7249>.
39. Huh G, Ahn SH, Suk JG et al. Severe late dysphagia after multimodal treatment of stage III/IV laryngeal and hypopharyngeal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2020; 50(2): 185-192. <https://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyz158>.
40. Kano S, Homma A, Hayashi R et al. Matched-pair analysis in patients with advanced oropharyngeal cancer: surgery versus concurrent chemoradiotherapy. *Oncology* 2013; 84(5): 290-298. <https://dx.doi.org/10.1159/000346908>.
41. Karsten RT, van den Brekel MWM, Smeele LE et al. Patient-reported swallowing function after treatment for early-stage oropharyngeal carcinoma: Population-based study. *Head Neck* 2020; 42(8): 1981-1993. <https://dx.doi.org/10.1002/hed.26131>.
42. Kujath M, Kerr P, Myers C et al. Functional outcomes and laryngectomy-free survival after transoral CO2 laser microsurgery for stage 1 and 2 glottic carcinoma. *Journal of Otolaryngology: Head and Neck Surgery* 2011; 40 Suppl 1: S49-58.
43. Gourin CG, Fakhry C, Quon H et al. Treatment, survival, and costs of oropharyngeal cancer care in the elderly. *The Laryngoscope* 2018; 128(5): 1103-1112. <https://dx.doi.org/10.1002/lary.26887>.
44. Motz K, Herbert RJ, Fakhry C et al. Short- and long-term outcomes of oropharyngeal cancer care in the elderly. *Laryngoscope* 2018; 128(9): 2084-2093. <https://dx.doi.org/10.1002/lary.27153>.

45. Sharma A, Patel S, Baik FM et al. Survival and Gastrostomy Prevalence in Patients With Oropharyngeal Cancer Treated With Transoral Robotic Surgery vs Chemoradiotherapy. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery* 2016; 142(7): 691-697.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2016.1106>.
46. Taylor KJ, Amdal CD, Bjordal K et al. Serious Long-Term Effects of Head and Neck Cancer from the Survivors' Point of View. *Healthcare* 2023; 11(6).
<https://dx.doi.org/10.3390/healthcare11060906>.
47. Townes TG, Navuluri S, Pytynia KB et al. Assessing patient-reported symptom burden of long-term head and neck cancer survivors at annual surveillance in survivorship clinic. *Head Neck* 2020; 42(8): 1919-1927. <https://dx.doi.org/10.1002/hed.26119>.
48. Xu B, Boero IJ, Hwang L et al. Aspiration pneumonia after concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Cancer* 2015; 121(8): 1303-1311.
<https://dx.doi.org/10.1002/cncr.29207>.
49. Yang W, McNutt TR, Dudley SA et al. Predictive Factors for Prophylactic Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) Tube Placement and Use in Head and Neck Patients Following Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) Treatment: Concordance, Discrepancies, and the Role of Gabapentin. *Dysphagia* 2016; 31(2): 206-213.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00455-015-9679-1>.
50. Stelmes JJ, Gregoire V, Poorten VV et al. Organ Preservation and Late Functional Outcome in Oropharyngeal Carcinoma: Rationale of EORTC 1420, the "Best of" Trial. *Front Oncol* 2019; 9: 999. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.00999>.
51. 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.
52. 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. Boyle K, Jones S. Functional outcomes of early laryngeal cancer - endoscopic laser surgery versus external beam radiotherapy: a systematic review. *J Laryngol Otol* 2022; 136(10): 898-908. <https://dx.doi.org/10.1017/s0022215121002887>.
2. Castellano A, Sharma A. Systematic Review of Validated Quality of Life and Swallow Outcomes after Transoral Robotic Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 161(4): 561-567. <https://dx.doi.org/10.1177/0194599819844755>.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and management in people aged 16 and over [online]. 2018 [Zugriff: 02.02.2023]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng36>.
4. Quan DL, Sukari A, Nagasaka M et al. Gastrostomy tube dependence and patient-reported quality of life outcomes based on type of treatment for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2021; 43(11): 3681-3696. <https://dx.doi.org/10.1002/hed.26829>.
5. Stephen SE, Murphy JM, Beyer FR et al. Early postoperative functional outcomes following transoral surgery for oropharyngeal cancer: A systematic review. *Head Neck* 2022; 44(2): 530-547. <https://dx.doi.org/10.1002/hed.26938>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Andra C, Rauch J, Li M et al. Excellent local control and survival after postoperative or definitive radiation therapy for sarcomas of the head and neck. *Radiat Oncol* 2015; 10: 140. <https://dx.doi.org/10.1186/s13014-015-0449-x>.
2. Cao CN, Zhang XM, Luo JW et al. Primary salivary gland-type carcinomas of the nasopharynx: prognostic factors and outcome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41(8): 958-964. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2012.04.011>.
3. Chen M, Chen Y, Fang X et al. Clinical features and treatment outcome of lymphoepithelioma-like carcinoma from multiple primary sites: a population-based, multicentre, real-world study. *BMC Pulm Med* 2022; 22(1): 360. <https://dx.doi.org/10.1186/s12890-022-02097-6>.
4. Cheung MC, Franzmann E, Sola JE et al. A comprehensive analysis of parotid and salivary gland cancer: worse outcomes for male gender. *J Surg Res* 2011; 171(1): 151-158. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2009.11.721>.

