

# Behandlung mittels Hochfrequenzenergie bei primär organischer erektiler Dysfunktion



## BERICHTSPLAN

Projekt: N24-03

Version: 1.0

Stand: 17.01.2025

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Behandlung mittels Hochfrequenzenergie bei primär organischer erektiler Dysfunktion

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

17.10.2024

## **Interne Projektnummer**

N24-03

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

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

### **Schlagwörter**

Radiofrequenzbehandlung, Erektile Dysfunktion, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

### **Keywords**

Radiofrequency Therapy, Erectile Dysfunction, Benefit Assessment, Systematic Review

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>5</b>
<b>4 Methoden .....</b>	<b>6</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....</b>	<b>6</b>
4.1.1 Population .....	6
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention .....	6
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte .....	6
4.1.4 Studientypen .....	6
4.1.5 Studiendauer .....	7
4.1.6 Publikationssprache .....	7
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	7
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	7
<b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>8</b>
4.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien.....	8
4.2.2 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene .....	9
4.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung.....	9
<b>4.3 Informationsbewertung und -synthese .....</b>	<b>10</b>
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	10
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	10
4.3.3 Metaanalysen .....	11
4.3.4 Sensitivitätsanalysen .....	12
4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	12
4.3.6 Aussagen zur Beleglage .....	13
<b>5 Literatur .....</b>	<b>15</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	7
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	14

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
EAU	European Association of Urology
ED	erektiler Dysfunktion
EHS	Erection Hardness Score (Erektionshärte-Score)
ESWT	extrakorporale Stoßwellentherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
IIEF	International Index of Erectile Function (Internationaler Index der erektilen Funktion)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PDE-5	Phosphodiesterase-5
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Die erektile Dysfunktion (ED) ist eine sexuelle Funktionsstörung. ED bezeichnet die fortwährende Unfähigkeit, eine zur sexuellen Befriedigung ausreichende Erektion des Penis zu erreichen und aufrechtzuerhalten [1-3]. In Abhängigkeit von der Ursache wird die ED in primär organisch oder primär psychisch bedingte ED klassifiziert [1], wobei erstere weit häufiger vorkommt [4,5] und Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung ist. Als häufigster zugrunde liegender organisch bedingter Pathomechanismus werden vaskuläre Ursachen angenommen, welche insbesondere mit kardiometabolischen Erkrankungen (z. B. Bluthochdruck oder Diabetes mellitus) oder Lebensstilfaktoren (z. B. Rauchen) assoziiert sind [2,4]. Weitere Ursachen betreffen u. a. neurologische, anatomische oder endokrine Faktoren [1]. Des Weiteren kann eine ED als Nebenwirkung einer Medikamenteneinnahme wie z. B. Antihypertensiva, Antidepressiva oder Antiandrogenen und als Folge von Substanzabusus auftreten. Als häufige Nebenwirkung kann eine ED außerdem nach invasiven Eingriffen im kleinen Becken wie Operationen der Prostata oder des Enddarms auftreten [1].

Der Schweregrad einer ED kann auf Basis von Fragebögen bestimmt werden, die durch die Betroffenen selbst ausgefüllt werden [2]. Die European Association of Urology (EAU) empfiehlt hierzu den Internationalen Index der erektilen Funktion (IIEF) und den Erection Hardness Score (EHS) [1]. Anhand des IIEF, Domäne „Erektile Funktion“, wird eine ED in folgende 4 Kategorien klassifiziert: keine, leichte, mittelschwere oder schwere ED [2,6]. Der Erection Hardness Score (EHS) unterteilt die Erektionsfähigkeit in 5 Kategorien von 0 = „Penis vergrößert sich nicht“ bis hin zu 4 = „Penis vollkommen hart und vollständig erigiert“ [2,7].

ED ist eine häufige Erkrankung [1]. Aufgrund von Differenzen zwischen den Studien, z. B. in Bezug auf Methodik, befragte Altersgruppen sowie sozioökonomischen und kulturellen Status der Populationen variieren die Schätzungen zur Prävalenz stark [1]: Die Massachusetts-Male-Aging-Studie beispielsweise ergab bei Männern im Alter von 40 bis 70 Jahren eine Prävalenz von 52,0 % über alle Schweregrade hinweg in der Region Boston, USA, im Erhebungszeitraum 1987 bis 1989 [8]. Eine Kölner Studie aus dem Jahr 2000 mit 30- bis 80-jährigen Männern ergab eine Prävalenz von 19,2 % [9]. Beide Studien zeigten einen deutlichen Altersgradienten mit zunehmender Prävalenz mit steigendem Alter.

ED kann die Lebensqualität von Betroffenen erheblich beeinträchtigen [4]. Viele Personen mit ED haben depressive Symptome und Ängste in Bezug auf die sexuelle Leistungsfähigkeit und meiden intime Kontakte [4]. Aufgrund des mit Scham behafteten Themas suchen Männer außerdem oft keine oder erst spät professionelle Hilfe auf [4,10].

