



IQWiG-Berichte – Nr. 807

**Sonografiegesteuerte
hochfokussierte
Ultraschalltherapie beim
Leiomyom des Uterus**

2. Addendum zum Auftrag H16-02B

Addendum

Auftrag: H19-02
Version: 1.0
Stand: 23.08.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie beim Leiomyom des Uterus – 2.
Addendum zum Auftrag H16-02B

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.06.2019

Interne Auftragsnummer:

H19-02

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Yvonne Zens
- Sebastian Grümer
- Charlotte Guddat
- Inga Overesch
- Vera Weingärtner

Schlagwörter: Hochintensiv fokussierte Ultraschallablation, Leiomyom, Potenzialbewertung, Nutzenbewertung

Keywords: High-Intensity Focused Ultrasound Ablation, Leiomyoma, Assessment of Potential, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Kurzfassung	vii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden	4
3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	4
3.2 Informationsbeschaffung	6
3.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	6
3.2.2 Studienregister	6
3.2.3 Systematische Übersichten	6
3.2.4 Selektion relevanter Studien	6
3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse	6
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
4.1.1 Bibliografische Datenbanken	7
4.1.2 Studienregister	8
4.1.3 Systematische Übersichten	8
4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	8
4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der §-137h-Bewertung oder dem 1. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien	9
4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien	9
4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten Dokumente und Aktualisierungen zu bereits in der §-137h-Bewertung oder dem 1. Addendum herangezogenen laufenden Studien	13
4.5 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien	13
4.6 Zusammenfassung	13
5 Fazit	14
6 Kostenschätzung der Erprobung	15
7 Literatur	16
Anhang A – Studienlisten	19
A.1 – Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	19
A.2 – Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	19

Anhang B – Suchstrategien	20
B.1 – Bibliografische Recherche	20
B.2 – Suche in Studienregistern	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Im Rahmen der §-137h-Bewertung und dem 1. Addendum herangezogene abgeschlossene Studien	2
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
Tabelle 3: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien	8
Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente.....	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standardabweichung
SF-36	Short-Form General Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SÜ	systematische Übersicht
UFS-QoL	Uterine fibroid Symptom Quality-of-Life
USgHIFU	ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall

Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 13.06.2019 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen H16-02B und H17-01 beauftragt, die Aussagen zum Potenzial (im Sinne des § 137h Sozialgesetzbuch [SGB] V) der Methode ultraschallgesteuerter hoch-intensiv fokussierter Ultraschall (im Folgenden: sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie [USgHIFU]) zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus zu überprüfen.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für den USgHIFU zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H16-02B und im Addendum H17-01 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet oder der Nutzen bereits als hinreichend belegt angesehen werden kann gemäß § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung und im Addendum H17-01 berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Methoden

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sowie eindeutig prospektiv geplante Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen, in denen eine mögliche Strukturungleichheit der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung berücksichtigt wurde eingeschlossen, die den USgHIFU im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersuchten und nicht bereits im Rahmen der Bewertung gemäß § 137h oder dem 1. Addendum herangezogen worden waren.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, und Cochrane Database of Systematic Reviews. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 05.06.2019 statt. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister und die Sichtung von Referenzlisten. Die Selektion relevanter Studien erfolgte durch 2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander.

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschriebenen Grundsätzen.

Ergebnisse

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden 3 zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert, die den USgHIFU entweder mit offen-chirurgischer Myomektomie, laparoskopischer Myomektomie beziehungsweise wahlweise mit offen-chirurgischer, laparoskopischer oder

transvaginaler Myomektomie verglichen. Zusätzliche laufende Studien wurden nicht identifiziert. Die im Rahmen des 1. Addendums identifizierte laufende Studie wurde zwischenzeitlich abgebrochen und hierfür konnten keine Ergebnisse identifiziert werden. Die Ergebnisse der zusätzlichen abgeschlossenen Studien führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung, dass der USgHIFU bei Patientinnen mit Leiomyomen des Uterus das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist, der Nutzen aber nicht als hinreichend belegt gemäß § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V angesehen werden kann.

Fazit

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten weiteren abgeschlossenen Studien besitzt der USgHIFU bei Leiomyomen des Uterus weiterhin Potenzial. Über die bereits in der §-137h-Bewertung und die im 1. Addendum berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern. Die im Rahmen des 1. Addendums identifizierte laufende Studie wurde zwischenzeitlich abgebrochen.

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.06.2019 mit einer ergänzenden Bewertung zu den Aufträgen H16-02B und H17-01 (Bewertung gemäß § 137h der Methode sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie [USgHIFU] beim Leiomyom des Uterus) beauftragt.

Am 16.03.2017 hat der G-BA im Rahmen einer Beschlussfassung nach § 137h Abs. 1 Satz 4 Sozialgesetzbuch (SGB) V zur Bewertung einer neuen Behandlungsmethode mit einem Medizinprodukt hoher Risikoklasse festgestellt, dass der Nutzen des USgHIFU zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus noch nicht als hinreichend belegt anzusehen ist, die Methode aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet [1,2]. Dieser Beschlussfassung lag die Bewertung des IQWiG zum Auftrag H16-02B (Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie beim Leiomyom des Uterus: Bewertung gemäß § 137h SGB V) zugrunde [3], die auf den im Rahmen der Bewertung nach § 137h Abs. 1 SGB V übermittelten Informationen basierte.