5. Chou SH, Li HP, Lee JY et al. Radical resection or chemoradiotherapy for cervical esophageal cancer? *World J Surg* 2010; 34(8): 1832-1839.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00268-010-0595-0>.
6. Holtzman A, Morris CG, Amdur RJ et al. Outcomes after primary or adjuvant radiotherapy for salivary gland carcinoma. *Acta Oncol* 2017; 56(3): 484-489.
<https://dx.doi.org/10.1080/0284186x.2016.1253863>.
7. Jia R, Yin W, Li S et al. Chemoradiation versus oesophagectomy for locally advanced oesophageal cancer in Chinese patients: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2019; 20(1): 206. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-019-3316-5>.
8. Liu TR, Chen FJ, Qian CN et al. Primary salivary gland type carcinoma of the nasopharynx: therapeutic outcomes and prognostic factors. *Head Neck* 2010; 32(4): 435-444.
<https://dx.doi.org/10.1002/hed.21203>.
9. Ohno K, Nasu M, Matsui H et al. Real-world treatment patterns and outcomes in Japanese patients with cervical esophageal cancer. *Esophagus* 2022; 19(4): 576-585.
<https://dx.doi.org/10.1007/s10388-022-00921-w>.
10. Stodulski D, Swiatkowska-Stodulska R, Mikaszewski B et al. Health-related quality of life of parotid carcinoma patients-a comparative study with parotid adenoma patients and assessment of the influence of demographic, treatment, and pathological factors. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019; 48(2): 163-172. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2018.07.017>.
11. Teoh AY, Chiu PW, Yeung WK et al. Long-term survival outcomes after definitive chemoradiation versus surgery in patients with resectable squamous carcinoma of the esophagus: results from a randomized controlled trial. *Ann Oncol* 2013; 24(1): 165-171.
<https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds206>.
12. Tschiesner U, Schuster L, Strieth S et al. Functional outcome in patients with advanced head and neck cancer: surgery and reconstruction with free flaps versus primary radiochemotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269(2): 629-638.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00405-011-1642-7>.
13. Vazquez A, Khan MN, Sanghvi S et al. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the salivary glands: a population-based study from 1994 to 2009. *Head Neck* 2015; 37(1): 18-22. <https://dx.doi.org/10.1002/hed.23543>.
14. Wang F, Ren M, Wu J et al. Definitive Radiation Therapy Versus Postoperative Radiation Therapy for Patients With Maxillary Sinus Cancer Invading the Upper Jaw. *J Craniofac Surg* 2019; 30(4): 1234-1238. <https://dx.doi.org/10.1097/scs.0000000000005462>.

15. Yamada SI, Kurita H, Kamata T et al. Significant prognostic factors affecting treatment outcomes of salivary gland carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Odontology/The Society of the Nippon Dental University* 2018; 106(1): 96-102.

<https://dx.doi.org/10.1007/s10266-017-0318-1>.

Nicht E2

1. Bhayani MK, Hutcheson KA, Barringer DA et al. Gastrostomy tube placement in patients with oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy or chemoradiotherapy: factors affecting placement and dependence. *Head Neck* 2013; 35(11): 1634-1640.

<https://dx.doi.org/10.1002/hed.23200>.

2. Heiser C, Hofauer B, Scherer E et al. Liposomal treatment of xerostomia, odor, and taste abnormalities in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2016; 38 Suppl 1: E1232-1237. <https://dx.doi.org/10.1002/hed.24198>.

3. Oton-Leite AF, Correa de Castro AC, Morais MO et al. Effect of intraoral low-level laser therapy on quality of life of patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2012; 34(3): 398-404. <https://dx.doi.org/10.1002/hed.21737>.

Nicht E3

1. Breinholt H, Elhakim MT, Godballe C et al. Salivary duct carcinoma: a Danish national study. *J Oral Pathol Med* 2016; 45(9): 664-671. <https://dx.doi.org/10.1111/jop.12426>.

2. Buchberger AMS, Strzelczyk EA, Wollenberg B et al. Report on Late Toxicity in Head-and-Neck Tumor Patients with Long Term Survival after Radiochemotherapy. *Cancers (Basel)* 2021; 13(17). <https://dx.doi.org/10.3390/cancers13174292>.

3. Markey JD, Morrel WG, Wang SJ et al. The effect of submandibular gland preservation during level 1B neck dissection on postoperative xerostomia. *Auris Nasus Larynx* 2018; 45(1): 123-127. <https://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2017.03.005>.

4. Son YR, Choi KH, Kim TG. Dysphagia in tongue cancer patients. *Annals of Rehabilitation Medicine* 2015; 39(2): 210-217. <https://dx.doi.org/10.5535/arm.2015.39.2.210>.

Nicht E4

1. Aaltonen LM, Rautiainen N, Sellman J et al. Voice quality after treatment of early vocal cord cancer: a randomized trial comparing laser surgery with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(2): 255-260. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.06.032>.

2. Amar A, Curioni OA, Paiva DL et al. Epidemiological assessment and therapeutic response in hypopharyngeal cancer. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 2013; 79(4): 500-504. <https://dx.doi.org/10.5935/1808-8694.20130089>.