Da eine ED häufig mit weiteren, insbesondere kardiometabolischen Erkrankungen assoziiert ist, wird eine detaillierte Anamnese empfohlen [1]. Ergibt die Abklärung, dass die ED ursächlich auf eine spezifische Erkrankung zurückzuführen ist, sollte die Behandlung zunächst auf die

Ursache und erst im zweiten Schritt das Symptom ED abzielen [1]. Vor oder parallel zu einer Behandlung sollen Betroffene außerdem motiviert werden, mit einer ED potenziell assoziierte Risikofaktoren einschließlich Lebensstilfaktoren positiv zu verändern (z. B. körperliche Aktivität, Rauchen, Gewichtsabnahme) [1,2]. Diesbezüglich wird in Deutschland von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) eine digitale Gesundheitsanwendung erstattet (Kranus Edera [11]). Der 12-wöchige Kurs umfasst u. a. Beckenbodentraining, kardiovaskuläres Ausdauertraining, Achtsamkeitsübungen und Wissensvermittlung zur ED, zur Ernährung und zu vorbeugenden Maßnahmen.

Zusätzlich zu einer Behandlung der für die ED ursächlichen Grunderkrankung stehen symptomatische Therapieansätze zur Verfügung [1]. Hierbei stehen medikamentöse Therapien im Vordergrund. Als Erstlinientherapie werden oral einzunehmende Phosphodiesterase-(PDE)-5-Inhibitoren empfohlen. Alternativ oder als Zweitlinientherapie empfiehlt die EAU intrakavernöse (Selbst-)Injektionen in den Schwellkörper (z. B. von Alprostadil). Eine intraurethrale, d. h. über die Harnröhre, oder topische, d. h. äußerliche, Anwendung von Alprostadil wird mit schwächerem Empfehlungsgrad als weitere alternative Erstlinientherapie von der EAU genannt [1]. Sämtliche medikamentöse Therapien sind verschreibungspflichtig, jedoch von der Erstattung durch die GKV in Deutschland ausgeschlossen [12].

Zudem stehen als eher nachrangige Therapieoptionen verschiedene lokal anzuwendende nicht medikamentöse Verfahren zur Verfügung. Die EAU-Leitlinie nennt z. B. Vakuumerektionsgeräte als Hilfsmittel. Des Weiteren führt sie als möglicherweise kausale Behandlungsoption die niedrigerenergetische extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) zur Behandlung der milden vaskulär bedingten ED an [1]. Die Evidenz zu beiden Verfahren ist jedoch schwach. Weitere neben der niedrigerenergetischen ESWT als potenziell regenerativ einzuordnende Verfahren (z. B. Plasmatherapie, Stammzelltherapie, Botulinumtoxin) werden mangels robuster Evidenz nicht empfohlen. Falls konservative Verfahren kontraindiziert oder nicht wirksam sind oder falls Betroffene eine definitive Behandlung wünschen, ist eine operative Therapie möglich im Sinne der Implantationen peniler Schwellkörperprothesen [1]. Vaskuläre Operationen, insbesondere veno-okklusive Verfahren werden nicht mehr empfohlen. Von den nicht medikamentösen Verfahren werden Vakuumerektionsgeräte und operative Therapien bei entsprechender Indikation von der GKV erstattet [13,14].

Zusätzlich zu den oben angeführten Therapien werden begleitende psychosoziale Interventionen und Therapien (z. B. eine kognitive Verhaltenstherapie) empfohlen [1].

Neben diesen in aktuellen Leitlinien angeführten Therapien gibt es mit der Selbstanwendung von Hochfrequenzenergie (oder auch Radiofrequenzenergie) einen neuen konservativen Behandlungsansatz, der bei primär organisch bedingter ED kausal wirken soll [15,16]: Mittels eines computergestützten Handgeräts zur Behandlung des Penis, ergänzt durch ein Pad für den Dammbereich, wird Hochfrequenzenergie geringer Intensität erzeugt [17]. Die Energie

bewirkt eine Erwärmung des Schwellkörpergewebes und der den Schwellkörper umgebenden Bindegewebskapsel, die Tunica albuginea. Hierdurch sollen die Regeneration des Bindegewebes und die Synthese von Stickstoffmonoxid angeregt werden. Beide Mechanismen sollen die Erektionsfunktion verbessern [15,18].

## 2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung des Penis mittels Hochfrequenzenergie allein oder in Kombination mit anderen Behandlungsverfahren, die zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zählen, im Vergleich zu anderen Behandlungsverfahren, die im Leistungskatalog der GKV enthalten sind, oder keiner Behandlung

bei Personen mit behandlungsbedürftiger, primär organischer erektiler Dysfunktion (ED) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

### **3 Projektverlauf**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.10.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Hochfrequenzenergie bei primär organischer ED beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck zu gewinnen, wie Betroffene die ED erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung wünschen, werden Betroffene eingebunden.

