



IQWiG-Berichte – Nr. 1237

Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode bei Menorrhagie

Abschlussbericht

Auftrag: N20-06
Version: 1.0
Stand: 05.11.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode bei Menorrhagie

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.12.2020

Interne Auftragsnummer

N20-06

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

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung eines externen Sachverständigen erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben des externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A9 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Hendrik Veldink, Klinikum Rheine, Rheine

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichterstellung wurden Betroffene konsultiert.

An dem Betroffenenengespräch nahmen 2 Personen teil.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem mündlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die eigentliche Berichterstellung eingebunden.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Konstanze Angelescu
- Lina Rodenhäuser
- Wolfram Groß
- Tatjana Hermanns
- Julia Kreis
- Fabian Lotz
- Simone Ohlwein

Schlagwörter: Radiofrequenz-Ablation, Menorrhagie, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Radiofrequency Ablation, Menorrhagia, Benefit Assessment, Systematic Review

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode im Vergleich zu einer Behandlung mit anderen im deutschen Versorgungskontext gebräuchlichen Verfahren zur Resektion bzw. Ablation des Endometriums (Schlingenresektion und / oder Rollerballablation sowie Ballonablation)

bei Patientinnen mit Menorrhagie und Indikation zur Durchführung einer ablativen Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Vergleich Hochfrequenzablation gegenüber Schlingenresektion / Rollerballablation

Für den Vergleich der Hochfrequenzablation gegenüber Schlingenresektion kombiniert mit Rollerballablation lagen 2 Studien vor.

Es ergab sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen bezüglich Dysmenorrhö bzw. für einen geringeren Schaden bezüglich unerwünschter Ereignisse der Hochfrequenzablation gegenüber Schlingenresektion / Rollerballablation. Der geringere Schaden hinsichtlich unerwünschter Ereignisse beruht primär auf Vorteilen bei den intraoperativen Komplikationen.

Kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab sich für die Endpunkte Blutungsstärke, prämenstruelles Syndrom, Aktivitäten des täglichen Lebens und operative Reinterventionen. Bei der Blutungsstärke, dem Leitsymptom, lässt sich für beide Verfahren ein vergleichbarer Nutzen erkennen.

Für weitere Morbiditätsendpunkte, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Mortalität lagen keine Daten vor, sodass sich auch hier jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab.

In der Gesamtabwägung von Nutzen und Schaden ergab sich endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Hochfrequenzablation gegenüber Schlingenresektion kombiniert mit Rollerballablation.

Vergleich Hochfrequenzablation gegenüber Ballonablation

Für den Vergleich der Hochfrequenzablation gegenüber Ballonablation lagen 4 Studien vor.

Für die Blutungsstärke ergab sich ein Beleg, für das prämenstruelle Syndrom ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Hochfrequenzablation gegenüber Ballonablation.

Kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab sich für die Endpunkte Dysmenorrhö / Schmerzen, depressive Symptomatik, Angstsymptomatik, Gesundheitszustand,

postoperative Schmerzen, Fehltage nach dem Eingriff, operative Reinterventionen, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Mortalität.

Für Aktivitäten des täglichen Lebens lagen keine verwertbaren Daten vor, sodass sich auch hier kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab.

In der Gesamtabwägung ergab sich endpunktübergreifend ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der Hochfrequenzablation gegenüber Ballonablation.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iii
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	xii
Abkürzungsverzeichnis	xiii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden	3
4 Ergebnisse	5
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	5
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	5
4.2.1 Vergleich HF-Ablation versus S / R.....	5
4.2.2 Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation.....	6
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	7
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	8
4.4.1 Vergleich HF-Ablation versus S / R.....	8
4.4.2 Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation.....	8
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	9
4.5.1 Vergleich HF-Ablation versus S / R.....	9
4.5.1.1 Ergebnisse zur Blutungsstärke.....	9
4.5.1.2 Ergebnisse zur Dysmenorrhö / Schmerzen.....	10
4.5.1.3 Ergebnisse zum prämenstruellen Syndrom.....	11
4.5.1.4 Ergebnisse zur depressiven Symptomatik.....	11
4.5.1.5 Ergebnisse zur Angstsymptomatik.....	11
4.5.1.6 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens.....	11
4.5.1.7 Ergebnisse zum Gesundheitszustand.....	11
4.5.1.8 Ergebnisse zu postoperativen Schmerzen.....	11
4.5.1.9 Ergebnisse zu Fehltagen nach dem Eingriff.....	11
4.5.1.10 Ergebnisse zu operativen Reinterventionen.....	12
4.5.1.11 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen.....	12
4.5.1.12 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	13
4.5.1.13 Ergebnisse zur Mortalität.....	13
4.5.2 Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation.....	13
4.5.2.1 Ergebnisse zur Blutungsstärke.....	13

4.5.2.2	Ergebnisse zu Dysmenorrhö / Schmerzen	16
4.5.2.3	Ergebnisse zum prämenstruellen Syndrom.....	18
4.5.2.4	Ergebnisse zur depressiven Symptomatik.....	18
4.5.2.5	Ergebnisse zur Angstsymptomatik	18
4.5.2.6	Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens.....	18
4.5.2.7	Ergebnisse zum Gesundheitszustand	19
4.5.2.8	Ergebnisse zu postoperativen Schmerzen.....	19
4.5.2.9	Ergebnisse zu Fehltagen nach dem Eingriff	20
4.5.2.10	Ergebnisse zu operativen Reinterventionen.....	20
4.5.2.11	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	21
4.5.2.12	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	22
4.5.2.13	Ergebnisse zur Mortalität	22
4.6	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	23
5	Fazit.....	26
	Details des Berichts	27
A1	Projektverlauf	27
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts	27
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf.....	27
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....	29
A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	29
A2.1.1	Population.....	29
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	29
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	29
A2.1.4	Studientypen	29
A2.1.5	Studiendauer	30
A2.1.6	Publikationssprache	30
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	30
A2.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	30
A2.2	Informationsbeschaffung.....	31
A2.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten.....	31
A2.2.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien.....	31
A2.2.3	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung ..	32
A2.3	Informationsbewertung und -synthese.....	33
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	33
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	34
A2.3.3	Metaanalysen	34
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen.....	35

A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	35
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	36
A3	Details der Ergebnisse	37
A3.1	Informationsbeschaffung.....	37
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	37
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	37
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen	37
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	37
A3.1.2.1.2	Studienregister.....	39
A3.1.2.1.3	Herstellieranfragen	39
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	39
A3.1.2.2.1	Zulassungsbehörden	39
A3.1.2.2.2	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	40
A3.1.2.2.3	Anwendung weiterer Suchtechniken.....	40
A3.1.2.2.4	Anhörung.....	40
A3.1.2.2.5	Autorenanfragen.....	40
A3.1.2.2.6	Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente	41
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	41
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	41
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	42
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	42
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	53
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte: Vergleich HF-Ablation versus S / R.....	53
A3.3.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....	53
A3.3.2	Blutungsstärke	54
A3.3.3	Dysmenorrhö / Schmerzen	57
A3.3.4	Prämenstruelles Syndrom (PMS)	58
A3.3.5	Depressive Symptomatik.....	58
A3.3.6	Angstsymptomatik.....	58
A3.3.7	Aktivitäten des täglichen Lebens.....	58
A3.3.8	Gesundheitszustand	60
A3.3.9	Postoperative Schmerzen.....	60
A3.3.10	Fehltage nach dem Eingriff	60
A3.3.11	Operative Reinterventionen.....	60
A3.3.12	Unerwünschte Ereignisse	62
A3.3.13	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	64
A3.3.14	Mortalität	64

A3.4	Patientenrelevante Endpunkte: Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation.....	64
A3.4.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....	64
A3.4.2	Blutungsstärke	65
A3.4.3	Dysmenorrhö / Schmerzen	72
A3.4.4	Prämenstruelles Syndrom (PMS)	74
A3.4.5	Depressive Symptomatik.....	75
A3.4.6	Angstsymptomatik.....	75
A3.4.7	Aktivitäten des täglichen Lebens.....	76
A3.4.8	Gesundheitszustand	76
A3.4.9	Postoperative Schmerzen.....	77
A3.4.10	Fehltage nach dem Eingriff	78
A3.4.11	Operative Reinterventionen.....	78
A3.4.12	Unerwünschte Ereignisse	82
A3.4.13	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	83
A3.4.14	Mortalität	85
A3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	86
A4	Kommentare.....	87
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	87
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	88
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens	88
A4.4	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	91
A5	Literatur	96
A6	Studienlisten	101
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	101
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der systematischen Übersicht von Bofill et al. mit Ausschlussgründen	101
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen.....	101
A6.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen.....	102
A7	Bewertung der Qualität der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche.....	103
A8	Suchstrategien	104
A8.1	Bibliografische Datenbanken	104
A8.2	Studienregister.....	108
A9	Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	109

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	7
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte	23
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	30
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	36
Tabelle 5: Berücksichtigte systematische Übersichten	37
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	39
Tabelle 7: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente	39
Tabelle 8: In Zulassungsdokumenten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	39
Tabelle 9: Übersicht über Autorenanfragen	40
Tabelle 10: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	41
Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung.....	41
Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien	42
Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	44
Tabelle 14: Beschreibung der durchgeführten perioperativen Medikation und der Dauer der operativen Behandlung	45
Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den Studien	47
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen	49
Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	53
Tabelle 18: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zur Amenorrhö.....	54
Tabelle 19: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zur Reduktion der Blutungsstärke (Responderanalyse).....	55
Tabelle 20: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zur Blutungsstärke (PBAC-Score)	56
Tabelle 21: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zur Dysmenorrhö	57
Tabelle 22: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zum PMS	58
Tabelle 23: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens (Menstrual Impact Questionnaire).....	59
Tabelle 24: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zu Hysterektomien.....	60
Tabelle 25: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zu Reablationen	61
Tabelle 26: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	62
Tabelle 27: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Amenorrhö.....	65
Tabelle 28: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Amenorrhö	65
Tabelle 29: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Blutungsreduktion (PBAC- Score).....	67
Tabelle 30: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Blutungsstärke (PBAC- Score).....	67