3. Amina BS, Anshul S, Sharan TK et al. Radiation Therapy Treatment Outcomes for Patients with Head and Neck Cancer: a Tertiary Care Centre Experience in a Tier Three Town. *Indian Journal of Otolaryngology & Head & Neck Surgery* 2022; 74(Suppl 3): 6146-6150. <https://dx.doi.org/10.1007/s12070-021-02810-7>.
4. Astrup GL, Rustoen T, Miaskowski C et al. Changes in and predictors of pain characteristics in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Pain* 2015; 156(5): 967-979. <https://dx.doi.org/10.1097/j.pain.000000000000142>.
5. Bai J, Zhao F, Pan S. Clinicopathological Characteristics and Survival of Small Cell Carcinoma of the Salivary Gland: a Population-Based Study. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 10749-10757. <https://dx.doi.org/10.2147/cmar.S231446>.
6. Christopher KM, Osazuwa-Peters N, Dougherty R et al. Impact of treatment modality on quality of life of head and neck cancer patients: Findings from an academic medical institution. *Am J Otolaryngol* 2017; 38(2): 168-173. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2016.12.003>.
7. Dyckhoff G, Warta R, Herold-Mende C et al. Chemoradiotherapy but Not Radiotherapy Alone for Larynx Preservation in T3. Considerations from a German Observational Cohort Study. *Cancers (Basel)* 2021; 13(14). <https://dx.doi.org/10.3390/cancers13143435>.
8. Fondevilla Soler A, Lopez-Guerra JL, Garcia Fernandez A et al. Outcome and toxicity of intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost in patients with pharyngo-laryngeal cancer. *Clinical & Translational Oncology: Official Publication of the Federation of Spanish Oncology Societies & of the National Cancer Institute of Mexico* 2019; 21(7): 881-890. <https://dx.doi.org/10.1007/s12094-018-1995-0>.
9. Giridhar P, Venkatesulu BP, Yoo R et al. Demography, patterns of care, and survival outcomes in patients with salivary duct carcinoma: an individual patient data analysis of 857 patients. *Future Science OA* 2022; 8(4): FSO791. <https://dx.doi.org/10.2144/fsoa-2021-0052>.
10. Green G, Kim E, Carmona R et al. Incidence of Long-Term Esophageal Dilation With Various Treatment Approaches in the Older Head and Neck Cancer Population. *Front Oncol* 2018; 8: 466. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2018.00466>.
11. Guntinas-Lichius O, Wendt T, Buentzel J et al. Head and neck cancer in Germany: a site-specific analysis of survival of the Thuringian cancer registration database. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(1): 55-63. <https://dx.doi.org/10.1007/s00432-009-0636-y>.
12. Hafstrom A, Sjoval J, Persson SS et al. Outcome for sinonasal malignancies: a population-based survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279(5): 2611-2622. <https://dx.doi.org/10.1007/s00405-021-07057-0>.

13. Hosni A, Dixon PR, Rishi A et al. Radiotherapy Characteristics and Outcomes for Head and Neck Carcinoma of Unknown Primary vs T1 Base-of-Tongue Carcinoma. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery* 2016; 142(12): 1208-1215. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2016.3083>.
14. Iyer NG, Tan DS, Tan VK et al. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer* 2015; 121(10): 1599-1607. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.29251>.
15. Jaguar GC, Lima EN, Kowalski LP et al. Impact of submandibular gland excision on salivary gland function in head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 2010; 46(5): 349-354. <https://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.11.018>.
16. Jayaprakash V, Merzianu M, Warren GW et al. Survival rates and prognostic factors for infiltrating salivary duct carcinoma: Analysis of 228 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Head Neck* 2014; 36(5): 694-701. <https://dx.doi.org/10.1002/hed.23350>.
17. Liu K, Lin C, Xu Z et al. Prognostic analysis and nomogram establishment in patients with head and neck myoepithelial carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279(8): 4093-4102. <https://dx.doi.org/10.1007/s00405-022-07269-y>.
18. Liu Y, Mi Y, Zhang L et al. Prognostic analysis and establishment of a nomogram in patients with myoepithelial carcinoma of the salivary gland: A population-based study. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology* 2022; 7(1): 125-134. <https://dx.doi.org/10.1002/lio2.723>.
19. Oliver J, Wu P, Chang C et al. Patterns of Care and Outcome of Clear Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 161(1): 98-104. <https://dx.doi.org/10.1177/0194599819835779>.
20. Pakkanen P, Irjala H, Ilmarinen T et al. Survival and Larynx Preservation in Early Glottic Cancer: A Randomized Trial Comparing Laser Surgery and Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022; 113(1): 96-100. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2022.01.010>.
21. Rades D, Warwas B, Gerull K et al. Prognostic Factors for Complete Recovery From Xerostomia After Radiotherapy of Head-and-Neck Cancers. *In Vivo* 2022; 36(4): 1795-1800. <https://dx.doi.org/10.21873/invivo.12894>.
22. Ramaekers BL, Joore MA, Grutters JP et al. The impact of late treatment-toxicity on generic health-related quality of life in head and neck cancer patients after radiotherapy. *Oral Oncol* 2011; 47(8): 768-774. <https://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.05.012>.

23. Schuurhuis JM, Stokman MA, Witjes MJ et al. Head and neck intensity modulated radiation therapy leads to an increase of opportunistic oral pathogens. *Oral Oncol* 2016; 58: 32-40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.05.005>.

24. Sharbel DD, Unsal AA, Groves MW et al. Salivary Clear Cell Carcinoma Clinicopathologic Characteristics and Outcomes: A Population-Based Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019; 128(11): 989-996. <https://dx.doi.org/10.1177/0003489419853597>.

25. Shuman AG, Duffy SA, Ronis DL et al. Predictors of poor sleep quality among head and neck cancer patients. *Laryngoscope* 2010; 120(6): 1166-1172. <https://dx.doi.org/10.1002/lary.20924>.

26. Wang JQ, Deng RX, Liu H et al. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of lymphoepithelial carcinoma of salivary gland: a population-based study. *Gland Surgery* 2020; 9(6): 1989-1997. <https://dx.doi.org/10.21037/gs-20-464>.

Nicht E5

1. Iyer NG, Tan DSW, Tan VK, Wang W, Hwang J, Tan N-C, Sivanandan R, Tan H-K., Lim WT, Ang M-K, Wee J, Soo K-C and Tan EH. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*. 2015;121:1599-1607. *Cancer* 2015; 121(19): 3560. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.29500>.

2. Barbon CEA, Yao CMK, Peterson CB et al. Swallowing After Primary TORS and Unilateral or Bilateral Radiation for Low- to Intermediate-Risk Tonsil Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2022; 167(3): 484-493. <https://dx.doi.org/10.1177/01945998211059967>.

3. Burnip E, Owen SJ, Barker S et al. Swallowing outcomes following surgical and non-surgical treatment for advanced laryngeal cancer. *J Laryngol Otol* 2013; 127(11): 1116-1121. <https://dx.doi.org/10.1017/s0022215113002478>.

4. Chen AM, Daly ME, Luu Q et al. Comparison of functional outcomes and quality of life between transoral surgery and definitive chemoradiotherapy for oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2015; 37(3): 381-385. <https://dx.doi.org/10.1002/hed.23610>.