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

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

## **4 Methoden**

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden [19] erstellt.

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

#### **4.1.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Personen mit behandlungsbedürftiger, primär organischer ED aufgenommen.

#### **4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Prüfintervention ist die Behandlung des Penis mittels Hochfrequenzenergie allein oder in Kombination mit anderen Behandlungsverfahren, die zum Leistungskatalog der GKV zählen.

Die Vergleichsinterventionen sind andere Behandlungsverfahren, die im Leistungskatalog der GKV enthalten sind, oder keine Behandlung.

Arzneimittel, die gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 f. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) von der Verordnung ausgeschlossen sind, betreffen beispielsweise PDE-5-Inhibitoren, die in Leitlinien als Erstlinientherapie empfohlen werden (siehe Kapitel 1). Kommen diese zum Einsatz, ist dies nicht per se ein Ausschlussgrund, sofern diesbezüglich eine Vergleichbarkeit der Interventionsgruppen gewährleistet ist.

#### **4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende Kategorien patientenrelevanter Endpunkte betrachtet:

- Morbidität (z. B. Sexualfunktion)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

#### **4.1.4 Studientypen**

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

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

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

#### 4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### 4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

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

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Personen mit behandlungsbedürftiger, primär organischer erektiler Dysfunktion (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung des Penis mittels Hochfrequenzenergie allein oder in Kombination mit anderen Behandlungsverfahren, die zum Leistungskatalog der GKV zählen (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: andere Behandlungen, die im Leistungskatalog der GKV enthalten sind, oder keine Behandlung (siehe auch Abschnitt 4.1.2) <sup>a</sup>
E4	Kategorien patientenrelevanter Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studie
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar <sup>b</sup>
<p>a. Kommen Arzneimittel zum Einsatz, die gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) von der Verordnung ausgeschlossen sind, ist dies nicht per se ein Ausschlussgrund, sofern diesbezüglich eine Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet ist.</p> <p>b. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [20] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [21] 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>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; GKV: gesetzliche Krankenversicherung</p>	

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

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

Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Personen vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

## **4.2 Informationsbeschaffung**

### **4.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien**

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

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

#### **Primäre Informationsquellen**

- bibliografische Datenbanken
  - Suche nach Studien in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials
  - Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews und International HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- Studienregister
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Aufgrund der separaten Suche in ClinicalTrials.gov werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieses Registers entfernt.

#### ▪ Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus den Herstellerangaben werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt werden folgende Hersteller:

- Ohh-Med Medical Ltd.

## Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

### 4.2.2 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen.

Mit den Suchstrategien werden die Publikationstypen Conference Abstract und Conference Review (Embase) ausgeschlossen. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

### 4.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

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

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

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

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

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

### **4.3 Informationsbewertung und -synthese**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **4.3.3 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [22] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools. Bei statistisch nachgewiesener (unerklärter) Heterogenität, ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

In Abhängigkeit von der Anzahl der Studien wird zur Durchführung von Metaanalysen folgendes Standardvorgehen gewählt sofern keine klaren Gründe dagegensprechen:

- 2 Studien: Anwendung des Modells mit festem Effekt, und zwar mithilfe der inversen Varianzmethode bei stetigen Daten bzw. der Mantel-Haenszel-Methode bei binären Daten [23].
- 3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße SMD, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter  $\tau$  gemäß Lilienthal et al. [24]. Zudem erfolgt ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse. Für sonstige Effektmaße ist projektspezifisch zu entscheiden, ob die Methode nach Knapp-Hartung, eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse oder ein anderes Verfahren anzuwenden ist.

- 5 Studien und mehr: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe der Knapp-Hartung-Methode. Zunächst werden gepoolte Effekte nach der Methode von Knapp-Hartung – mit und ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur – sowie der Paule-Mandel-Methode zur Schätzung des Heterogenitätsparameters  $\tau$  [25] und gepoolte Effekte nach der Methode von DerSimonian-Laird berechnet. Es wird geprüft, ob das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung (ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur) schmaler ist als das nach DerSimonian-Laird. In diesem Fall wird die Effektschätzung nach Knapp-Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur, ansonsten ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur weiterverwendet. Im Anschluss wird geprüft, ob diese Effektschätzung informativ ist. Als informativ wird die Schätzung dann bezeichnet, falls das Konfidenzintervall (des gemeinsamen Effekts) in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. In diesem Fall wird diese Effektschätzung (nach Knapp-Hartung) zur finalen Bewertung herangezogen. Ansonsten wird eine gemeinsame Effektschätzung als nicht sinnvoll erachtet und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

Bei 4 oder mehr Studien wird das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

#### **4.3.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

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

Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter
- Schweregrad der Erkrankung
- kardiometabolische Vorerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus)
- Lebensstilfaktoren (z. B. Rauchen)

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Personen eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

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

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

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

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

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
			Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte <sup>a</sup>		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [19]).						