Tabelle 31: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur subjektiven Verbesserung der Menorrhagie (viel oder ein bisschen besser vs. gleich oder schlechter).....	68
Tabelle 32: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Koagelabgang	68
Tabelle 33: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zum Koagelabgang.....	69
Tabelle 34: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Menstruationsdauer.....	70
Tabelle 35: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Menstruationsdauer (Tage)	71
Tabelle 36: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Dysmenorrhö	72
Tabelle 37: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Dysmenorrhö	72
Tabelle 38: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Verbesserung der Dysmenorrhö gegenüber Baseline (viel oder etwas besser)	73
Tabelle 39: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Dysmenorrhö (VAS, Wertebereich 0–100)	73
Tabelle 40: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zu Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (VAS, Wertebereich 0–100).....	73
Tabelle 41: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zum prämenstruellen Syndrom (VAS, Wertebereich 0–100)	74
Tabelle 42: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: depressive Symptomatik.....	75
Tabelle 43: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur depressiven Symptomatik (SDS)	75
Tabelle 44: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Angstsymptomatik.....	75
Tabelle 45: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Angstsymptomatik (STAI)	76
Tabelle 46: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zum Gesundheitszustand (MOQ)...	76
Tabelle 47: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).....	77
Tabelle 48: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zu postoperativen Schmerzen (VAS).....	77
Tabelle 49: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zu Fehltagen bei der Arbeit (postoperativ).....	78
Tabelle 50: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: operative Reinterventionen (Hysterektomien, Reablationen).....	78
Tabelle 51: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zu Hysterektomien	79
Tabelle 52: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zu Reablationen.....	81
Tabelle 53: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: unerwünschte Ereignisse	82
Tabelle 54: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	83
Tabelle 55: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Multi-attribute Utility Assessment)	83
Tabelle 56: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-12, SF-36).....	84
Tabelle 57: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Mortalität	85

Tabelle 58: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Mortalität	85
Tabelle 59: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht	91
Tabelle 60: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Bofill 2019	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion	38
Abbildung 2: HF-Ablation vs. S / R; Patientinnen mit Amenorrhö nach 1 Jahr; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio.....	54
Abbildung 3: HF-Ablation vs. S / R; Patientinnen mit PBAC-Score < 75 bzw. ≤ 75 nach 1 Jahr (Responderanalyse); alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio	56
Abbildung 4: HF-Ablation vs. S / R; mittlere Veränderung des PBAC-Scores nach 1 Jahr, Patientinnen mit mind. 2 Messungen; Effekt: Mittelwertdifferenz	57
Abbildung 5: HF-Ablation vs. S / R; Patientinnen mit Hysterektomie nach 1 Jahr; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio.....	61
Abbildung 6: HF-Ablation vs. S / R; Patientinnen mit Hysterektomie nach 3 Jahren; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio.....	61
Abbildung 7: HF-Ablation vs. S / R; Patientinnen mit Reablation nach 1 Jahr; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio.....	62
Abbildung 8: HF-Ablation vs. S / R; Patientinnen mit intraoperativem UEs; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio.....	64
Abbildung 9: HF-Ablation vs. Ballonablation; Patientinnen mit Amenorrhö nach 3 Monaten bzw. nach 1 Jahr; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio.....	66
Abbildung 10: HF-Ablation vs. Ballonablation; Patientinnen mit Amenorrhö nach 5 Jahren; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio	66
Abbildung 11: HF-Ablation vs. Ballonablation; Patientinnen mit Koagelabgang nach 1 Jahr; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio	69
Abbildung 12: HF-Ablation vs. Ballonablation; Patientinnen mit Dysmenorrhö nach 1 Jahr; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio	74
Abbildung 13: HF-Ablation vs. Ballonablation; Patientinnen mit Hysterektomie nach 1 Jahr; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio	80
Abbildung 14: HF-Ablation vs. Ballonablation; Patientinnen mit Hysterektomie nach 5 Jahren; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio	80
Abbildung 15: HF-Ablation vs. Ballonablation; Patientinnen mit Reablation nach 5 Jahren; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio	81

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HF	Hochfrequenz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
PBAC	Pictorial Blood Loss Assessment Chart
PMS	prämenstruelles Syndrom
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
S / R	Schlingenresektion / Rollerballablation
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Eine übermäßig starke Menstruationsblutung gehört zu den häufigsten Menstruationsstörungen [1]. In der Literatur werden die Begrifflichkeiten hierzu nicht immer einheitlich verwendet [2]. Der Begriff Menorrhagie bezeichnet nach der Definition in [3] eine verlängerte (> 7 bis 10 Tage) und verstärkte Menstruation und der Begriff Hypermenorrhö eine verstärkte Menstruation bei normaler Dauer. Als verstärkt gilt ein Blutverlust von > 80 ml [4]. Bei anderen Definitionen steht das subjektive Empfinden im Vordergrund, so auch bei der Definition des Begriffs „heavy menstrual bleeding“ des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE): „Heavy menstrual bleeding (HMB) is defined as excessive menstrual blood loss which interferes with a woman’s physical, social, emotional and/or material quality of life.“ (S. 27 [5]). Im Folgenden wird für (jegliche) übermäßig starke Menstruationsblutung der Begriff Menorrhagie verwendet.

Mögliche Ursachen einer Menorrhagie sind beispielsweise Myome oder Polypen, häufig ist jedoch keine Ursache bekannt [6]. Prostaglandine scheinen eine Rolle bei der Pathogenese der Menorrhagie zu spielen [7]. Auch eine Adenomyosis uteri, eine Form der Endometriose, bei der das Myometrium betroffen ist, geht oft mit einer Menorrhagie (und Dysmenorrhö) einher [8].

Gemäß Leitlinien kommt bei einer Menorrhagie therapeutisch zunächst eine medikamentöse Behandlung in Betracht, insbesondere eine hormonelle Therapie (mittels oraler Kontrazeptiva oder Hormonspirale) oder nicht steroidale Antiphlogistika [5,9].

Bei nicht ausreichender Linderung der Blutungen, wenn Kontraindikationen gegen die verfügbaren medikamentösen Therapien bestehen oder wenn diese abgelehnt werden, kommt ein operativer Eingriff infrage [5,9]. Operative Verfahren eignen sich allerdings nur dann, wenn kein Kinderwunsch (mehr) besteht [10]. Zu den uteruserhaltenden Interventionen gehören verschiedene Verfahren zur Ablation bzw. Resektion des Endometriums. Hierbei werden Verfahren der 1. und 2. Generation unterschieden [11,12], wobei Verfahren der 1. Generation unter hysteroskopischer Kontrolle durchgeführt werden, während die meisten Verfahren der 2. Generation ohne Hysteroskopie erfolgen [11,13]. Als Verfahren der 1. Generation gelten die monopolare oder bipolare Schlingenresektion, die häufig mit der Rollerballablation kombiniert wird, sowie die Laserablation [13]. Zu Verfahren der 2. Generation werden beispielsweise die HF-Ablation (Hochfrequenzablation), Ablation mit Heißwasserballon, Mikrowellenablation und Hydrothermablation gezählt [13]. Die in Deutschland üblicherweise angewendeten Verfahren sind HF-Ablation, Schlingenresektion / Rollerballablation (S / R) und Ablation mit Heißwasserballon (auch als Ballonablation bezeichnet). Neben den uteruserhaltenden Therapien steht mit der Hysterektomie ein operatives Verfahren zur Verfügung, das eine definitive Verringerung der Blutungen ermöglicht, jedoch invasiver ist als ablativ Methoden [2]. Eine Hysterektomie kommt auch dann infrage, wenn eine vorangegangene Endometriumablation nicht zu einer zufriedenstellenden Reduktion der Blutung geführt hat. Dabei wird die Adenomyosis uteri als ein Risikofaktor für einen unzureichenden Therapieerfolg der Endometriumablation gesehen [14].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode im Vergleich zu einer Behandlung mit anderen im deutschen Versorgungskontext gebräuchlichen Verfahren zur Resektion bzw. Ablation des Endometriums (Schlingenresektion und / oder Rollerballablation sowie Ballonablation)

bei Patientinnen mit Menorrhagie und Indikation zur Durchführung einer ablativen Therapie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen mit Menorrhagie und Indikation zur Durchführung einer ablativen Therapie. Die Prüfintervention bildete die HF-Ablation des Endometriums mittels Netzelektrode. Als Vergleichsintervention galten Schlingenresektion und / oder Rollerballablation sowie Ballonablation.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität (z. B. Blutungsstärke, Dysmenorrhö)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse (UEs), insbesondere intra- und postoperative Komplikationen
- Mortalität (z. B. infolge des Eingriffs)

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

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

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann.

Lag eine solche hochwertige und aktuelle systematische Übersicht vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die systematische(n) Übersicht(en) abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten, aus dem Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit

wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Je Endpunkt wurden vorzugsweise Ergebnisse zum Zeitpunkt 12 Monate nach dem Eingriff sowie des jeweils spätesten Messzeitpunkts dargestellt. Bei UEs und Schmerzen wurden darüber hinaus auch Ergebnisse zu Zeitpunkten während oder kurz nach der Intervention dargestellt, sofern vorhanden.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es wurde 1 systematische Übersicht als aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Die Informationsbeschaffung ergab 6 für die Fragestellung relevante RCTs. Es wurden keine geplanten sowie laufenden Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 19.03.2021 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Von den 6 eingeschlossenen Studien zur HF-Ablation bezogen sich 2 (Cooper 2002 [15] und Corson 2000 [16]) auf den Vergleich gegenüber Schlingenresektion / Rollerballablation und 4 Studien auf den Vergleich gegenüber Ballonablation (Abbott 2003 [17], Bongers 2004 [18], COAT [19] und Penninx 2016 [20]). Im Folgenden werden die Charakteristika der Studien jeweils getrennt nach Vergleichsintervention beschrieben.