5. Chun JY, Kim YH, Choi EC et al. The oncologic safety and functional preservation of supraglottic partial laryngectomy. *Am J Otolaryngol* 2010; 31(4): 246-251. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2009.02.007>.

6. Clark JM, Holmes EM, O'Connell DA et al. Long-term survival and swallowing outcomes in advanced stage oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Papillomavirus Research* 2019; 7: 1-10. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pvr.2018.09.002>.

7. Cofre A, Walter S, Buentzel J et al. Malnutrition in Head and Neck Cancer: A Patient-reported Outcome Study. *Anticancer Res* 2023; 43(4): 1663-1673. <https://dx.doi.org/10.21873/anticancer.16318>.
8. Collan J, Kapanen M, Makitie A et al. Submandibular gland-sparing intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer: sites of locoregional relapse and survival. *Acta Oncol* 2012; 51(6): 735-742. <https://dx.doi.org/10.3109/0284186x.2011.640348>.
9. Costa L, Pedretti S, Foscarini F et al. Clinical outcomes and toxicity after exclusive versus postoperative radiotherapy in supraglottic cancer: new solutions for old problems? The case of stage III and IV disease. *Radiol Med (Torino)* 2016; 121(1): 70-79. <https://dx.doi.org/10.1007/s11547-015-0565-6>.
10. Crombie AK, Farah CS, Batstone MD. Health-related quality of life of patients treated with primary chemoradiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma: a comparison with surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52(2): 111-117. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2013.09.014>.
11. de Leeuw J, van den Berg MG, van Achterberg T et al. Supportive care in early rehabilitation for advanced-stage radiated head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148(4): 625-632. <https://dx.doi.org/10.1177/0194599812474797>.
12. Eytan DF, Blackford AL, Eisele DW et al. Prevalence of Comorbidities among Older Head and Neck Cancer Survivors in the United States. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 160(1): 85-92. <https://dx.doi.org/10.1177/0194599818796163>.
13. Fabian A, Nicolay NH, Krug D. ORATOR2 trial: randomized comparison of primary surgery vs. primary radiotherapy for HPV-associated oropharyngeal cancer in the context of de-escalated therapy. *Strahlenther Onkol* 2022; 198(11): 1045-1048. <https://dx.doi.org/10.1007/s00066-022-01987-2>.
14. Gu W, Wang J. Impact of Transoral Radiofrequency Microsurgery and Radiotherapy on Long-term Swallowing Function in Patients with T1 Glottic Carcinoma. *Dysphagia* 2022; 37(4): 772-777. <https://dx.doi.org/10.1007/s00455-021-10326-z>.
15. Hutcheson KA, Warneke CL, Yao C et al. Dysphagia After Primary Transoral Robotic Surgery With Neck Dissection vs Nonsurgical Therapy in Patients With Low- to Intermediate-Risk Oropharyngeal Cancer. *JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery* 2019; 145(11): 1053-1063. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2019.2725>.
16. Jang JY, Kim EH, Cho J et al. Comparison of Oncological and Functional Outcomes between Initial Surgical versus Non-Surgical Treatments for Hypopharyngeal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(6): 2054-2061. <https://dx.doi.org/10.1245/s10434-016-5088-4>.

17. Kim DY, Wu HG, Kim JH et al. Radiotherapy versus Surgery in Early-Stage HPV-Positive Oropharyngeal Cancer. *Cancer Res Treat* 2022; 54(2): 406-416.
<https://dx.doi.org/10.4143/crt.2021.441>.
18. Kim TW, Youm HY, Byun H et al. Treatment outcomes and quality of life in oropharyngeal cancer after surgery-based versus radiation-based treatment. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2010; 3(3): 153-160. <https://dx.doi.org/10.3342/ceo.2010.3.3.153>.
19. Lee TL, Wang LW, Mu-Hsin Chang P et al. Quality of life for patients with hypopharyngeal cancer after different therapeutic modalities. *Head Neck* 2013; 35(2): 280-285.
<https://dx.doi.org/10.1002/hed.22966>.
20. Ling DC, Chapman BV, Kim J et al. Oncologic outcomes and patient-reported quality of life in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with definitive transoral robotic surgery versus definitive chemoradiation. *Oral Oncol* 2016; 61: 41-46.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.08.004>.
21. Liu YP, Lv X, Zou X et al. Minimally invasive surgery alone compared with intensity-modulated radiotherapy for primary stage I nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Commun* 2019; 39(1): 75. <https://dx.doi.org/10.1186/s40880-019-0415-3>.
22. Mattei P, Thamphya B, Chamorey E et al. Therapeutic strategies, oncologic and swallowing outcomes and their predictive factors in patients with locally advanced hypopharyngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279(7): 3629-3637.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00405-021-07196-4>.
23. Maxwell JH, Mehta V, Wang H et al. Quality of life in head and neck cancer patients: impact of HPV and primary treatment modality. *Laryngoscope* 2014; 124(7): 1592-1597.
<https://dx.doi.org/10.1002/lary.24508>.
24. McDowell L, Collins M, Kleid S et al. T4 squamous cell carcinoma of the oral tongue without mandibular involvement: surgery or chemoradiotherapy? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2014; 117(2): 163-169.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2013.09.005>.
25. Metreau A, Louvel G, Godey B et al. Long-term functional and quality of life evaluation after treatment for advanced pharyngolaryngeal carcinoma. *Head Neck* 2014; 36(11): 1604-1610. <https://dx.doi.org/10.1002/hed.23503>.
26. Modesto A, Galissier T, Lusque A et al. Definitive radiochemotherapy or initial surgery for oropharyngeal cancer : To what extent can p16 expression be used in the decision process? *Strahlenther Onkol* 2019; 195(6): 496-503. <https://dx.doi.org/10.1007/s00066-019-01451-8>.