Im Rahmen des 1. Addendums H17-01 [4] wurden die Aussagen zum Potenzial der gemäß § 137h SGB V bewerteten Methode USgHIFU zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus überprüft. Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten zusätzlichen abgeschlossenen Studie [5], für die allerdings keine Ergebnisse vorlagen, führte das 1. Addendum nicht zu einer Änderung hinsichtlich der Einschätzung des Potenzials der Methode. Über die bereits in der §-137h-Bewertung H16-02B berücksichtigten Studien hinaus wurde 1 zusätzliche laufende Studie [6] identifiziert, für die nicht abschließend beurteilbar war, ob und in welchem Zeitraum sie relevante Erkenntnisse zur Fragestellung liefern würde.

Gegenstand der vorliegenden Beauftragung war, die Aussagen zum Potenzial der gemäß § 137h SGB V bewerteten Methode

- USgHIFU zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus

erneut zu überprüfen.

Die im Rahmen der §-137h-Bewertung H16-02B sowie dem 1. Addendum H17-01 herangezogenen Studien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Im Rahmen der §-137h-Bewertung und dem 1. Addendum herangezogene abgeschlossene Studien

Studie	Referenzen	Studientyp
ChiCTR-TRC-10001119 ^a	[5]	RCT
Wang 2013	[7-9]	RCT
Wang 2014	[10]	prospektive, nicht randomisierte Studie

a: Für diese Studie liegt lediglich ein Studienregistereintrag vor. Dieser enthält keinen eindeutigen Eintrag bezüglich des Status der Studie. Es wird jedoch als „study execute time“ der Zeitraum vom 01.12.2010 bis 31.12.2012 angegeben. Deswegen wurde im Rahmen des 1. Addendums [4] davon ausgegangen, dass die Studie abgeschlossen ist. Für die Studie liegen keine Ergebnisse vor.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Neben den abgeschlossenen Studien wurden im Rahmen der Informationsübermittlung keine laufenden Studien genannt, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern. Im Rahmen des 1. Addendums H17-01 wurde 1 laufende RCT identifiziert [6], für die nicht abschließend beurteilbar war, ob und in welchem Zeitraum sie relevante Erkenntnisse zur Fragestellung liefern würde (vergleiche Abschnitt 4.4 im Addendum H17-01 [4]).

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war, für den USgHIFU zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus festzustellen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung H16-02B und im Addendum H17-01 herangezogenen Unterlagen weitere relevante Studien existieren. Falls dies der Fall war, war zu prüfen, ob unter deren Berücksichtigung die gegenständliche Untersuchungs- oder Behandlungsmethode weiterhin Potenzial bietet oder der Nutzen bereits als hinreichend belegt angesehen werden kann gemäß § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V. Ferner war zu prüfen, ob neben den bereits in der §-137h-Bewertung und im Addendum H17-01 berücksichtigten Studien weitere Studien laufen, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

3 Methoden

3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob zusätzliche abgeschlossene Studien oder zusätzliche Dokumente (Publikationen, Ergebnisberichte oder Studienregister-einträge) zu den bereits in der §-137h-Bewertung H16-02B und dem 1. Addendum H17-01 herangezogenen Studien identifiziert werden können, die die getroffene Einschätzung, dass die gegenständliche Methode Potenzial hat, infrage stellen beziehungsweise ihren Nutzen bereits hinreichend belegen könnten.

Entsprechend der letzten systematischen Überprüfung des Potenzials im Rahmen des 1. Addendums (H17-01) wurde nach relevanten RCTs sowie nach eindeutig prospektiv geplanten, jedoch nicht randomisierten Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen gesucht, in denen das Problem einer möglichen Strukturungleichheit der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung der Studien berücksichtigt wurde. Darüber hinaus wurde geprüft, ob zusätzliche laufende Studien der Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA [11] (RCTs) identifiziert werden, die grundsätzlich geeignet sind, in naher Zukunft relevante Erkenntnisse zum Nutzen der Methode zu liefern.

Es ergaben sich die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung:

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen mit Uterusmyomen und hinreichender Symptomatik, die medikamentös nicht oder nicht mehr ausreichend behandelbar sind
E2	Prüfintervention: USgHIFU
E3	Vergleichsintervention(en): sämtliche uteruserhaltenden, nicht medikamentösen Standardbehandlungen ^a
E4	patientenrelevante Endpunkte, insbesondere <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomschwere ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Reinterventionen ▪ unerwünschte Ereignisse ▪ Krankenhausverweildauer ▪ Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten ▪ Schmerzen, insbesondere postinterventionell ▪ Lebendgeburten
E5a	abgeschlossene Studien: RCTs, eindeutig prospektiv geplante Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen, in denen eine mögliche Strukturungleichheit der Beobachtungsgruppen adäquat in der Planung und Auswertung berücksichtigt wurde
E5b	laufende Studien: RCTs
E6	Dokument nicht bereits im Rahmen der §-137h-Bewertung oder des 1. Addendums herangezogen
E7	Vollpublikation verfügbar ^b oder laufende Studie
<p>a: Gemäß den tragenden Gründen zum Beschluss vom 16.03.2017 [2] kommen hier die Myomektomie, die Uterusarterienembolisation sowie der magnetresonanztomografiegesteuerte hochintensiv fokussierte Ultraschall infrage; für letzteren hat der G-BA allerdings ausweislich des Beschlusses vom 15.12.2016 [12,13] festgestellt, dass der Nutzen nicht belegt ist.</p> <p>b: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht [14] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [15] oder TREND-Statements [16] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs; USgHIFU: ultraschallgesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall</p>	

3.2 Informationsbeschaffung

3.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche wurde in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Studien sowie mittels Suche in der Datenbank Cochrane Database of Systematic Reviews

3.2.2 Studienregister

Die folgenden Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

3.2.3 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Studien gesichtet.