4.2.1 Vergleich HF-Ablation versus S / R

Die beiden Studien Cooper 2002 und Corson 2000 verglichen die HF-Ablation mit einer Schlingenresektion kombiniert mit Rollerballablation. Beide Studien waren multizentrisch und wurden in Nordamerika durchgeführt. Aus der im Zusammenhang mit der Fallzahlplanung der Studie Cooper 2002 zitierten Publikation [21] geht hervor, dass die Studie – im Unterschied zur Studie Corson 2000 – eine Nichtunterlegenheitsfragestellung betrachtete. In der Studie Cooper 2002 wurden 265 Patientinnen, in der Studie Corson 2000 276 Patientinnen randomisiert und jeweils bis zu 36 Monate nach dem Eingriff nachbeobachtet. In beiden Studien erfolgte eine Randomisierung im Verhältnis 2:1, in der Studie Corson 2000 wurde im Studienverlauf zu einer 1:1-Randomisierung gewechselt.

Eingeschlossen waren prämenopausale Frauen mit Menorrhagie ohne (weiteren) Kinderwunsch zwischen 25 und 50 Jahren (Cooper 2002) bzw. 30 und 49 Jahren (Corson 2000). Zum Einschluss mussten die Patientinnen einen PBAC-Score von mindestens 150 Punkten aufweisen. Außerdem musste entweder zuvor eine erfolglose medikamentöse Therapie erfolgt sein oder die Frauen eine Kontraindikation gegen eine medikamentöse Therapie aufweisen bzw. sie eine solche ablehnen.

Zur HF-Ablation kam in der Studie Cooper 2002 das NovaSure-System zum Einsatz, in der Studie Corson 2000 das Vesta-System. In der Studie Cooper 2002 wurde der Eingriff in beiden Gruppen ohne Vorbehandlung des Endometriums und unabhängig von der Zyklusphase vorgenommen. Im Unterschied dazu wurden in der Studie Corson 2000 die Patientinnen beider Gruppen für 14 Tage mit niedrig dosierten oralen Kontrazeptiva vorbehandelt, um eine Menstruationsblutung zu induzieren, und der Eingriff wurde jeweils 4 bis 7 Tage nach Ende der Vorbehandlung vorgenommen.

In der Studie Corson 2000 erfolgte die HF-Ablation entweder im ambulanten Praxis-Setting oder im Krankenhaus, während die S / R immer im Krankenhaus erfolgte. In der Studie Cooper 2002 fehlen konkrete Angaben zum Setting. In beiden Studien wurde kein postinterventioneller

Krankenhausaufenthalt beschrieben, daher kann vermutet werden, dass die Interventionen jeweils ambulant erfolgten.

4.2.2 Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation

4 Studien (Abbott 2003, Bongers 2004, COAT und Penninx 2016) verglichen die HF-Ablation mit einer Ballonablation. Die Studien Abbott 2003 und COAT wurden in Großbritannien, die Studien Bongers 2004 und Penninx 2016 (als einzige multizentrische Studie unter diesen 4 Studien) in den Niederlanden durchgeführt. Alle 4 Studien betrachteten eine Überlegenheitsfragestellung. In 2 Studien (Abbott 2003 und Bongers 2004) wurden die Probandinnen jeweils im Verhältnis 2:1 randomisiert, in den anderen beiden Studien (COAT und Penninx 2016) im Verhältnis 1:1. Die Zahl der in den Studien jeweils randomisierten Patientinnen lag zwischen 57 und 126. Die Dauer der Nachbeobachtung betrug 1 Jahr (Abbott 2003 und Penninx 2016), 5 Jahre (COAT) bzw. 10 Jahre (Bongers 2004).

Eingeschlossen wurden prämenopausale Frauen ohne (weiteren) Kinderwunsch, die unter einer Menorrhagie mit einem PBAC-Score ≥ 150 Punkte (Bongers 2004, Penninx 2016) oder > 150 Punkte (Abbott 2003) litten, bzw. Frauen, bei denen das Ausmaß der Menstruationsblutung ihre Lebensqualität beeinträchtigte (COAT). Die COAT-Studie schloss Frauen ab 25 Jahren ein, die anderen Studien definierten keinen Altersbereich. In die COAT-Studie wurden außerdem nur solche Frauen eingeschlossen, die zuvor eine erfolglose medikamentöse Therapie erhalten hatten, bei den anderen 3 Studien wurde ein solches Kriterium nicht beschrieben.

Alle 4 Studien verwendeten für die HF-Ablation das Medizinprodukt NovaSure. In 2 Studien (Abbott 2003 und Bongers 2004) erfolgte die HF-Ablation ohne Vorbehandlung des Endometriums, während in der Vergleichsgruppe direkt vor der Ballonablation eine Curettage vorgenommen wurde. In der Studie Penninx 2016 erfolgte die Ablation in beiden Gruppen jeweils ohne Vorbehandlung des Endometriums. In der COAT-Studie finden sich keine diesbezüglichen Angaben. In der Studie Bongers 2004 erfolgten die Eingriffe in beiden Gruppen jeweils unabhängig vom Zyklustag. In der Studie Penninx 2016 wurde der Eingriff für beide Gruppen so geplant, dass er zwischen dem 3. und dem 8. Tag des Menstruationszyklus erfolgte. In den Studien Abbott 2003 und COAT fehlen Angaben dazu. In 2 Studien (COAT und Penninx 2016) wurden die Patientinnen im ambulanten Setting behandelt, in den anderen beiden Studien (Abbott 2003 und Bongers 2004) ambulant im Krankenhaus.

In der Studie Bongers 2004 trat im Verlauf der Studie bei der HF-Ablation ein technischer Defekt am Gerät auf, der nach Angabe der Autorinnen und Autoren dazu führte, dass bei einigen Patientinnen die Behandlungszeit verkürzt war. Der Fehler wurde nach der Behandlung von 44 Patientinnen (in beiden Gruppen insgesamt) bemerkt, und die Studiengruppe konnte nicht bestimmen, wie viele Patientinnen mit dem fehlerhaften Gerät behandelt wurden. Die Fallzahl wurde daraufhin um 44 Patientinnen erhöht. Außerdem wurden für alle Endpunkte 2 getrennte Analysen durchgeführt, 1 unter Einbezug aller Patientinnen und 1 mit Beschränkung auf die Patientinnen, die nach dem Entdecken des Fehlers und Ersetzen des Generators randomisiert wurden. Für den vorliegenden Bericht wurden die Analysen unter Einbezug aller Patientinnen verwendet.

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus allen 6 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte															LQ	Mor- talität
	Blutungsstärke				Morbidity												
	Amenorrhö	Blutungsreduktion	Koagelabgang	Menstruationsdauer	Dysmenorrhö / Schmerzen	PMS	Depressive Symptomatik	Angstsymptomatik	Sexualfunktion	Aktivitäten des täglichen Lebens	Gesundheitszustand	Postoperative Schmerzen	Fehltag nach Eingriff	Operative Reinterventionen	UEs	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Mortalität
HF-Ablation vs. S / R																	
Cooper 2002	●	● ^a	–	–	●	●	–	–	–	● ^b	–	–	–	●	●	x ^c	–
Corson 2000	●	● ^a	–	–	○	–	–	–	–	○ ^d	–	–	–	●	●	x	–
HF-Ablation vs. Ballonablation																	
Abbott 2003	●	● ^a	–	●	●	●	–	–	○ ^e	–	● ^f	●	–	●	●	● ^e	–
Bongers 2004	●	● ^a	●	●	●	–	● ^g	● ^h	–	–	–	–	–	●	●	● ⁱ	●
COAT	●	● ^j	–	–	●	○	–	○	○ ^e	○ ^d	● ^{f, k}	○	●	●	●	● ^l	–
Penninx 2016	●	–	●	●	●	–	–	–	–	–	–	●	–	●	●	● ^l	–
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet. –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.</p> <p>a. erhoben mit PBAC b. erhoben mit Menstrual Impact Questionnaire c. Erhebung mit SF-12 d. Erhoben wurde die Zeit bis zur Rückkehr zu normaler Aktivität. e. erhoben mit Sexual Activity Questionnaire f. erhoben mit EQ-5D VAS g. erhoben mit Selfrating Depression Scale h. erhoben mit State-Trait Anxiety Inventory i. erhoben mit SF-36 j. erhoben mit VAS k. erhoben mit Menorrhagia Outcome Questionnaire l. erhoben mit Multi-Attribute Utility Assessment Tool</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HF: Hochfrequenz; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; PBAC: Pictorial Blood Loss Assessment Chart; PMS: prämenstruelles Syndrom; SF-12: Short Form 12 Gesundheitsfragebogen; SF-36: Short-Form-36-Gesundheitsfragebogen; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>																	

In den beiden Studien zum Vergleich der HF-Ablation mit S / R (Cooper 2002 und Corson 2000) war die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwar geplant, jedoch wurden keine Ergebnisse berichtet. Darüber hinaus waren die berichteten Ergebnisse zu Schmerzen und zur Rückkehr zu normaler Aktivität in der Studie Corson 2000 wegen unzureichender Beschreibungen nicht verwertbar.