27. More. Erratum: functional swallowing outcomes following transoral robotic surgery vs primary chemoradiotherapy in patients with advanced-stage oropharynx and supraglottis cancers (JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery (2013) 139: 1 (43-48)). JAMA 2013; 139(3): 292.
28. More YI, Tsue TT, Girod DA et al. Functional swallowing outcomes following transoral robotic surgery vs primary chemoradiotherapy in patients with advanced-stage oropharynx and supraglottis cancers. JAMA Otolaryngology-- Head & Neck Surgery 2013; 139(1): 43-48. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2013.1074>.
29. Mowery YM, Salama JK. Interpreting ORATOR: lessons Learned From a Randomized Comparison of Primary Surgical and Radiation Approaches for Early-Stage Oropharyngeal Cancer. J Clin Oncol 2022; 40(8): 814-817. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.21.02813>.
30. Ninu MB, Miccinesi G, Bulli F et al. Psychological distress and health-related quality of life among head and neck cancer patients during the first year after treatment. Tumori 2016; 102(1): 96-102. <https://dx.doi.org/10.5301/tj.5000448>.
31. O'Hara J, Cosway B, Muirhead C et al. Transoral laser microsurgery +/- adjuvant therapy versus chemoradiotherapy for stage III and IVA oropharyngeal squamous cell carcinoma: Preliminary comparison of early swallowing outcomes. Head Neck 2015; 37(10): 1488-1494. <https://dx.doi.org/10.1002/hed.23790>.
32. O'Hara J, Goff D, Cocks H et al. One-year swallowing outcomes following transoral laser microsurgery +/- adjuvant therapy versus primary chemoradiotherapy for advanced stage oropharyngeal squamous cell carcinoma. Clin Otolaryngol 2016; 41(2): 169-175. <https://dx.doi.org/10.1111/coa.12494>.
33. Ozturk K, Turhal G, Durusoy D et al. Long-term swallowing outcomes of radiotherapy and transoral laser microsurgery for T1 glottic cancer treatment. Clin Otolaryngol 2021; 46(2): 340-346. <https://dx.doi.org/10.1111/coa.13674>.
34. Park G, Lee SW, Kim SY et al. Can concurrent chemoradiotherapy replace surgery and postoperative radiation for locally advanced stage III/IV tonsillar squamous cell carcinoma? Anticancer Res 2013; 33(3): 1237-1243.
35. Park S, Cho Y, Lee J et al. Survival and Functional Outcome after Treatment for Primary Base of Tongue Cancer: A Comparison of Definitive Chemoradiotherapy versus Surgery Followed by Adjuvant Radiotherapy. Cancer Res Treat 2018; 50(4): 1214-1225. <https://dx.doi.org/10.4143/crt.2017.498>.
36. Payakachat N, Ounpraseuth S, Suen JY. Late complications and long-term quality of life for survivors (>5 years) with history of head and neck cancer. Head Neck 2013; 35(6): 819-825. <https://dx.doi.org/10.1002/hed.23035>.

37. Rosenthal DI, Mohamed AS, Weber RS et al. Long-term outcomes after surgical or nonsurgical initial therapy for patients with T4 squamous cell carcinoma of the larynx: A 3-decade survey. *Cancer* 2015; 121(10): 1608-1619. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.29241>.
38. Santini L, Robert D, Lagier A et al. A videofluoroscopic study comparing severe swallowing disorders in patients treated surgically or with radiation for oropharyngeal cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44(6): 705-709. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.020>.
39. Scott SI, Kathrine OMA, Rubek N et al. Long-term quality of life & functional outcomes after treatment of oropharyngeal cancer. *Cancer Medicine* 2021; 10(2): 483-495. <https://dx.doi.org/10.1002/cam4.3599>.
40. Scott SI, Madsen AKO, Rubek N et al. Dysphagia and QoL 3 Years After Treatment of Oropharyngeal Cancer With TORS or Radiotherapy. *The Laryngoscope* 2022: 3-6. <https://dx.doi.org/10.1002/lary.30410>.
41. Sher DJ, Thotakura V, Balboni TA et al. Treatment of oral cavity squamous cell carcinoma with adjuvant or definitive intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(4): e215-222. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.02.023>.
42. Stenson KM, Kunnavakkam R, Cohen EE et al. Chemoradiation for patients with advanced oral cavity cancer. *Laryngoscope* 2010; 120(1): 93-99. <https://dx.doi.org/10.1002/lary.20716>.
43. Szuecs M, Kuhnt T, Punke C et al. Subjective voice quality, communicative ability and swallowing after definitive radio(chemo)therapy, laryngectomy plus radio(chemo)therapy, or organ conservation surgery plus radio(chemo)therapy for laryngeal and hypopharyngeal cancer. *J Radiat Res (Tokyo)* 2015; 56(1): 159-168. <https://dx.doi.org/10.1093/jrr/rru093>.
44. Teguh DN, Levendag PC, Ghidey W et al. Risk model and nomogram for dysphagia and xerostomia prediction in head and neck cancer patients treated by radiotherapy and/or chemotherapy. *Dysphagia* 2013; 28(3): 388-394. <https://dx.doi.org/10.1007/s00455-012-9445-6>.
45. Tengku S, Lohi I, Connelly A et al. Late-onset swallowing outcomes post-treatment for head and neck cancer in a UK-based population. *J Laryngol Otol* 2023; 137(3): 293-300. <https://dx.doi.org/10.1017/s0022215122000834>.
46. Teoh AYB, Ng EKW. Reply to letter: "Functional performance and quality of life in patients with squamous esophageal carcinoma receiving surgery or chemoradiation: results from a randomized trial". *Ann Surg* 2014; 259(5): E83. <https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31824808a3>.
47. Tobias JS, Monson K, Gupta N et al. Chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: 10-year follow-up of the UK Head and Neck (UKHAN1) trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 66-74. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70306-7](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70306-7).