3.2.4 Selektion relevanter Studien

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst. Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Auch die Informationen aus Studienregistern wurden von 2 Personen unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet.

3.3 Informationsbewertung, Informationssynthese und -analyse

Die Informationsbewertung sowie Informationssynthese und -analyse orientierten sich an den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [17] beschriebenen Grundsätzen.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang B.1. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 05.06.2019 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang A.

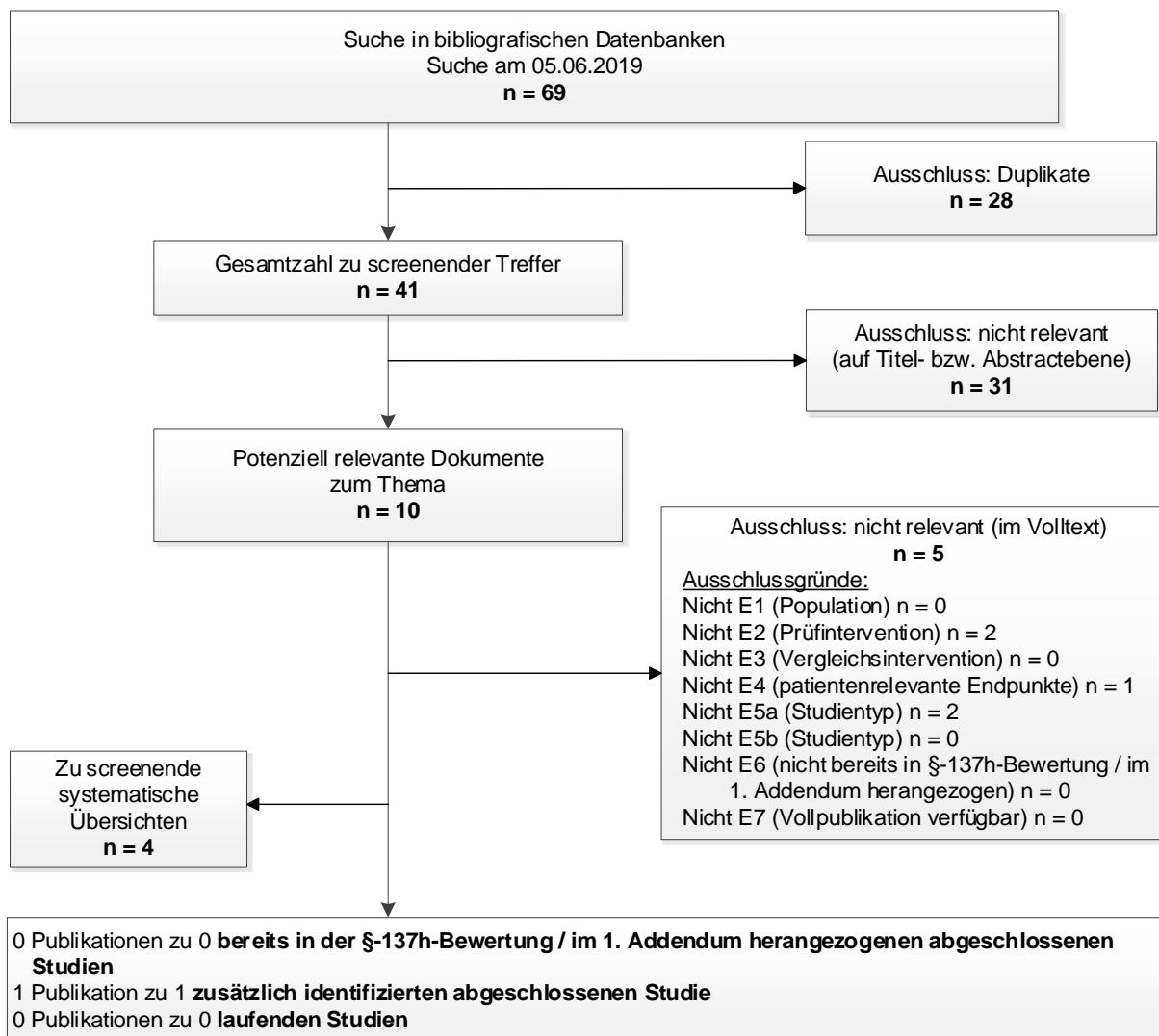


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

4.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden keine zusätzlichen relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt B.2. In Erwartung des Auftrags fand die Suche am 06.06.2019 statt.

4.1.3 Systematische Übersichten

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet. Es wurden folgende relevante Studien identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten:

Tabelle 3: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien

Studie	Verfügbare Dokumente
Qin 2012	Vollpublikation ^a [18]
Wu 2014	Vollpublikation ^a [19]