In der Studie Abbott 2003 war die Beschreibung der Auswertung der Daten zur Sexualfunktion unzureichend. In der Studie COAT fehlten bei den Endpunkten Sexualfunktion und PMS zu allen Zeitpunkten und bei den Endpunkten Amenorrhö, Blutungsreduktion, Dysmenorrhö, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Zeitpunkte 1 Jahr und 6 Monate mehr als 30 % der Daten der randomisierten Patientinnen, sodass diese Daten nicht verwertbar waren. Außerdem war in dieser Studie bei der Angstsymptomatik und den postoperativen Schmerzen die Art der Endpunkterhebung nicht adäquat, weil die Einschätzung des Ausmaßes der Symptomatik durch die operierende Person erfolgte. In dieser Studie war zudem der Endpunkt Rückkehr zu normaler Aktivität wegen unzureichender Endpunktbeschreibung nicht verwertbar.

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

4.4.1 Vergleich HF-Ablation versus S / R

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für beide Studien (Cooper 2002 und Corson 2000) als hoch eingestuft. In beiden Studien lag dies an der unklaren Verdeckung der Gruppenzuteilung. In der Studie Corson 2000 war zudem die Erzeugung der Randomisierungssequenz unklar, und die Studie wies Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auf. Bei der Studie Cooper 2002 war die Ergebnisunabhängigkeit der Berichterstattung unklar. Außerdem waren Patientinnen und behandelnde Personen in beiden Studien unverblindet (bei ausschließlich subjektiven Endpunkten).

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial aller dargestellten Endpunkte wurde wegen des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ebenfalls als hoch betrachtet. Es erfolgte daher keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials.

4.4.2 Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für 1 Studie (Bongers 2004) als niedrig und für die übrigen 3 Studien (Abbott 2003, COAT und Penninx 2016) als hoch eingestuft. Die Einschätzung als hoch lag bei den Studien Abbott 2003 und COAT an der unklaren Verdeckung der Gruppenzuteilung und an der unklaren Ergebnisunabhängigkeit der Berichterstattung. Bei der Studie COAT war außerdem unklar, ob die Patientinnen verblindet waren. Bei der Studie Penninx 2016 bedingten die unklare Erzeugung der Randomisierungssequenz und die unklare Ergebnisunabhängigkeit der Berichterstattung ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial. Für diese 3 Studien wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wegen des bereits hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials ebenfalls als hoch betrachtet. Es erfolgte daher keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Für die Studie Bongers 2004 erfolgte eine endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials.

In der endpunktspezifischen Bewertung der Studie Bongers 2004 wurden insbesondere 2 Aspekte als potenziell verzerrend gewertet, die jeweils nur bestimmte Endpunkte und Zeitpunkte betreffen.

Dies war erstens die Unklarheit darüber, ob zum Zeitpunkt 10 Jahre die endpunkterhebenden Personen weiterhin verblindet waren. Die endpunkterhebenden Personen waren in diesem Fall die Patientinnen selbst sowie die Personen, die die telefonische Befragung und die Ermittlung der Daten aus Patientenakten durchgeführt haben. Dieser Aspekt führte zu einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial jeweils zum Zeitpunkt 10 Jahre bei den Endpunkten Amenorrhö, Koagelabgang, Dysmenorrhö und operative Reinterventionen (Hysterektomien und Reablationen).

Zweitens wurde bei folgenden Endpunkten bzw. Zeitpunkten das ITT-Prinzip als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, weil jeweils über 10 % der randomisierten Patientinnen nicht berücksichtigt wurden: Amenorrhö zum Zeitpunkt 10 Jahre, Koagelabgang und Dysmenorrhö jeweils zu den Zeitpunkten 5 und 10 Jahre, depressive Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils alle dargestellten Zeitpunkte), operative Reinterventionen (Hysterektomien und Reablationen) und UEs jeweils zum Zeitpunkt 10 Jahre. Bei weiteren Endpunkten bzw. Zeitpunkten wurde das ITT-Prinzip als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, weil die Bezugsgröße der Auswertung unklar war: Dies betraf die Menstruationsdauer und operative Reinterventionen (Hysterektomien und Reablationen) jeweils zum Zeitpunkt 5 Jahre.

Bei den Ergebnissen zu UEs kam als potenziell verzerrender Faktor hinzu, dass die UEs im nicht unmittelbar postoperativen Zeitraum wahrscheinlich unvollständig erfasst bzw. berichtet wurden. Zusätzlich waren bei den intraoperativen UEs die endpunkterhebenden Personen (d. h. Operateurin oder Operateur) nicht verblindet.

Ein niedriges Verzerrungspotenzial wiesen die Ergebnisse folgender Endpunkte bzw. Zeitpunkte der Studie Bongers 2004 auf: Amenorrhö zum Zeitpunkt 1 Jahr und 5 Jahre, Blutungsreduktion (nur zu 1 Zeitpunkt dargestellt), Koagelabgang, Menstruationsdauer, Dysmenorrhö und operative Reinterventionen jeweils zum Zeitpunkt 1 Jahr sowie Mortalität (nur zu 1 Zeitpunkt berichtet).

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

4.5.1 Vergleich HF-Ablation versus S / R

4.5.1.1 Ergebnisse zur Blutungsstärke

Um die Blutungsstärke in ihren verschiedenen Dimensionen abzubilden, wurden Ergebnisse verschiedener zugehöriger Endpunkte zur Charakterisierung des übergeordneten Endpunkts

herangezogen. Die Ergebnisse mündeten anschließend in eine gemeinsame Nutzaussage für den Endpunkt Blutungsstärke.

Für den Vergleich HF-Ablation versus S / R lagen Daten zur Blutungsstärke mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus beiden Studien (Cooper 2002 und Corson 2000) vor. Herangezogen wurden Ergebnisse zur Amenorrhö zum Zeitpunkt 1 Jahr (beide Studien) und 3 Jahre (Cooper 2002), zur Reduktion der Blutung auf ≤ 75 Punkte (Cooper 2002) bzw. < 75 Punkte (Corson 2000) im PBAC-Score jeweils zum Zeitpunkt 1 Jahr, zur Eliminierung oder Reduzierung der Blutung auf eine leichte oder normale Regelblutung zum Zeitpunkt 3 Jahre (Cooper 2002) sowie zum mittleren PBAC-Score zum Zeitpunkt 1 Jahr (beide Studien).

Bezüglich der Amenorrhörate ergab sich weder in der gepoolten Effektschätzung zum Zeitpunkt 1 Jahr (OR 1,03; 95 %-KI [0,70; 1,52]; $p = 0,876$) noch im Ergebnis zum Zeitpunkt 3 Jahre aus 1 Studie (OR 1,40; 95 %-KI [0,77; 2,57]; $p = 0,307$) ein statistisch signifikanter Effekt.

Bezüglich der Responderanalyse mit einem PBAC-Score ≤ 75 bzw. < 75 Punkte als Responsekriterium (OR 1,51; 95 %-KI [0,90; 2,53]; $p = 0,120$) zum Zeitpunkt 1 Jahr ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt der gepoolten Effektschätzung. Auch hinsichtlich der Eliminierung der Blutungen oder Reduzierung auf eine leichte oder normale Regelblutung zum Zeitpunkt 3 Jahre aus 1 Studie (OR 2,13; 95 %-KI [0,59; 7,61]; $p = 0,307$) ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Bezüglich des mittleren PBAC-Scores zum Zeitpunkt 1 Jahr ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt der gepoolten Effektschätzung zugunsten der HF-Ablation (Mittelwertdifferenz [MWD] $-9,40$; 95 %-KI [$-18,02$; $-0,78$]; $p = 0,033$). Es ergab sich ein standardisierter Effekt (Hedges' g) von $-0,20$; das 95 %-KI für diesen Effekt [$-0,39$; $-0,02$] überdeckte die Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Somit besteht die Möglichkeit, dass dieser Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt.

Somit ergab sich bezüglich der Blutungsstärke insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der HF-Ablation gegenüber S / R.

4.5.1.2 Ergebnisse zur Dysmenorrhö / Schmerzen

Für den Vergleich HF-Ablation versus S / R lagen Daten zur Dysmenorrhö mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Cooper 2002) vor. Verfügbar waren Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen mit Dysmenorrhö zu den Zeitpunkten 1 Jahr und 3 Jahre. Verwertbare Daten zu anderen Schmerzarten lagen nicht vor.

Zum Zeitpunkt 1 Jahr ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der HF-Ablation (OR 0,51; 95 %-KI [0,28; 0,92]; $p = 0,025$), jedoch nicht zum Zeitpunkt 3 Jahre (OR 0,54; 95 %-KI [0,27; 1,07]; $p = 0,082$).

Somit ergab sich bezüglich Dysmenorrhö insgesamt ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der HF-Ablation gegenüber S / R.

4.5.1.3 Ergebnisse zum prämenstruellen Syndrom

Für den Vergleich HF-Ablation versus S / R lagen Daten zum PMS mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Cooper 2002) vor. Verfügbar waren Ergebnisse zum Anteil der Patientinnen mit PMS zu den Zeitpunkten 1 Jahr und 3 Jahre.

Ein statistisch signifikanter Effekt ergab sich weder zum Zeitpunkt 1 Jahr (OR 1,04; 95 %-KI [0,60; 1,83]; $p = 0,893$) noch zum Zeitpunkt 3 Jahre (OR 0,75; 95 %-KI [0,42; 1,37]; $p = 0,407$).

Somit ergab sich bezüglich eines PMS kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der HF-Ablation gegenüber S / R.

4.5.1.4 Ergebnisse zur depressiven Symptomatik

Zu diesem Endpunkt wurden keine Daten erhoben.

4.5.1.5 Ergebnisse zur Angstsymptomatik

Zu diesem Endpunkt wurden keine Daten erhoben.