48. Van Gestel D, Van Den Weyngaert D, Schrijvers D et al. Intensity-modulated radiotherapy in patients with head and neck cancer: a European single-centre experience. *Br J Radiol* 2011; 84(1000): 367-374. <https://dx.doi.org/10.1259/bjr/67058055>.
49. Vandersteen C, Benezery K, Chamorey E et al. Contemporary therapeutic management of locally advanced hypopharyngeal cancer: oncologic and functional outcomes - a report on 100 cases. *Acta Otolaryngol* 2015; 135(2): 193-200. <https://dx.doi.org/10.3109/00016489.2014.968673>.
50. Williamson JS, Ingrams D, Jones H. Quality of life after treatment of laryngeal carcinoma: a single centre cross-sectional study. *Ann R Coll Surg Engl* 2011; 93(8): 591-595. <https://dx.doi.org/10.1308/147870811x13137608455253>.
51. Xu MJ, Plonowska KA, Gurman ZR et al. Treatment modality impact on quality of life for human papillomavirus-associated oropharynx cancer. *Laryngoscope* 2020; 130(2): E48-E56. <https://dx.doi.org/10.1002/lary.27937>.
52. Zech HB, Betz CS, Hoffmann TK et al. [Radiation or Surgery for HPV-positive oropharyngeal cancer? The ORATOR2 Trial - Comparing apples and oranges]. *Laryngorhinootologie* 2023; 102(3): 169-176. <https://dx.doi.org/10.1055/a-2014-5733>.
53. Zhang B, Li Y, Weng J et al. Efficacy and Safety of Endoscopic Nasopharyngectomy Combined With Low-Dose Radiotherapy for Primary T1-2 Nasopharyngeal Carcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 2021; 20: 15330338211011975. <https://dx.doi.org/10.1177/15330338211011975>.

Nicht E7

1. Betz CS, Laban S, Wittekindt C et al. Trial in progress: comparative effectiveness trial of transoral head and neck surgery followed by adjuvant radio(chemo)therapy versus primary radiochemotherapy for oropharyngeal cancer (TopROC). *Laryngo rhino otologie* 2021; 100(Suppl 2): S110-s111.
2. Busmann L, Laban S, Wittekindt C et al. Comparative effectiveness trial of transoral head and neck surgery followed by adjuvant radio(chemo)therapy versus primary radiochemotherapy for oropharyngeal cancer (TopROC). *BMC Cancer* 2020; 20(1): 701. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-020-07127-2>.
3. Garzaro M, Airoidi M, Raimondo L et al. Surgery + radiotherapy vs exclusive chemo-radiation therapy in oral and oropharyngeal cancer - Long term toxicity evaluation. *Eur J Cancer* 2011; 47: S555-s556.
4. Mehanna HM, Sen M, Chester JD et al. Phase III randomised controlled trial (RCT) comparing alternative regimens for escalating treatment of intermediate and high-risk oropharyngeal cancer (CompARE). *J Clin Oncol* 2017; 35(15 Suppl). https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.TPS6091.

5. P VV, Georgantis I, Maragoudakis P et al. Revisiting the concept of non- and minimally invasive interventions in early glottic cancer part I; radiotherapy is associated with worse post-interventional dysphagia than trans-oral laser microsurgery. *J BUON* 2020; 25(4): 2134-2135.
6. Park S, Cho Y, Lee J et al. Survival and functional outcome after treatment for primary base of tongue cancer: a comparison of definitive radiotherapy versus surgery followed by adjuvant radiotherapy. *International journal of radiation oncology biology physics* 2017; 99(2, Suppl 1): e364-e365.
7. Reinhardt P, Giger R, Seifert E et al. VoiceS: voice quality after transoral CO2 laser surgery versus single vocal cord irradiation for unilateral stage 0 and I glottic larynx cancer-a randomized phase III trial. *Trials* 2022; 23(1): 906. <https://dx.doi.org/10.1186/s13063-022-06841-5>.
8. Sheets NC, Fortune Greeley AK, Chera BS et al. Comparative outcomes and cost analysis of transoral laser microsurgery vs. definitive radiation therapy in the treatment of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 1: S19.
9. Stelmes JJ, Gregoire V, Poorten VV et al. Organ Preservation and Late Functional Outcome in Oropharyngeal Carcinoma: Rationale of EORTC 1420, the "Best of" Trial. *Front Oncol* 2019; 9: 999. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2019.00999>.

Anhang A Bewertung der Studienlimitationen

Tabelle 14: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Aspirationen (graduiert nach PAS)

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren | Verblindung | Umsetzung des ITT-Prinzips bzw. Vollständigkeit der Daten | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Sonstiges |
|--|------------------------------------|---|---------------|---|---------------------------------------|-----------|
| Cates 2022 | adäquat | unklar | nicht gegeben | adäquat | unklar | adäquat |
| ITT: Intention to treat; PAS: Penetrations-Aspirations-Skala | | | | | | |

Tabelle 15: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Oralisierungseinschränkungen

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren | Verblindung | Umsetzung des ITT-Prinzips bzw. Vollständigkeit der Daten | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Sonstiges |
|-------------------------|------------------------------------|---|---------------|---|---------------------------------------|-----------|
| Cates 2022 | adäquat | unklar | nicht gegeben | adäquat | unklar | adäquat |
| Gourin 2015 | adäquat | unklar | nicht gegeben | unklar | unklar | adäquat |
| Motz 2018 | adäquat | unklar | nicht gegeben | unklar | unklar | adäquat |
| ITT: Intention to treat | | | | | | |

Tabelle 16: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Aspirationspneumonie

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren | Verblindung | Umsetzung des ITT-Prinzips bzw. Vollständigkeit der Daten | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Sonstiges |
|-------------------------|------------------------------------|---|---------------|---|---------------------------------------|-----------|
| Gourin 2015 | adäquat | unklar | nicht gegeben | unklar | unklar | adäquat |
| Motz 2018 | adäquat | unklar | nicht gegeben | unklar | unklar | adäquat |
| ITT: Intention to treat | | | | | | |