a: chinesischsprachige Vollpublikation mit englischsprachigem Abstract

4.1.4 Übersicht der Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die durch die Informationsbeschaffung im Rahmen des Addendums zusätzlich identifizierten Studien sind in Tabelle 4 dargestellt. Insgesamt wurden 3 Studien (3 Dokumente) herangezogen. Bei 1 Dokument [18] konnte nicht abschließend geklärt werden, ob es sich um ein zusätzliches Dokument zu der bereits in H16-02B herangezogenen Studie Wang 2013 handelt oder um eine davon unabhängige Studie. Im chinesischsprachigen Volltext Qin 2012 findet sich der Hinweis auf einen Studienregistereintrag [9], der in der Bewertung H16-02B der Studie Wang 2013 zugeordnet wurde. Da jedoch die Anzahl der Patientinnen jeweils nicht übereinstimmen und auch die systematische Übersicht (SÜ) Ji 2017 [20] diese Studien jeweils als eigenständige Studien dokumentiert, wurde auch im Rahmen dieser Bewertung davon ausgegangen, dass es sich um unterschiedliche Studien handelt. Somit wird die Studie Qin 2012 nachfolgend als zusätzliche relevante Studie eingeordnet. Eine inhaltliche Beschreibung der zusätzlich identifizierten Studien folgt in Abschnitt 4.3. Weiterhin wurde der Studienregistereintrag zu 1 bereits im 1. Addendum identifizierten laufenden Studie aktualisiert (siehe dazu Abschnitt 4.4).

Tabelle 4: Zusätzlich identifizierte Studien beziehungsweise Dokumente

Studie	Dokumente	Studientyp
Dokumente zu bereits in der §-137h-Bewertung / dem 1. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien		
–		
Zusätzlich identifizierte abgeschlossene Studien		
Chen 2017	Vollpublikation [21]	prospektive, nicht randomisierte kontrollierte Studie ^a
Qin 2012	Vollpublikation ^b [18]	RCT
Wu 2014	Vollpublikation ^b [19]	RCT
Zusätzlich identifizierte laufende Studien		
–		
a: Konkretisierung siehe E5a in Tabelle 2 b: chinesischsprachige Vollpublikation mit englischsprachigem Abstract RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

4.2 Darstellung zusätzlicher Dokumente zu bereits in der §-137h-Bewertung oder dem 1. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien

Es wurden keine zusätzlichen Dokumente zu bereits in der §-137h-Bewertung oder dem 1. Addendum herangezogenen abgeschlossenen Studien identifiziert.

4.3 Darstellung der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien

Anhand der englischsprachigen SÜ Ji 2017 [20] wurden mit Qin 2012 [18] und Wu 2014 [19] 2 zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert, zu denen jeweils eine chinesischsprachige Vollpublikation mit englischsprachigem Abstract vorlag. Aus Zeitgründen erfolgte keine Übersetzung der 2 Publikationen. Die Angaben zu den Studien stammen daher primär aus den englischsprachigen Abstracts und der SÜ Ji 2017 [20]. Darüber hinaus wurde über die bibliografische Recherche 1 zusätzliche abgeschlossene Studie identifiziert: Chen 2017 [21].

Die zusätzlich identifizierten relevanten abgeschlossenen Studien werden im Folgenden dargestellt.

Studiendesign und Studienpopulationen

Die Studie **Qin 2012** [18] wurde von 09/2010 bis 12/2011 an 1 Studienzentrum in China durchgeführt. In diesem Zeitraum wurden 253 Patientinnen mit diagnostiziertem Uterusmyom für eine chirurgische Behandlung vorgesehen. 188 Patientinnen entsprachen den nicht näher spezifizierten Einschlusskriterien der Studie und wurden mittels Blockrandomisierung auf die 2 Behandlungsarme USgHIFU (N = 93) oder offen-chirurgische Myomektomie (N = 95) verteilt.

Die in China durchgeführte Studie **Wu 2014** [19] wird in der SÜ Ji 2017 [20] als RCT klassifiziert. Weitere Angaben zu Aspekten des Studiendesigns finden sich in der SÜ oder dem englischsprachigen Abstract der Studie nicht. In die Studie wurden 100 Patientinnen mit Uterusmyomen eingeschlossen, die entweder mit HIFU (N = 45) oder mit laparoskopischer

Myomektomie (N = 55) behandelt wurden. Hinsichtlich des HIFU dokumentiert Ji 2017, dass die Behandlung sowohl ultraschall- als auch magnetresonanztomografiegesteuert erfolgen konnte. Weder die SÜ noch der englischsprachige Abstract beinhalten Informationen dazu, wie hoch der Anteil der mit USgHIFU behandelten Patientinnen war oder ob entsprechende Subgruppenanalysen durchgeführt wurden. In dem chinesischsprachigen Volltext findet sich die Information, dass das Gerät „JC-200“ verwendet wurde, sodass auf den Einsatz des USgHIFU geschlossen werden kann. Es konnte nicht abschließend geklärt werden, in welchem Ausmaß die Ergebnisse auf den USgHIFU zurückzuführen sind.

In den englischsprachigen Abstracts der beiden Studien Qin 2012 [18] und Wu 2014 [19] finden sich jeweils keine detaillierten Angaben zur Charakterisierung der Population. Lediglich die Zielsetzung der SÜ, anhand der diese Studien identifiziert wurden, lässt darauf schließen, dass es sich um Patientinnen mit symptomatischen Uterusmyomen handelt. Es konnte nicht abschließend geklärt werden, ob in den beiden Studien Patientinnen mit Uterusmyomen und hinreichender Symptomatik, die medikamentös nicht oder nicht mehr ausreichend behandelbar sind, untersucht wurden.