4.5.1.6 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

Für den Vergleich HF-Ablation versus S / R lagen verwertbare Daten zu Aktivitäten des täglichen Lebens mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Cooper 2002) vor. Die Daten wurden mithilfe des Menstrual Impact Questionnaires erhoben. Verwertbar waren Ergebnisse zum Zeitpunkt 1 Jahr.

Für keines der 8 abgefragten Items des Menstrual Impact Questionnaires ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt (siehe Tabelle 23).

Somit ergab sich bezüglich der Aktivitäten des täglichen Lebens kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der HF-Ablation gegenüber S / R.

4.5.1.7 Ergebnisse zum Gesundheitszustand

Zu diesem Endpunkt wurden keine Daten erhoben.

4.5.1.8 Ergebnisse zu postoperativen Schmerzen

Zu diesem Endpunkt wurden keine Daten erhoben.

4.5.1.9 Ergebnisse zu Fehltagen nach dem Eingriff

Zu diesem Endpunkt wurden keine Daten erhoben.

4.5.1.10 Ergebnisse zu operativen Reinterventionen

Für den Vergleich HF-Ablation versus S / R lagen Daten zu den spezifischen operativen Reinterventionen Hysterektomie und Reablation mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor, nicht jedoch für operative Reinterventionen insgesamt. Verfügbar waren Ergebnisse zu Hysterektomien zu den Zeitpunkten 1 Jahr und 3 Jahre sowie zu Reablationen zum Zeitpunkt 1 Jahr jeweils aus beiden Studien (Cooper 2002 und Corson 2000).

Weder bezüglich der Hysterektomien zum Zeitpunkt 1 Jahr (OR 0,71; 95 %-KI [0,24; 2,07]; $p = 0,525$) bzw. 3 Jahre (OR 0,85; 95 %-KI [0,39; 1,87]; $p = 0,685$) noch bezüglich der Reablationen zu 1 Jahr (OR 1,84; 95 %-KI [0,29; 11,79]; $p = 0,520$) ergab sich ein statistisch signifikanter gepoolter Effekt.

Somit ergab sich – basierend auf den Ergebnissen zu Hysterektomien und Reablationen – bezüglich operativer Reinterventionen kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der HF-Ablation gegenüber S / R.

4.5.1.11 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Für den Vergleich HF-Ablation versus S / R lagen Daten zu unerwünschten Ereignissen mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus beiden Studien (Cooper 2002 und Corson 2000) vor.

In der Studie Cooper 2002 wurden UEs getrennt für 4 verschiedene Zeiträume berichtet (intraoperativ, < 24 Stunden postoperativ, > 24 Stunden bis 2 Wochen postoperativ, > 2 Wochen bis 1 Jahr postoperativ). Es war nicht erkennbar, ob und wie viele Patientinnen in mehr als einem Zeitfenster UEs erlitten. Daher konnte keine Gesamtrate an Patientinnen mit UEs (d. h. über alle 4 Zeiträume hinweg) berechnet werden.

In der Studie Corson 2000 war unklar, ob UEs systematisch erhoben und vollständig berichtet wurden. Es wurden lediglich intraoperative UEs berichtet sowie weitere als Behandlungskomplikationen bezeichnete Ereignisse ohne Angabe des Bezugszeitraums.

Darüber hinaus beinhalteten die berichteten UEs in beiden Studien auch nicht patientenrelevante Ereignisse und solche mit fraglicher Patientenrelevanz.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien war daher nur für die intraoperativen UEs sinnvoll.

Es ergab sich ein statistisch signifikanter gepoolter Effekt für intraoperative UEs (OR 0,22; 95 %-KI [0,06; 0,83]; $p = 0,026$) und damit ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der HF-Ablation.

Bei den 3 intraoperativen UEs unter HF-Ablation (bei 3 Patientinnen) handelte es sich um 1 Bradykardie mit fraglicher Patientenrelevanz (Cooper 2002) sowie um 2 Ereignisse, die als

nicht patientenrelevant eingeschätzt wurden (1 Verrutschen des Elektrodenballons in die Kaiserschnittnarbe und 1 Muskelfaszikulation, Corson 2000). Demgegenüber stehen in den Vergleichsgruppen beider Studien insgesamt 10 Ereignisse (bei 10 Patientinnen), darunter 1 Ereignis mit unklarer Patientenrelevanz. Bei den 10 Ereignissen handelte es sich um 4 Uterusperforationen, 4 Zervixrisse, 1 Zervixstenose und 1 Fluid Overload. Fluid Overload bezeichnet die übermäßige Aufnahme von Spülflüssigkeit in den Blutkreislauf, die zu Elektrolytstörungen mit potenziell lebensbedrohlichen neurologischen Komplikationen führen kann [22]. Bei der betroffenen Patientin wurde angegeben, dass keine Komplikationen aus dem Fluid Overload resultierten. Da jedoch Angaben zur Symptomatik fehlten, ist bei diesem Ereignis unklar, ob es als direkt patientenrelevant betrachtet werden kann. Bei Betrachtung allein der sicher patientenrelevanten Ereignisse (0 versus 9) fiele der Vorteil der HF-Ablation gegenüber S / R also noch deutlicher aus.

Zu späteren Zeitpunkten wurden UEs in den beiden Studien nur noch in geringer Zahl berichtet. In der Studie Cooper 2002 waren es jeweils in Interventions- und Kontrollgruppe im Zeitraum < 24 Stunden postoperativ (ohne den intraoperativen Zeitraum) 6 (3,4 %) bzw. 4 Patientinnen (4,4 %) mit UE. Im Zeitraum > 24 Stunden bis 2 Wochen postoperativ wurden 4 (2,3 %) bzw. 6 (6,7 %) Patientinnen mit UE angegeben, im Zeitraum > 2 Wochen bis 1 Jahr 19 (10,9 %) bzw. 15 Patientinnen (16,7 %). In der Studie Corson 2000 wurden in den beiden Vergleichsgruppen jeweils 4 postoperative Ereignisse (ohne Angabe des konkreten Zeitraums und ohne Angabe zur Anzahl der Patientinnen mit Ereignis) berichtet. Erkennbar schwerwiegende oder lebensbedrohliche Ereignisse waren nicht darunter.

Aufgrund der Unsicherheit, ob einzelne Patientinnen mehrmals zu unterschiedlichen Zeitpunkten UEs aufwiesen und welche Gesamtrate an Patientinnen mit UEs sich ergibt, ergab sich hinsichtlich UEs insgesamt nur ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der HF-Ablation gegenüber S / R.

4.5.1.12 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In beiden Studien war die Erhebung dieses Endpunkts geplant, jedoch wurden keine Ergebnisse berichtet.

4.5.1.13 Ergebnisse zur Mortalität

Zu diesem Endpunkt wurden keine Daten erhoben.

4.5.2 Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation

4.5.2.1 Ergebnisse zur Blutungsstärke

Um die Blutungsstärke mit ihren verschiedenen Dimensionen abzubilden, wurden Ergebnisse verschiedener zugehöriger Endpunkte zur Charakterisierung des übergeordneten Endpunkts herangezogen. Die Ergebnisse mündeten anschließend in eine gemeinsame Nutzensaussage für den Endpunkt Blutungsstärke.

Für den Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation lagen Daten zur Blutungsstärke aus allen 4 Studien dieses Vergleichs vor. Herangezogen wurden Ergebnisse zur Amenorrhö, zur Blutungsreduktion, zum Koagelabgang und zur Menstruationsdauer.

Amenorrhö

Zum Anteil der Patientinnen mit Amenorrhö lagen Daten vor mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie zu den Zeitpunkten 1 und 5 Jahre (Bongers 2004) und mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus derselben Studie zum Zeitpunkt 10 Jahre sowie aus den 3 übrigen Studien. Herangezogen wurden Ergebnisse der Zeitpunkte 3 Monate (COAT), 1 Jahr (Abbott 2003, Bongers 2004 und Penninx 2016), 5 Jahre (Bongers 2004 und COAT) und 10 Jahre (Bongers 2004).

Die Daten zum Zeitpunkt 1 Jahr (Abbott 2003, Bongers 2004 und Penninx 2016) wurden gemeinsam mit den Daten zu 3 Monaten (COAT) metaanalytisch zusammengefasst. Der Einbezug der 3-Monats-Daten erschien angemessen unter der Annahme, dass sich ein nach wenigen Monaten erreichter Therapieeffekt in Bezug auf die Blutungsstärke in der Regel nicht mehr maßgeblich verändert.

In der Studie Bongers 2004 mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit lag ein statistisch signifikanter Effekt (OR 9,25; 95 %-KI [2,64; 32,36], $p < 0,001$) zugunsten der HF-Ablation nach 1 Jahr vor. Der gepoolte Effekt zum Zeitpunkt 1 Jahr war ebenfalls statistisch signifikant (OR 4,25; 95 %-KI [1,63; 11,07]; $p = 0,017$). Für die späteren Zeitpunkte ergaben sich keine statistisch signifikanten Effekte, weder in der Studie Bongers 2004 mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zum Zeitpunkt 5 Jahre (OR 2,09; 95 %-KI [0,93; 4,69]; $p = 0,077$) noch im gepoolten Effekt zum Zeitpunkt 5 Jahre aus 2 Studien (OR 1,65; 95 %-KI [0,87; 3,10]; $p = 0,123$) noch zum Zeitpunkt 10 Jahre aus der Studie Bongers 2004 mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (OR 1,37; 95 %-KI [0,57; 3,29]; $p = 0,571$).

Die Ergebnisse zu den späteren Zeitpunkten stellen den Vorteil zum Zeitpunkt 1 Jahr nicht infrage, da angesichts des durchschnittlichen Alters der Patientinnen zu Baseline (zwischen 41,8 und 43,8 Jahren in den Studien Bongers 2004 und COAT) erwartbar war, dass bei einem Teil der Frauen nach 5 bzw. 10 Jahren bereits die Menopause begonnen hat.