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

Falls kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden ableitbar ist, wird eine Aussage zum Potenzial der Behandlungsmethode getroffen und es werden ggf. Eckpunkte einer Erprobungsstudie formuliert.

## 5 Literatur

1. European Association of Urology. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health [online]. 2024 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: [https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2024\\_2024-05-23-101205\\_nmbi.pdf](https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2024_2024-05-23-101205_nmbi.pdf).
2. Burnett AL, Nehra A, Breau RH et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. J Urol 2018; 200(3): 633-641. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.05.004>.
3. National Institute of Health. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993; 270(1): 83-90.
4. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M et al. Erectile dysfunction. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16003. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.3>.
5. Pozzi E, Fallara G, Capogrosso P et al. Primary organic versus primary psychogenic erectile dysfunction: Findings from a real-life cross-sectional study. Andrology 2022; 10(7): 1302-1309. <https://doi.org/10.1111/andr.13212>.
6. Cappelleri JC, Rosen RC, Smith MD et al. Diagnostic evaluation of the erectile function domain of the International Index of Erectile Function. Urology 1999; 54(2): 346-351. [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(99\)00099-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(99)00099-0).
7. Goldstein I, Mulhall JP, Bushmakin AG et al. The erection hardness score and its relationship to successful sexual intercourse. J Sex Med 2008; 5(10): 2374-2380. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.00910.x>.
8. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. J Urol 1994; 151(1): 54-61. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)34871-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)34871-1).
9. Braun M, Wassmer G, Klotz T et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. Int J Impot Res 2000; 12(6): 305-311. <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900622>.
10. May M, Gralla O, Knoll N et al. Erectile dysfunction, discrepancy between high prevalence and low utilization of treatment options: results from the 'Cottbus Survey' with 10 000 men. BJU Int 2007; 100(5): 1110-1115. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.07101.x>.
11. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Kranus Edera [online]. 2024 [Zugriff: 08.01.2025]. URL: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/01282>.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage II zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen [online]. 2024 [Zugriff: 10.12.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-898/AM-RL-II-Lifestyle-2024-06-15.pdf>.
13. GKV Spitzenverband. Fortschreibung der Produktgruppe 99 "Verschiedenes" des Hilfsmittelverzeichnisses nach § 139 SGB V vom 12.10.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 10.12.2024]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/hilfsmittel/fortschreibungen\\_aktuell/2021\\_10/20211012\\_Fortschreibung\\_Produktgruppe\\_99\\_Verschiedenes.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/hilfsmittel/fortschreibungen_aktuell/2021_10/20211012_Fortschreibung_Produktgruppe_99_Verschiedenes.pdf).
14. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog gemäß Paragraf 17 b Abs. 1 Satz 4 Krankenhausfinanzierungsgesetz [online]. 2024 [Zugriff: 10.12.2024]. URL: [https://www.g-drg.de/content/download/13673/file/Fallpauschalenkatalog%202024\\_2024-09-26.pdf](https://www.g-drg.de/content/download/13673/file/Fallpauschalenkatalog%202024_2024-09-26.pdf).
15. Gruenwald I, Appel B, Shechter A, Greenstein A. Radiofrequency energy in the treatment of erectile dysfunction-a novel cohort pilot study on safety, applicability, and short-term efficacy. Int J Impot Res 2023. <https://doi.org/10.1038/s41443-023-00733-1>.
16. Ohh-Med Medical. Eine vorläufige klinische Studie zum Medizinprodukt Vertica; Zusammenfassung der Ergebnisse [unveröffentlicht].
17. Ohh-Med Medical. Vertica; Instructions for Use [online]. 2024 [Zugriff: 14.11.2024]. URL: <https://vertica-labs.com/wp-content/uploads/2024/08/Vertica-Instructions-for-Use-May-29-web.pdf>.
18. Gruenwald I, Appel B, Shechter A et al. Applying radiofrequency energy to the penis in the treatment of erectile dysfunction. Med Hypotheses 2022; 166: 110832. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2022.110832>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
20. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
21. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
22. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.

23. Schulz A, Schürmann C, Skipka G, Bender R. Performing Meta-analyses with Very Few Studies. In: Evangelou E, Veroniki AA (Ed). Meta-Research; Methods and Protocols. New York: Humana; 2022. S. 91-102.

24. Lilienthal J, Sturtz S, Schürmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Synth Methods 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.

25. Veroniki AA, Jackson D, Bender R et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. Res Synth Methods 2019; 10(1): 23-43. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1319>.