Chen 2017 [21] berichtet die Ergebnisse einer multizentrischen (20 Zentren) prospektiv vergleichenden Kohortenstudie aus China, in die insgesamt 2411 Patientinnen in der Zeit von 03/2011 bis 12/2013 eingeschlossen wurden. Die Zuordnung der Patientinnen zu den Behandlungsgruppen USgHIFU oder chirurgische Resektion erfolgte – nach schriftlicher Information über jeweilige mögliche Risiken und Vorteile – nach Präferenz der Patientinnen. In die Studie eingeschlossen wurden Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung, bei denen maximal 3 symptomatische Uterusmyome durch bildgebende Verfahren bestätigt wurden, die einen Durchmesser von mindestens 2 cm und höchstens 10 cm aufwiesen. Ausschlusskriterien waren u. a. eine uterine Adenomyose, eine vorausgegangene Myomektomie sowie eine bestehende Schwangerschaft. Die Publikation beinhaltet keine Angaben dazu, ob es sich um Patientinnen mit medikamentös nicht oder nicht mehr ausreichend behandelbaren Uterusmyomen handelte. Patientinnen der Interventionsgruppe (N = 1353) erhielten eine 1-malige Behandlung mit USgHIFU unter intravenös verabreichter Sedierung. Die Behandlung erfolgte ambulant oder, in Abhängigkeit der Versicherung, mit 1 Übernachtung im Krankenhaus. Patientinnen der Vergleichsgruppe erhielten entweder eine Myomektomie (N = 586) oder eine Hysterektomie (N = 472), die jeweils nach Ermessen der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt offen-chirurgisch, laparoskopisch oder transvaginal durchgeführt werden konnten. Für die Patientinnen der Vergleichsgruppe war jeweils ein stationärer Aufenthalt von bis zu 11 Tagen möglich. Da eine Hysterektomie nicht einer uteruserhaltenden Intervention entspricht, wird dieser Behandlungsarm nicht für die Bewertung herangezogen und im Folgenden auch nicht weiter dargestellt. Die Myomektomie erfolgte bei 233 der 586 Patientinnen offen-chirurgisch (40 %), bei 284 Patientinnen laparoskopisch (48 %) und bei 69 Patientinnen transvaginal (12 %). Nachbeobachtungen waren für alle Patientinnen nach 6 und 12 Monaten geplant.

Neben der Unklarheit hinsichtlich der Prüfintervention für die Studie Wu 2014 und für alle 3 Studien bestehenden Unklarheit hinsichtlich der untersuchten Patientinnen ist auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser 3 Studien auf den deutschen Kontext fraglich, da hinsichtlich der Begleittherapie oder der allgemeinen Versorgungssituation Unterschiede bestehen können.

Einschätzung der Ergebnissicherheit

Für die Studie Wu 2014 liegen neben der Einordnung als RCT in Ji 2017 weder in der SÜ noch im englischsprachigen Abstract weiterführende Informationen zum Studiendesign vor. Abgesehen von der Information über den Einsatz einer Blockrandomisierung trifft dies auch für die Studie Qin 2012 zu. Es liegt lediglich die Information vor, dass sowohl Qin 2012 als auch Wu 2014 das Einschlusskriterium von mindestens 4 Punkten auf der Newcastle-Ottawa-Skala erfüllten und von den Verfassern der SÜ jeweils ohne Erläuterungen mit 6 Punkten auf dieser Skala bewertet wurden.

Die Studien **Qin 2012** und **Wu 2014** werden somit zwar als RCT eingeordnet und entsprechen damit der Evidenzstufe Ib gemäß Verfahrensordnung des G-BA [11]. Unter anderem mangels detaillierter Angaben zum Studiendesign, der Population und im Fall von Wu 2014 auch der Intervention wird die Ergebnissicherheit jeweils als maximal mäßig eingestuft.

Bei **Chen 2017** handelt es sich um eine prospektiv vergleichende Kohortenstudie. Sie ist damit der Evidenzstufe IIb gemäß Verfahrensordnung des G-BA [11] zuzuordnen. Aus dem Methodenteil ist ersichtlich, dass eine Methodik zur Berücksichtigung einer möglichen Strukturungleichheit der Behandlungsgruppen zu Studienbeginn eingesetzt wurde; diese wurde als adäquat bewertet. Die Ergebnissicherheit wird als gering eingestuft.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Während im Abstract der Studie **Qin 2012** [18] für den Endpunkt postoperativer Schmerz kein statistisch signifikanter Unterschied beschrieben wird, wird für Komplikationen der Therapie, unerwünschte Ereignisse und Genesungszeit jeweils ein Vorteil des USgHIFU im Vergleich zur Myomektomie genannt. Der SÜ Ji 2017 [20] können konkrete Effekte entnommen werden. Hier zeigte sich für den Endpunkt Schmerz / Unwohlsein kein statistisch signifikanter Unterschied (Odds Ratio [OR] 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI]: 0,60 [0,34; 1,07]). Für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse mit Manifestation im Genitalbereich (OR [95 %-KI]: 0,28 [0,13; 0,58]), unerwünschte Ereignisse mit Manifestation im Magen-Darm-Trakt (OR [95 %-KI]: 0,03 [0,00; 0,51]) und Fieber (OR [95 %-KI]: 0,12 [0,03; 0,53]) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des USgHIFU.

In der Studie **Wu 2014** zeigten sich laut Abstract [19] bei den Endpunkten Krankenhausverweildauer und Komplikationen jeweils Vorteile zugunsten des HIFU. Weiterhin beinhaltet der Abstract die Aussage, dass sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich „clinical comparison of the treatment effect“ ergab. Ob sich diese Aussage auf die Ergebnisse zu den beiden genannten Endpunkten bezieht oder ob es sich hierbei um einen eigenständigen

Endpunkt handelte, wie dieser Endpunkt operationalisiert wurde und, ob dieser Endpunkt somit patientenrelevant ist, konnte im Rahmen dieser Bewertung nicht geklärt werden. Der SÜ Ji 2017 können für die Studie Wu 2014 keine Daten zu patientenrelevanten Endpunkten entnommen werden.