Tabelle 17: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Schluckstörung

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren | Verblindung | Umsetzung des ITT-Prinzips bzw. Vollständigkeit der Daten | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Sonstiges |
|-------------------------|------------------------------------|---|---------------|---|---------------------------------------|-----------|
| Gourin 2015 | adäquat | unklar | nicht gegeben | unklar | unklar | adäquat |
| Motz 2018 | adäquat | unklar | nicht gegeben | unklar | unklar | adäquat |
| ITT: Intention to treat | | | | | | |

Tabelle 18: Studienlimitationen zum kritischen Endpunkt Malnutrition

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren | Verblindung | Umsetzung des ITT-Prinzips bzw. Vollständigkeit der Daten | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Sonstiges |
|-------------------------|------------------------------------|---|---------------|---|---------------------------------------|-----------|
| Gourin 2015 | adäquat | unklar | nicht gegeben | unklar | unklar | adäquat |
| Motz 2018 | adäquat | unklar | nicht gegeben | unklar | unklar | adäquat |
| ITT: Intention to treat | | | | | | |

Tabelle 19: Studienlimitationen zum wichtigen Endpunkt Trachealkanülenversorgung

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren | Verblindung | Umsetzung des ITT-Prinzips bzw. Vollständigkeit der Daten | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Sonstiges |
|-------------------------|------------------------------------|---|---------------|---|---------------------------------------|-----------|
| Gourin 2015 | adäquat | unklar | nicht gegeben | unklar | unklar | adäquat |
| Motz 2018 | adäquat | unklar | nicht gegeben | unklar | unklar | adäquat |
| ITT: Intention to treat | | | | | | |

Anhang B Diagnose- und Prozesscodes

Tabelle 20: Verwendete Diagnose- und Prozesscodes in den Publikationen Gourin 2015 und Motz 2018

| Endpunkt | ICD-9 Diagnosecodes | ICD-9 Prozesscodes | HCPCS-Codes |
|---|--|----------------------------------|---|
| Oralisierungseinschränkungen (Ernährungssonde) | V44.1, V55.1 | 43.1, 43.11, 43.19, 97.01, 97.02 | B4034-B4036, B4081-B4088, B4100, B4102-B4104, B4149-B4162, 43246, 49440, 43750, 44372, 44373, 44500, 49450, 49451, 49452, 43760, 74355, 74350 |
| Aspirationspneumonie (Pneumonie) | 480, 480.0, 480.1, 480.2, 480.3, 480.8, 480.9, 481, 482, 482.0, 482.1, 482.3, 482.30, 482.31, 482.32, 482.39, 482.40, 482.41, 482.42, 482.49, 482.8, 482.81, 482.82, 482.83, 482.84, 482.89, 482.9, 483, 483.1, 483.8, 484, 484.1, 484.3, 484.5, 484.6, 484.7, 484.8, 485, 487.0, V12.61, 507.0, 514, 518.4, 518.5, 516, 516.8, 997.31 | | |
| Schluckstörung | 787.2, 787.20, 787.21, 787.22, 787.23, 787.24, 787.29, 438.82 | | |
| Malnutrition | 260, 261, 262, 263.0, 263.1, 263.2, 263.8, 263.9, 783.0, 783.2, 783.21, 783.22, 783.7, V85.0 | | |
| Trachealkanülenversorgung | V44.0, V55.0 | 31.1, 31.2, 31.29, 97.23 | A4605, A4609, A4610, A4623, A4624, A4625, A4626, A4629, 31600, 31603, 31605, 31610, 31502 |
| ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; HCPCS: Healthcare Common Procedure Coding System | | | |

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 [51] – 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 Surgical Procedures, Operative/ |
| 5 | (surger* or surgical or resection* or laryngectom* or pharyngectom* or oropharyngectom* or hypopharyngectom* or nasopharyngectom* or glossectom* or parotidectom* or thyroidectom* or oesophagectom* or esophagectom*).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 | Cochrane database of systematic reviews.jn. |
| 12 | (search or MEDLINE or systematic review).tw. |
| 13 | meta analysis.pt. |
| 14 | or/11-13 |
| 15 | 14 not (exp animals/ not humans.sh.) |
| 16 | and/10,15 |
| 17 | 16 and (english or german or multilingual or undetermined).lg. |
| 18 | ..!/ 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 | #1 OR #2 |
| 4 | ("Surgical Procedures Operative"[mhe]) |
| 5 | ((surger* or surgical or resection* or laryngectom* or pharyngectom* or oropharyngectom* or hypopharyngectom* or nasopharyngectom* or glossectom* or parotidectom* or thyroidectom* or oesophagectom* or esophagectom*) [title] OR ((surger* or surgical or resection* or laryngectom* or pharyngectom* or oropharyngectom* or hypopharyngectom* or nasopharyngectom* or glossectom* or parotidectom* or thyroidectom* or oesophagectom* or esophagectom*) [abs]) |
| 6 | #4 OR #5 |
| 7 | ("Deglutition Disorders"[mhe]) |
| 8 | (swallow* or deglutit* or dysphag* or xerostom* or saliva* or dryness* or aspiration*) [title] OR (swallow* or deglutit* or dysphag* or xerostom* or saliva* or dryness* or aspiration*) [abs] |
| 9 | ((pharyn* or oropharyn*) AND (disturbance* or disorder* or difficult* or dysfunction* or impair* or condition* or abnormal* or damag* or injur*)) [title] OR ((pharyn* or oropharyn*) AND (disturbance* or disorder* or difficult* or dysfunction* or impair* or condition* or abnormal* or damag* or injur*)) [abs] |
| 10 | #7 OR #8 OR #9 |
| 11 | (*) FROM 2018 TO 2024 |
| 12 | #3 AND #6 AND #10 AND #11 |