Somit ergab sich bezüglich Amenorrhö ein Beleg für einen Effekt zugunsten der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation.

Blutungsreduktion

Zum Median des PBAC-Scores lagen aus 1 Studie (Bongers 2004) Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit und aus 1 weiteren Studie (Abbott 2003) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zum Zeitpunkt 1 Jahr vor. In der Studie Bongers 2004 fehlten allerdings numerische Angaben zum PBAC-Score, und die Angaben konnten aus der präsentierten Grafik nicht hinreichend genau abgelesen werden. Darüber hinaus lagen zum Anteil der Patientinnen mit einer subjektiven Verbesserung der Menorrhagie (viel oder ein bisschen besser vs. gleich

oder schlechter) Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (COAT) zum Zeitpunkt 3 Monate vor.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten zur Blutungsreduktion war wegen der unterschiedlichen Operationalisierungen zwischen den Studien COAT und Abbott 2013 bzw. wegen der fehlenden numerischen Angaben (Bongers 2004) nicht möglich.

Die grafische Darstellung der Studie Bongers 2004 deutete einen numerischen Vorteil der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation an, und der p-Wert wurde mit 0,02 angegeben.

In der Studie Abbott 2003 betrug der PBAC-Score im Median jeweils in der Interventions- und Vergleichsgruppe nach 1 Jahr nur noch 3 (Spannweite 0–1720) bzw. 21 (Spannweite 0–157) Punkte.

Der Anteil der Patientinnen mit subjektiver Verbesserung der Menorrhagie war in der Studie COAT nach 3 Monaten nicht statistisch signifikant unterschiedlich (OR 1,55; 95 %-KI [0,24; 9,85]; $p = 0,750$).

Primär basierend auf den Ergebnissen der Studie Bongers 2004 mit hoher Ergebnissicherheit ergab sich somit bezüglich der Blutungsreduktion ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation.

Koagelabgang

Zum Anteil der Patientinnen mit Koagelabgang während der Periode zum Zeitpunkt 1 Jahr lieferte 1 Studie (Bongers 2004) Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit, eine weitere Studie (Penninx 2016) lieferte entsprechende Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit. Die Studie Bongers 2004 lieferte außerdem Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zu den Zeitpunkten 5 und 10 Jahre.

In der Studie Bongers 2004 mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit lag zum Zeitpunkt 1 Jahr ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der HF-Ablation vor (OR 0,15; 95 %-KI [0,03; 0,79], $p = 0,012$). Der gepoolte Effekt aus beiden Studien zu demselben Zeitpunkt war ebenfalls statistisch signifikant zugunsten der HF-Ablation (OR 0,39; 95 %-KI [0,16; 0,92]; $p = 0,031$).

Auch die Ergebnisse zu 5 Jahren der Studie Bongers 2004 zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der HF-Ablation (OR 0,2; 95 %-KI [0,06; 0,62]; $p = 0,003$), zum Zeitpunkt 10 Jahre hingegen nicht (OR 0,65; 95 %-KI [0,14; 3,13]; $p = 0,645$). Die Ergebnisse zum letzten Zeitpunkt stellen den Vorteil zu den Zeitpunkten 1 und 5 Jahre nicht infrage, da angesichts des durchschnittlichen Alters der Patientinnen zu Baseline (42,6 bzw. 43,1 Jahre in der Studie Bongers 2004) erwartbar war, dass bei einem Teil der Frauen nach 10 Jahren bereits die Menopause begonnen hat.

Somit ergab sich bezüglich des Koagelabgangs ein Beleg für einen Effekt zugunsten der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation.

Menstruationsdauer

Zur Menstruationsdauer in Tagen zum Zeitpunkt 1 Jahr lieferte 1 Studie (Bongers 2004) Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit, 2 weitere Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit (Abbott 2003 und Penninx 2016). Zusätzlich lieferte 1 Studie Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zum Zeitpunkt 5 Jahre (Bongers 2004). Frauen mit Amenorrhö wurden dabei in der Studie Bongers 2004 in die Berechnung der Menstruationsdauer inkludiert (Dauer = 0 Tage), in der Studie Abbott 2003 hingegen nicht. In der Studie Penninx 2016 war unklar, ob Frauen mit Amenorrhö in der Analyse enthalten waren oder nicht.

Wegen des Einschlusses von Frauen mit Amenorrhö bei den Angaben zur Menstruationsdauer und eines unterschiedlichen Anteils an Frauen mit einer Menstruationsdauer von 0 Tagen zwischen den beiden Gruppen war eine Umrechnung der in der Studie Bongers 2004 vorhandenen Angaben (Median, Minimum und Maximum) zu Mittelwertdifferenz, Standardabweichung und p-Wert nicht sinnvoll.

Wegen der unterschiedlichen Operationalisierungen im Hinblick auf die Berücksichtigung von Patientinnen mit Amenorrhö war eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse nicht sinnvoll.

Alle 3 Studien ergaben statistisch signifikante Effekte zugunsten der HF-Ablation und damit deutlich gleichgerichtete Effekte: Die Studie Bongers 2004 zeigte sowohl zum Zeitpunkt 1 Jahr als auch zum Zeitpunkt 5 Jahre eine statistisch signifikant kürzere Menstruationsdauer nach HF-Ablation im Vergleich zur Ballonablation (Differenz zwischen den Medianen jeweils für beide Zeitpunkte -3; 95 %-KI [-1; -6]; $p < 0,05$). Die Studien Abbott 2003 und Penninx 2016 zeigten ebenfalls eine statistisch signifikant kürzere Menstruationsdauer nach HF-Ablation jeweils zum Zeitpunkt 1 Jahr (Abbott 2003: MWD -1,38; 95 %-KI [-2,13; -0,62]; $p < 0,001$; Penninx 2016: MWD -1,8; 95 %-KI [-2,63; -0,57]; $p = 0,003$).

Somit ergab sich bezüglich der Menstruationsdauer ein Beleg für einen Effekt zugunsten der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation.

Nutzaussage in Bezug auf die Blutungsstärke gesamt

Somit ergab sich bezüglich der Blutungsstärke insgesamt ein Beleg für einen höheren Nutzen der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation.

4.5.2.2 Ergebnisse zu Dysmenorrhö / Schmerzen

Für den Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation lagen Daten zur Dysmenorrhö aus allen 4 Studien dieses Vergleichs vor und aus 1 Studie zusätzlich Daten zu Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (Abbott 2003).

Dysmenorrhö

Zur Dysmenorrhö lieferte 1 Studie (Bongers 2004) Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zum Zeitpunkt 1 Jahr, 2 weitere Studien (Abbott 2003 und Penninx 2016) lieferten entsprechende Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit. Darüber hinaus lieferte 1 Studie (COAT) verwertbare Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zum Zeitpunkt 3 Monate und 1 Studie (Bongers 2004) Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zu den Zeitpunkten 5 und 10 Jahre.

In 1 Studie (Abbott 2003) wurde die Stärke der Dysmenorrhö mithilfe einer VAS (Wertebereich 0–100) erhoben, während in den übrigen 3 Studien (Bongers 2004, COAT, Penninx 2016) die Dysmenorrhö jeweils über Kategorien erhoben wurde. In der Studie Bongers 2004 wurden die Kategorien stark und moderat erhoben, jedoch ging aus den Angaben nicht eindeutig hervor, ob sich die Ergebnisse auf Frauen mit der Antwort starke oder mit den Antworten starke und moderate Dysmenorrhö bezogen. In der Studie Penninx 2016 wurde der Anteil der Patientinnen mit Dysmenorrhö gezählt, ohne eine Differenzierung nach Ausprägung der Symptomatik vorzunehmen. In der Studie COAT wurden die Ergebnisse als Anteil der Patientinnen mit Verbesserung der Dysmenorrhö (viel oder etwas besser gegenüber gleich oder schlechter) berichtet.

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien Bongers 2004 und Penninx 2016 zur Dysmenorrhö nach 1 Jahr. Die Ergebnisse der Studien COAT und Abbott 2003 wurden wegen der abweichenden Operationalisierungen separat betrachtet.

Für die Studie Bongers 2004 mit hoher Ergebnissicherheit ergab sich kein statistisch signifikanter Effekt zum Zeitpunkt 1 Jahr (OR 0,48; 95 %-KI [0,15; 1,59]; $p = 0,262$). Der gepoolte Effekt zur Rate der Patientinnen mit Dysmenorrhö ergab auch keinen statistisch signifikanten Unterschied (OR 0,50; 95 %-KI [0,23; 1,10]; $p = 0,084$). Die Ergebnisse zur Verbesserung der Dysmenorrhö aus 1 Studie (COAT) zum Zeitpunkt 3 Monate zeigten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Effekt (OR 1,05; 95 %-KI [0,31; 3,47]; $p > 0,999$). Nur die Ergebnisse zur Stärke der Dysmenorrhö gemessen per VAS aus 1 Studie (Abbott 2003) zum Zeitpunkt 1 Jahr zeigten einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der HF-Ablation ($p = 0,008$; keine Angaben zu Effektschätzer und KI).

Schmerzen beim Geschlechtsverkehr

Die Daten zu Schmerzen beim Geschlechtsverkehr aus 1 Studie (Abbott 2003) zum Zeitpunkt 1 Jahr wiesen eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit auf.

Die Schmerzen beim Geschlechtsverkehr wurden mithilfe einer VAS (Wertebereich 0–100) erhoben.

Die Ergebnisse zum Zeitpunkt 1 Jahr zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt ($p = 0,23$; keine Angaben zu Effektschätzer und KI).