In der Studie **Chen 2017** [21] wurden als patientenrelevante Endpunkte u. a. erfasst Symptomschwere (gemessen mit dem Uterine-fibroid-Symptom-Quality-of-Life[UFS-QoL]-Fragebogen, Skala 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine höhere Symptomschwere), unerwünschte Ereignisse, Krankenhausverweildauer, Reinterventionen, Zeit bis zur Rückkehr zu normalen Aktivitäten und gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit dem Short-Form General Health Survey [SF-36], Skala 0 bis 100; höhere Werte bedeuten eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität). Datenerhebungen wurden für unterschiedliche Beobachtungszeitpunkte berichtet. Für Symptomschwere und gesundheitsbezogene Lebensqualität war eine Erhebung zu Studienbeginn sowie 6 und 12 Monate nach Behandlung vorgesehen. Da eine adjustierte Auswertung lediglich für die Endpunkte Symptomschwere und gesundheitsbezogene Lebensqualität vorgesehen und berichtet wurde, werden die Ergebnisse zu den weiteren oben genannten patientenrelevanten Endpunkten aufgrund einer fehlenden Adjustierung nicht herangezogen. Für den Endpunkt Symptomschwere zeigte sich unter Anwendung des UFS-QoL-Fragebogens sowohl für den Beobachtungszeitpunkt 6 Monate ($p = 0,034$) als auch für den Beobachtungszeitpunkt 12 Monate ($p = 0,001$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des USgHIFU. Zum Beobachtungszeitpunkt 6 Monate ergab sich gegenüber dem Studienbeginn im USgHIFU-Arm eine mittlere Veränderung von $-9,84$ (Standardabweichung [SD] 13,37) und im Kontrollarm von $-8,23$ (SD 13,10). Zum Beobachtungszeitpunkt 12 Monate betragen die entsprechenden Werte im USgHIFU-Arm $-12,17$ (SD 9,71) und im Kontrollarm $-9,71$ (SD 13,69). Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich hinsichtlich des Gesamtscore des SF-36 sowohl für den Beobachtungszeitpunkt 6 Monate ($p = 0,001$) als auch für den Beobachtungszeitpunkt 12 Monate ($p = 0,002$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des USgHIFU. Zum Beobachtungszeitpunkt 6 Monate ergab sich gegenüber dem Studienbeginn im USgHIFU-Arm eine mittlere Veränderung von $9,61$ (SD 14,01) und im Kontrollarm von $7,42$ (SD 12,83). Zum Beobachtungszeitpunkt 12 Monate betragen die entsprechenden Werte im USgHIFU-Arm $12,89$ (SD 16,16) und im Kontrollarm $10,50$ (SD 15,33).

Angesichts der Ergebnisse der zusätzlich identifizierten abgeschlossenen Studien ändert sich die Einschätzung nicht, dass die Methode USgHIFU bei Leiomyomen des Uterus das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist. Der Nutzen der Methode kann jedoch aufgrund der maximal mäßigen (Qin 2012 und Wu 2014) bzw. geringen Ergebnissicherheit (Chen 2017) der Studien sowie der jeweils fraglichen Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext nicht als hinreichend belegt gemäß § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V angesehen werden.

4.4 Darstellung der zusätzlich identifizierten Dokumente und Aktualisierungen zu bereits in der §-137h-Bewertung oder dem 1. Addendum herangezogenen laufenden Studien

Es wurden keine zusätzlichen Dokumente zu bereits in der §-137h-Bewertung oder dem 1. Addendum herangezogenen laufenden Studien identifiziert. Der Studienregistereintrag von 1 Studie wurde aktualisiert und die Änderungen sind im Folgenden dargestellt.

Der Studienregistereintrag zu der im Rahmen des 1. Addendums identifizierten laufenden RCT (NCT01834703) [6] (vergleiche Abschnitt 4.4 im Addendum H17-01 [4]) wurde im August 2017 aktualisiert: die Studie wurde nach Einschluss von 85 anstelle der ursprünglich geplanten 200 Patientinnen im Dezember 2015 abgebrochen. Ein Ergebnisbericht ist im Studienregister nicht vorhanden, und es wurde im Rahmen der bibliografischen Recherche auch keine Publikation zu dieser Studie identifiziert.

4.5 Darstellung der zusätzlich identifizierten laufenden Studien

Es wurden keine zusätzlichen laufenden Studien identifiziert.

4.6 Zusammenfassung

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden 3 zusätzliche abgeschlossene Studien identifiziert, die den USgHIFU entweder mit offen-chirurgischer Myomektomie, laparoskopischer Myomektomie beziehungsweise wahlweise mit offen-chirurgischer, laparoskopischer oder transvaginaler Myomektomie verglichen. Zusätzliche laufende Studien wurden nicht identifiziert. Die im Rahmen des 1. Addendums identifizierte laufende Studie wurde zwischenzeitlich abgebrochen und hierfür konnten keine Ergebnisse identifiziert werden. Die Ergebnisse der zusätzlichen abgeschlossenen Studien führten nicht zu einer Änderung der Einschätzung, dass der USgHIFU bei Patientinnen mit Leiomyomen des Uterus das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist, der Nutzen aber nicht als hinreichend belegt gemäß § 137h Abs. 1 Satz 4 SGB V angesehen werden kann.