Suche nach Primärstudien

RCT

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

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

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [52] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)

| # | 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 tumo?r*)).ti,ab. |
| 3 | or/1-2 |
| 4 | exp Surgical Procedures, Operative/ |
| 5 | Laser Therapy/ |
| 6 | (surgery or surgical or microsurgery).ti,ab. |
| 7 | or/4-6 |
| 8 | exp Radiotherapy/ |
| 9 | (radiotherap* or (radio* adj1 therap*) or radioimmuno* or (radio* adj1 immuno*) or immunoradio* or radiochemo* or (radio* adj1 chemo*) or chemoradi* or radiation or (radiat* adj3 therap*) or (fraction* adj3 gy) or (volumetric and arc) or IMRT or VMAT or IGRT).ti,ab. |
| 10 | or/8-9 |
| 11 | and/3,7,10 |
| 12 | randomized controlled trial.pt. |
| 13 | controlled clinical trial.pt. |
| 14 | (randomized or placebo or randomly).ab. |
| 15 | clinical trials as topic.sh. |
| 16 | trial.ti. |
| 17 | or/12-16 |
| 18 | exp animals/ not humans.sh. |
| 19 | 17 not 18 |
| 20 | and/11,19 |
| 21 | (animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/ |
| 22 | hi.fs. or case report.mp. |
| 23 | or/21-22 |
| 24 | 20 not 23 |
| 25 | 24 and (english or german or multilingual or undetermined).lg. |
| 26 | limit 25 to yr="2010 -Current" |

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 2 of 12, February 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 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 oesophag* or esophag*) NEAR/3 (carcinom* or cancer* or tumo?r*)):ti,ab |
| 3 | #1 or #2 |
| 4 | [mh "Surgical Procedures, Operative"] |
| 5 | [mh ^"Laser Therapy"] |
| 6 | (surgery or surgical or microsurgery):ti,ab |
| 7 | #4 OR #5 OR #6 |
| 8 | [mh "Radiotherapy"] |
| 9 | (radiotherap* or (radio* NEAR/1 therap*) or radioimmuno* or (radio* NEAR/1 immuno*) or immunoradio* or radiochemo* or (radio* NEAR/1 chemo*) or chemoradi* or radiation or (radiat* NEAR/3 therap*) or (fraction* NEAR/3 gy) or (volumetric and arc) or IMRT or VMAT or IGRT):ti,ab |
| 10 | #8 OR #9 |
| 11 | #3 AND #7 AND #10 |
| 12 | #11 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 |
| 13 | #12 not ((language next (af 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))) |
| 14 | #13 with Publication Year from 2010 to 2023, in Trials |

Non-RCT

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to April 14, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- 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 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 oesophag* or esophag*) adj3 (carcinom* or cancer* or tumo?r*)).ti,ab. |
| 3 | or/1-2 |
| 4 | exp Surgical Procedures, Operative/ |
| 5 | Laser Therapy/ |
| 6 | (surgery or surgical or microsurgery).ti,ab. |
| 7 | or/4-6 |
| 8 | exp Radiotherapy/ |
| 9 | (radiotherap* or (radio* adj1 therap*) or radioimmuno* or (radio* adj1 immuno*) or immunoradio* or radiochemo* or (radio* adj1 chemo*) or chemoradi* or radiation or (radiat* adj3 therap*) or (fraction* adj3 gy) or (volumetric and arc) or IMRT or VMAT or IGRT).ti,ab. |
| 10 | or/8-9 |
| 11 | exp Deglutition Disorders/ |
| 12 | (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. |
| 13 | or/11-12 |
| 14 | and/3,7,10,13 |
| 15 | exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/ |
| 16 | ((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. |
| 17 | or/15-16 |
| 18 | (animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/ |
| 19 | hi.fs. or case report.mp. |
| 20 | or/18-19 |
| 21 | 17 not 20 |
| 22 | and/14,21 |
| 23 | 22 and (english or german or multilingual or undetermined).lg. |
| 24 | limit 23 to yr="2010 -Current" |

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 4 of 12, April 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 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 oesophag* or esophag*) NEAR/3 (carcinom* or cancer* or tumo?r*)):ti,ab |
| #3 | #1 or #2 |
| #4 | [mh "Surgical Procedures, Operative"] |
| #5 | [mh ^"Laser Therapy"] |
| #6 | (surgery or surgical or microsurgery):ti,ab |
| #7 | #4 OR #5 OR #6 |
| #8 | [mh "Radiotherapy"] |
| #9 | (radiotherap* or (radio* NEAR/1 therap*) or radioimmuno* or (radio* NEAR/1 immuno*) or immunoradio* or radiochemo* or (radio* NEAR/1 chemo*) or chemoradi* or radiation or (radiat* NEAR/3 therap*) or (fraction* NEAR/3 gy) or (volumetric and arc) or IMRT or VMAT or IGRT):ti,ab |
| #10 | #8 OR #9 |
| #11 | [mh "Deglutition Disorders"] |
| #12 | (swallow* or deglutit* or dysphag* or xerostom* or saliva* or dryness* or aspiration* or ((pharyn* or oropharyn*) NEAR/3 (disturbance* or disorder* or difficult* or dysfunction* or impair* or condition* or abnormal* or damag* or injur*)):ti,ab |
| #13 | #11 OR #12 |
| #14 | #3 AND #7 AND #10 AND #13 |
| #15 | #14 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 |
| #16 | #15 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))) |
| #17 | #16 with Publication Year from 2010 to 2023, in Trials |

C.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

| Suchstrategie |
|---|
| (radiation OR chemoradiation) AND AREA[ResultsFirstSubmitDate] NOT MISSING 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 surgery OR surgical OR microsurgery |

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.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 (surgery OR surgical OR microsurgery) AND (radio* OR radiation OR chemo* OR IMRT OR VMAT) with results only |