Nutzaussage in Bezug auf Dysmenorrhö / Schmerzen

Somit ergab sich bezüglich Dysmenorrhö / Schmerzen insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation.

4.5.2.3 Ergebnisse zum prämenstruellen Syndrom

Für den Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation lagen Daten zum PMS mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Abbott 2003) vor. In der Studie wurde die Stärke des PMS mithilfe einer VAS (Wertebereich 0–100) gemessen. Herangezogen wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt 1 Jahr.

Es zeigte sich eine statistisch signifikant geringer ausgeprägte PMS-Symptomatik bei der HF-Ablation im Vergleich zur Ballonablation nach 1 Jahr: Der Median jeweils in Interventions- und Vergleichsgruppe betrug 0 bzw. 32 (Spannweite jeweils 0–100, $p = 0,007$).

Somit ergab sich bezüglich eines PMS ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation.

4.5.2.4 Ergebnisse zur depressiven Symptomatik

Für den Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation lagen Daten zur depressiven Symptomatik, erhoben per Self-rating Depression Scale (SDS), mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Bongers 2004) vor. Herangezogen wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt 6 Monate.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt in der SDS zum Zeitpunkt 6 Monate ($p = 0,67$, keine Angaben zu Effektschätzer und KI).

Somit ergab sich bezüglich der depressiven Symptomatik kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation.

4.5.2.5 Ergebnisse zur Angstsymptomatik

Für den Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation lagen Daten zur Angstsymptomatik, erhoben per State-Trait Anxiety Inventory (STAI), mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (Bongers 2004) vor. Herangezogen wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt 2 Wochen.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt im STAI zum Zeitpunkt 2 Wochen ($p = 0,39$, keine Angaben zu Effektschätzer und KI).

Somit ergab sich bezüglich der Angstsymptomatik kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation.

4.5.2.6 Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens

Zu diesem Endpunkt lagen keine verwertbaren Daten vor.

4.5.2.7 Ergebnisse zum Gesundheitszustand

Für den Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation lagen Daten zum Gesundheitszustand mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien (Abbott 2003 und COAT) vor. Die Daten wurden mithilfe des Menorrhagia Outcomes Questionnaire (MOQ, Werte standardisiert auf einen Mittelwert von 50, höhere Werte bedeuten ein schlechteres Ergebnis) (COAT) und der VAS des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D, Wertebereich 0–100) (Abbott 2003 und COAT) erhoben. Herangezogen wurden Ergebnisse zum Zeitpunkt 3 Monate (COAT) bzw. 1 Jahr (Abbott 2003).

Es erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zur EQ-5D VAS, weil fraglich war, ob die Ergebnisse der unterschiedlichen Messzeitpunkte ausreichend vergleichbar sind.

Weder im MOQ zu 1 Jahr in der Studie COAT (MWD $-0,4$; 95 %-KI $[-3,4; 2,3]$; $p = 0,8$) noch in der EQ-5D VAS zu 3 Monaten in der Studie COAT (MWD $-1,9$; 95 %-KI $[-11,4; 7,6]$; $p = 0,7$) bzw. zu 1 Jahr in der Studie Abbott 2003 (MWD $-2,1$; 95 %-KI $[-5,9; 10,3]$; kein p -Wert angegeben, nicht statistisch signifikant) ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt.

Somit ergab sich bezüglich des Gesundheitszustands kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation.

4.5.2.8 Ergebnisse zu postoperativen Schmerzen

Für den Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation lagen Daten zu postoperativen Schmerzen mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien (Abbott 2003 und Penninx 2016) vor. In beiden Studien wurde die Stärke der Schmerzen mithilfe einer VAS gemessen (Wertebereich 0–100 bzw. 0–10). Verfügbar waren Ergebnisse zu den Zeitpunkten 1, 4, 12 und 24 Stunden postoperativ (Penninx 2016) bzw. 4 Stunden postoperativ (Abbott 2003).

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 4 Stunden war nicht möglich, weil in der Studie Abbott 2003 keine Streuungsmaße angegeben waren und auch nicht abgeleitet werden konnten.

Zu keinem der 4 Messzeitpunkte zeigte sich in der Studie Penninx 2016 ein statistisch signifikanter Effekt (siehe Tabelle 48). In der Studie Abbott 2003 hingegen zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der HF-Ablation 4 Stunden postoperativ (Median in Interventions- bzw. Kontrollgruppe: 48 bzw. 78, keine Streuungsmaße angegeben; $p = 0,01$).

Somit ergab sich bezüglich postoperativer Schmerzen wegen der heterogenen Ergebnisse kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation.

4.5.2.9 Ergebnisse zu Fehltagen nach dem Eingriff

Für den Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation lagen Daten zu Fehltagen nach dem Eingriff mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 1 Studie (COAT) vor.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt (MWD 0,2; 95 %-KI [-5,9; 6,2]; $p > 0,99$).

Somit ergab sich bezüglich Fehltagen nach dem Eingriff kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation.

4.5.2.10 Ergebnisse zu operativen Reinterventionen

Für den Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation lagen Daten zu den spezifischen operativen Reinterventionen Hysterektomie und Reablation aus allen 4 Studien dieses Vergleichs vor. Für operative Reinterventionen insgesamt lagen keine Daten vor. Herangezogen wurden Ergebnisse zu Hysterektomien und Reablationen jeweils zu den Zeitpunkten 1 Jahr, 5 und 10 Jahre.

Hysterektomien

Zum Anteil der Patientinnen mit Hysterektomie zum Zeitpunkt 1 Jahr lieferte 1 Studie Daten mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (Bongers 2004), 2 weitere Studien lieferten entsprechende Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit (Abbott 2003 und Penninx 2016). Weiterhin lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus 2 Studien (Bongers 2004 und COAT) zum Zeitpunkt 5 Jahre und aus 1 Studie zum Zeitpunkt 10 Jahre (Bongers 2004) vor.

In der Studie mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit (Bongers 2004) war der Effekt zum Zeitpunkt 1 Jahr nicht statistisch signifikant (OR 0,49; 95 %-KI [0,12; 2,08], $p = 0,406$). Die gepoolten Effekte zu Hysterektomieraten zum Zeitpunkt 1 Jahr (OR 0,69; 95 %-KI [0,16; 2,91]; $p = 0,381$) und 5 Jahre (OR 0,75; 95 %-KI [0,29; 1,94]; $p = 0,549$) waren auch nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse zum Zeitpunkt 10 Jahre aus 1 Studie zeigten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Effekt (OR 1,02; 95 %-KI [0,32; 3,24]; $p > 0,999$).

Reablationen

Zum Anteil der Patientinnen mit Reablation lagen Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus allen 4 Studien vor zum Zeitpunkt 1 Jahr (Abbott 2003 und Penninx 2016), 5 Jahre (Bongers 2004 und COAT) und 10 Jahre (Bongers 2004).

Bei den Ergebnissen zu 1 Jahr erfolgte keine metaanalytische Zusammenfassung, da nur 1 Ereignis in 1 Studie auftrat und eine Zusammenfassung nicht informativ gewesen wäre.

Weder der gepoolte Effekt zum Zeitpunkt 5 Jahre (OR 0,29; 95 %-KI [0,04; 2,19]; $p = 0,232$) noch der Effekt auf Einzelstudienzebene zum Zeitpunkt 10 Jahre (OR 1,01; 95 %-KI [0,09; 11,59]; $p > 0,999$) war statistisch signifikant.

Nutzaussage in Bezug auf operative Reinterventionen

Somit ergab sich – basierend auf den Ergebnissen zu Hysterektomien und Reablationen – bezüglich operativer Reinterventionen insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation.

4.5.2.11 Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Alle 4 Studien lieferten Daten zu UEs mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit.

In der Studie **Abbott 2003** wurde berichtet, dass keine schwerwiegenden intraoperativen Komplikationen auftraten. Angaben dazu, ob es darüber hinaus auch nicht schwerwiegende intraoperative Komplikationen gab, fehlen. Daher ist unklar, ob UEs vollständig erhoben und berichtet wurden. Es wurde außerdem angegeben, dass bis zum Ende des Beobachtungszeitraums von 1 Jahr bei 2 / 37 (5 %) Patientinnen der Interventionsgruppe bzw. 2 / 18 (11 %) in der Kontrollgruppe der Verdacht einer Endometritis bestand und die Betroffenen mit oralen Antibiotika behandelt wurden. Eine Patientin der Interventionsgruppe wies gemäß Angaben in der Publikation starke Schmerzen 4 Monate nach dem Eingriff auf, verursacht durch eine Hämatometra. Für eine Patientin der Vergleichsgruppe wurde berichtet, dass sie 8 Monate nach der Intervention schwanger wurde und eine inkomplette Fehlgeburt erlitt.

Für die Studie **Bongers 2004** wurde berichtet, dass während der Behandlung keine Komplikationen auftraten. Weitere Angaben zu UEs finden sich nur zum 10-Jahres-Follow-up: Bei 1 / 69 (1 %) ausgewerteten Patientinnen in der Interventionsgruppe erfolgte eine Hysterektomie aufgrund einer Zervikalstenose, die eine Hämatometra und zyklusabhängige Schmerzen verursachte. Unter den 35 zu diesem Zeitpunkt ausgewerteten Patientinnen der Vergleichsgruppe wurden keine UEs berichtet. Darüber hinaus befanden sich unter den Gründen für Hysterektomien weitere Ereignisse, die als UEs gezählt werden können (siehe Tabelle 51). Angaben zu anderen UEs, die nicht während der Behandlung auftraten oder die keine Hysterektomie bedingten, fehlen. Dass solche anderen UEs gar nicht auftraten, ist unwahrscheinlich angesichts der langen Beobachtungsdauer von 10 Jahren. Eine unvollständige Erfassung bzw. Berichterstattung von UEs im nicht mehr unmittelbar postoperativen Zeitraum ist daher wahrscheinlich.