5 Fazit

Nach systematischer Überprüfung und unter Berücksichtigung der dabei identifizierten weiteren abgeschlossenen Studien besitzt der USgHIFU bei Leiomyomen des Uterus weiterhin Potenzial. Über die bereits in der §-137h-Bewertung und die im 1. Addendum berücksichtigten Studien hinaus wurden keine weiteren abgeschlossenen oder laufenden Studien gefunden, die grundsätzlich geeignet wären, in naher Zukunft den Nachweis eines Nutzens zu liefern. Die im Rahmen des 1. Addendums identifizierte laufende Studie wurde zwischenzeitlich abgebrochen.

6 Kostenschätzung der Erprobung

Die Grundlage zur Kostenschätzung wurde seit der Konzipierung der Erprobungsstudie im Rahmen der §-137h-Bewertung H16-02B aktualisiert. Im Folgenden wird daher die Kostenschätzung der skizzierten Erprobungsstudie (vgl. Abschnitt 4.2 in der 137h-Bewertung H16-02B [3]) entsprechend aktualisiert.

Für Studien mit mittelgroßer Fallzahl (hier ca. 400 einzuschließende Patientinnen) und normalem Aufwand lässt sich ein studienspezifischer Aufwand in Höhe von etwa 5500 € je Teilnehmerin beziffern. Auf der Basis dieser Annahmen lassen sich geschätzte Studienkosten von 2,2 Millionen € berechnen.

Die Zahlen zur Kostenschätzung haben orientierenden Charakter und sind nicht als Grundlage für vertragliche Kostenvereinbarungen geeignet.

7 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus [online]. 16.03.2017 [Zugriff: 27.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2881/2017-03-16_137h_BVh-16-002_USgHIFU-Leiomyomen-Uterus.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Bewertung nach § 137h SGB V: Ultraschallgesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall zur Behandlung von Leiomyomen des Uterus [online]. 16.03.2017 [Zugriff: 27.03.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4258/2017-03-16_137h_BVh-16-002_USgHIFU-Leiomyomen-Uterus_TrG.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie beim Leiomyom des Uterus: Bewertung gemäß § 137h SGB V; Auftrag H16-02B [online]. 30.01.2017 [Zugriff: 27.03.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 486). URL: https://www.iqwig.de/download/H16-02B_USgHIFU-bei-Uterusmyomen_Bewertung-137h-SGB-V.pdf.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sonografiegesteuerte hochfokussierte Ultraschalltherapie beim Leiomyom des Uterus: Addendum zum Auftrag H16-02B; Auftrag H17-01 [online]. 15.05.2017 [Zugriff: 25.07.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 510). URL: https://www.iqwig.de/download/H17-01_USgHIFU-bei-Uterusmyomen_Addendum-zum-Auftrag-H16-02B_V1-0.pdf.
5. Chinese PLA General Hospital. Synthetical comparative study of microwave ablation, high intensity focused ultrasound and surgery in the treatment of benign lesions in myometrium [online]. In: Chinese Clinical Trial Registry. 04.07.2015 [Zugriff: 31.03.2017]. URL: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=8420>.
6. Chinese University of Hong Kong. Uterine artery embolization(UAE) versus high-intensity-focused-ultrasound(HIFU) for treatment of uterine fibroids: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.08.2017 [Zugriff: 16.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834703>.
7. Wang X, Qin J, Wang L, Chen J, Chen W, Tang L. Effect of high-intensity focused ultrasound on sexual function in the treatment of uterine fibroids: comparison to conventional myomectomy. Arch Gynecol Obstet 2013; 288(4): 851-858.
8. Wang X, Qin J, Chen J, Wang L, Chen W, Tang L. The effect of high-intensity focused ultrasound treatment on immune function in patients with uterine fibroids. Int J Hyperthermia 2013; 29(3): 225-233.

9. Chongqing Medical University. High intensity focused ultrasound ablation virus myomectomy to treat uterine fibroids: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.11.2010 [Zugriff: 27.12.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01239641>.
10. Wang F, Tang L, Wang L, Wang X, Chen J, Liu X et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound vs laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. J Minim Invasive Gynecol 2014; 21(2): 279-284.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms [online]. 15.12.2016 [Zugriff: 08.05.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2810/2016-12-15_Erp-RL_MRgFUS-TUF_BAnz.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zur Erprobung der Magnetresonanztomographie-gesteuerten hochfokussierten Ultraschalltherapie zur Behandlung des Uterusmyoms [online]. 15.12.2016 [Zugriff: 08.05.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4112/2016-12-15_Erp-RL_MRgFUS-TUF_TrG.pdf.
14. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
15. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.
16. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. 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.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
18. Qin J. Safety of trauma and local tumor effect after high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroid [Chinesisch]. Chong-Qing Med Univ 2012; 11(2): 10-16.
19. Wu L, Wang H. Clinical study of the treatment of uterine fibroids by focused ultrasound and the laparoscopic surgery [Chinesisch]. World Latest Medicine Information 2014; 14(4): 27-28.

20. Ji Y, Hu K, Zhang Y, Gu L, Zhu J, Zhu L et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for uterine fibroids: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 296(6): 1181-1188.
21. Chen J, Li Y, Wang Z, McCulloch P, Hu L, Chen W et al. Evaluation of high-intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids: an IDEAL prospective exploration study. *BJOG* 2018; 125(3): 354-364.
22. Wong SSL, 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.
23. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 09.01.2018]. URL: http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

Anhang A – Studienlisten

A.1 – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Hartmann KE, Fannesbeck C, Surawicz T, Krishnaswami S, Andrews JC, Wilson JE et al. Management of uterine fibroids: AHRQ publication no. 17(18)-EHC028-EF [online]. 12.2017 [Zugriff: 28.06.2019]. (AHRQ Comparative Effectiveness Review; Band 195). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537742/pdf/Bookshelf_NBK537742.pdf.
2. Ji Y, Hu K, Zhang Y, Gu L, Zhu J, Zhu L et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for uterine fibroids: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2017; 296(6): 1181-1188.
3. Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, Van den Haak L, Dekkers OM, Jansen FW. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2018; 109(4): 698-707.e1.
4. Wu P, Chen W, Hu W, Chen L, Huang X. Clinical complications of high-intensity focused ultrasound for uterine fibroids: a metaanalysis of single rate [Chinesisch]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2017; 17(3): 312-319.

A.2 – Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E2 – Prüfintervention

1. Havryliuk Y, Setton R, Carlow JJ, Shaktman BD. Symptomatic fibroid management: systematic review of the literature. JSLS 2017; 21(3): e2017.00041.
2. Ierardi AM, Savasi V, Angileri SA, Petrillo M, Sbaraini S, Pinto A et al. Percutaneous high frequency microwave ablation of uterine fibroids: systematic review. Biomed Res Int 2018; 2018: 2360107.

Nicht E4 – Patientenrelevante Endpunkte

1. Taheri M, Galo L, Potts C, Sakhel K, Quinn SD. Nonresective treatments for uterine fibroids: a systematic review of uterine and fibroid volume reductions. Int J Hyperthermia 2019; 36(1): 295-301.

Nicht E5a – Studientyp

1. Liu Y, Ran W, Shen Y, Feng W, Yi J. High-intensity focused ultrasound and laparoscopic myomectomy in the treatment of uterine fibroids: a comparative study. BJOG 2017; 124 (Suppl 3): 36-39.
2. Wang Y, Wang ZB, Xu YH. Efficacy, efficiency, and safety of magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound for ablation of uterine fibroids: comparison with ultrasound-guided method. Korean J Radiol 2018; 19(4): 724-732.

Anhang B – Suchstrategien

B.1 – Bibliografische Recherche

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to May Week 4 2019
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update June 04, 2019
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to June 04, 2019
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print June 03, 2019

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [22] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [23] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Uterine Neoplasms/
2	exp Leiomyoma/
3	(uterine* adj1 (fibroid* or myoma*)).ti,ab.
4	leiomyoma*.ti,ab.
5	or/1-4
6	High-Intensity Focused Ultrasound Ablation/
7	Ultrasonic Therapy/
8	(focus* adj3 ultrasound*).ti,ab.
9	(hifu* or usghifu*).ab,ti.
10	or/6-9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
14	drug therapy.fs.
15	or/11-14
16	exp animals/ not humans.sh.
17	15 not 16
18	cochrane database of systematic reviews.jn.
19	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
20	meta analysis.pt.

#	Searches
21	or/18-20
22	5 and 10 and (17 or 21)
23	22 not (comment or editorial).pt.
24	23 and 20170201:3000.(dt).

2. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (uterine* [TIAB] AND (fibroid* [TIAB] OR myoma* [TIAB]))
#2	Search leiomyoma*[TIAB]
#3	Search (#1 OR #2)
#4	Search (focus* [TIAB] AND ultrasound* [TIAB])
#5	Search (hifu* [TIAB] OR usghifu* [TIAB])
#6	Search (#4 OR #5)
#7	Search (clinical trial*[TIAB] or random*[TIAB] or placebo[TIAB] or trial[TI])
#8	Search (search[TIAB] or meta analysis[TIAB] or MEDLINE[TIAB] or systematic review[TIAB])
#9	Search (#7 OR #8)
#10	Search (#3 AND #6 AND #9)
#11	Search (#10 not medline [SB])

3. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2019 June 04

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [22] – High specificity strategy
- RCT: Wong [22] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Uterus myoma/
2	Leiomyoma/
3	(uterine* adj1 (fibroid* or myoma*)).ti,ab.
4	leiomyoma*.ti,ab.
5	or/1-4
6	High intensity focused ultrasound/
7	ultrasound therapy/
8	(focus* adj3 ultrasound*).ti,ab.
9	(hifu* or usghifu*).ab,ti.
10	or/6-9
11	(random* or double-blind*).tw.
12	placebo*.mp.
13	or/11-12
14	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
15	5 and 10 and (13 or 14)
16	15 not medline.cr.
17	16 not (exp animal/ not exp humans/)
18	17 not (Conference Abstract or Conference Review).pt.
19	18 not Editorial.pt.
20	19 and 20170201:3000.(dc).

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 6 of 12, June 2019
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 6 of 12, June 2019

ID	Search
#1	[mh "Uterine Neoplasms"]
#2	[mh Leiomyoma]
#3	uterine* near/1 (fibroid* or myoma*)
#4	leiomyoma*
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	[mh ^"High-Intensity Focused Ultrasound Ablation"]
#7	[mh ^"Ultrasonic Therapy"]
#8	focus* near/3 ultrasound*

ID	Search
#9	hifu* or usghifu*
#10	#6 or #7 or #8 or #9
#11	#5 and #10 with Cochrane Library publication date from Feb 2017 to present, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols
#12	#5 and #10 with Cochrane Library publication date from Feb 2017 to present, in Trials

B.2 – Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie

((focus AND ultrasound) OR hifu OR usghifu) AND leiomyoma

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie

focus AND ultrasound OR focused AND ultrasound OR HIFU OR USGHIFU