In der Studie **COAT** wurde berichtet, dass in Interventions- und Kontrollgruppe jeweils 2 Patientinnen (von 42 bzw. 39 Patientinnen in Interventions- bzw. Kontrollgruppe) postoperative Komplikationen aufwiesen. Es handelte sich dabei um 1 Patientin in der Interventionsgruppe mit schweren, ins Bein ausstrahlenden Schmerzen, je 1 Patientin aus beiden Gruppen, die zur postoperativen Schmerzkontrolle eine Nacht stationär aufgenommen wurde, und 1 Patientin der Kontrollgruppe mit vasovagaler Reaktion. Schwerwiegende intraoperative Komplikationen traten gemäß Angaben in den Publikationen nicht auf. Im Zeitraum bis 3 Monate wurde außerdem bei 2 / 42 Patientinnen (5 %) der Interventionsgruppe bzw. 5 / 39 Patientinnen (13 %) der Kontrollgruppe eine Endometritis berichtet. Ob die Angaben zu UEs im nicht mehr unmittelbar postoperativen Zeitraum bis 3 Monate damit

vollständig sind, ist unklar. Angaben zu später auftretenden UEs fehlen. Dass solche gar nicht auftraten, ist unwahrscheinlich angesichts der langen Beobachtungsdauer von 5 Jahren. Eine unvollständige Erfassung bzw. Berichterstattung von UEs im Zeitraum über 3 Monate hinaus ist daher wahrscheinlich.

In Bezug auf die Studie **Penninx 2016** wurde lediglich angegeben, dass keine Komplikationen aufgetreten waren. Ob sich diese Angabe auf einen bestimmten Zeitraum oder auf die gesamte Dauer der Nachbeobachtung von 1 Jahr bezieht, wurde nicht spezifiziert. Es ist daher unklar, ob UEs vollständig erhoben und berichtet wurden.

Basierend auf den verfügbaren Daten ergab sich für den Endpunkt UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden der HF-Ablation im Vergleich zur Ballonablation.

4.5.2.12 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für den Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation lagen Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit aus allen 4 Studien vor. Herangezogen wurden Ergebnisse des Multi-attribute Utility Assessment Tools (Wertebereich 0–100, höhere Werte bedeuten höhere Lebensqualität) zu 3 Monaten bzw. 1 Jahr (COAT und Penninx 2016), des Physical- und Mental Component Scores des SF-12-Fragebogens zu 1 Jahr (Abbott 2003) und der Einzelitems des SF-36-Fragebogens zu 6 Monaten und 5 Jahren (Bongers 2004).

Eine metaanalytische Zusammenfassung war wegen der unterschiedlichen Messzeitpunkte (beim Multi-attribute Utility Assessment Tool) bzw. wegen der unterschiedlichen Arten der Auswertung (beim SF-12 und SF-36) nicht sinnvoll.

Weder im Multi-attribute Utility Assessment Tool zu 3 Monaten (Differenz der Veränderungen gegenüber Baseline 4,8; 95 %-KI [-8,0; 17,6]; $p = 0,5$) und 1 Jahr (nicht statistisch signifikant, ohne weitere Angaben) noch in den 8 Items des SF-36-Fragebogens zu 6 Monaten und 5 Jahren (siehe Tabelle 56) ergaben sich statistisch signifikante Effekte. Lediglich im Mental Component Score (MWD -8,1; 95 %-KI [-15,7; -0,34]; $p = 0,04$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Zeitpunkt 1 Jahr, jedoch nicht im Physical Component Score (MWD -1,8; 95 %-KI [-7,3; 3,6]; nicht statistisch signifikant, kein p-Wert angegeben).

Somit ergab sich bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation.

4.5.2.13 Ergebnisse zur Mortalität

Für den Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation lagen Daten zur Mortalität mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit zum Zeitpunkt 10 Jahre aus 1 Studie (Bongers 2004) vor.

In der Studie war die Erhebung der Mortalität nicht geplant, sondern es wurden 2 Todesfälle unter den aus der Studie ausgeschiedenen Patientinnen angegeben. Die beiden Todesfälle wurden erst zum Zeitpunkt 10 Jahre berichtet, sodass davon ausgegangen wird, dass sie erst zwischen 5 und 10 Jahren nach dem Eingriff aufgetreten waren.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt hinsichtlich der Mortalität zum Zeitpunkt 10 Jahre ($p = 0,405$, Effektschätzung und KI nicht informativ).

Somit ergab sich bezüglich der Mortalität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden der HF-Ablation gegenüber der Ballonablation.

4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 2 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Morbidity											LQ	Mortality
Blutungsstärke	Dysmenorrhö / Schmerzen	PMS	Depressive Symptomatik	Angstsymptomatik	Aktivitäten des täglichen Lebens	Gesundheitszustand	Postoperative Schmerzen	Fehltag nach dem Eingriff	Operative Reinterventionen	UEs	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Mortality
HF-Ablation vs. S / R												
↔	↗	↔	-	-	↔	-	-	-	↔	↗	-	-
HF-Ablation vs. Ballonablation												
↗↗	↔	↗	↔	↔	-	↔	↗↘	↔	(↔)	↔	↔	(↔)
↗↗: Beleg für einen höheren Nutzen oder Beleg für einen geringeren Schaden der HF-Ablation gegenüber der Vergleichsintervention ↗: Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der HF-Ablation gegenüber der Vergleichsintervention ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis (↔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann ↗↘: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis -: keine (verwertbaren) Daten berichtet LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; PMS: prämenstruelles Syndrom; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus												

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Es wurden Abstracts einer bisher unpublizierten Studie [23-25] identifiziert. In der in China durchgeführten Studie wurde eine nicht näher beschriebene HF-Ablation mit S / R verglichen. Die Relevanz für die vorliegende Fragestellung ließ sich auf Basis der verfügbaren Angaben jedoch nicht abschließend klären. Das Wissen um diese Studie bleibt wegen der fraglichen Relevanz der Prüfintervention ohne Auswirkungen auf die Gesamtaussage.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Vergleich HF-Ablation versus S / R

Bezüglich der Blutungsstärke, des Leitsymptoms, ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der HF-Ablation gegenüber S / R. Beide Ablationsmethoden lassen jedoch in der Gesamtschau einen vergleichbaren Nutzen erkennen, basierend auf den Effekten der herangezogenen Teilendpunkte und ihrer Präzision.

Es ergab sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen bezüglich Dysmenorrhö bzw. für einen geringeren Schaden bezüglich UEs der HF-Ablation gegenüber S / R.

Der Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden hinsichtlich UEs beruht primär auf den Vorteilen bei den intraoperativen Komplikationen. Die Studie Cooper 2002, bei der von einer vollständigen Berichterstattung von UEs ausgegangen werden kann, zeigte wenige später auftretende Ereignisse (in Interventions- und Kontrollgruppe bei 10,9 % bzw. 16,7 % der Patientinnen im Zeitraum > 2 Wochen bis 1 Jahr), darunter keine erkennbar schwerwiegenden Ereignisse. Dass die UE-Daten nur separat für 4 verschiedene Zeitfenster vorliegen, während die Gesamtrate der Patientinnen mit UEs unbekannt bleibt, beeinträchtigt die Nutzen-Schaden-Abwägung daher nicht wesentlich.

Bei den operativen Reinterventionen ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der HF-Ablation gegenüber S / R. Es lässt sich zwar nicht ausreichend sicher abschätzen, ob die HF-Ablation einen vergleichbaren Nutzen gegenüber S / R aufweist. Hysterektomien und Reablationen wurden jedoch in beiden Gruppen bis 3 Jahre nach dem Eingriff vergleichsweise selten durchgeführt. Daher hat die Unsicherheit, ob die HF-Ablation gegenüber S / R eine höhere Reinterventionsrate aufweist, in der Gesamtabwägung von Nutzen und Schaden nur ein geringes Gewicht.

Dass keine Daten zur Mortalität vorliegen, beeinträchtigt die Nutzen-Schaden-Abwägung nicht, weil aufgrund der vergleichsweise geringen Invasivität von Prüf- und Kontrollintervention Todesfälle nur in sehr seltenen Ausnahmefällen zu erwarten sind.

Die Ergebnisse der übrigen berichteten Endpunkte tragen zur Gesamtabwägung keine darüber hinausgehenden Informationen bei.

In der Gesamtabwägung ergab sich endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der HF-Ablation gegenüber S / R.

Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation

Für die Blutungsstärke als das Leitsymptom ergab sich ein Beleg für einen höheren Nutzen der HF-Ablation gegenüber Ballonablation, für PMS ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.

Bei den operativen Reinterventionen ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen der HF-Ablation gegenüber Ballonablation. Auch in diesem Vergleich lässt sich nicht ausreichend sicher abschätzen, ob die HF-Ablation in Bezug auf operative Reinterventionen einen vergleichbaren Nutzen aufweist. Insgesamt wurden in beiden Gruppen bis 10 Jahre nach dem Eingriff vergleichsweise wenige Hysterektomien und noch weniger Reablationen durchgeführt. Daher hat die Unsicherheit, ob die HF-Ablation gegenüber Ballonablation eine höhere Reinterventionsrate aufweist, in der Gesamtabwägung von Nutzen und Schaden nur ein geringes Gewicht.

(Schwerwiegende) UEs wurden in allen 4 Studien berichtet. Weder bei HF-Ablation noch bei Ballonablation sind UEs in bedeutender Häufigkeit oder Schwere erkennbar, sodass sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden ergab. Allerdings ist in 2 Studien (Abbott 2003 und Penninx 2016) unklar, ob die UEs vollständig erfasst bzw. berichtet wurden. In den anderen 2 Studien (Bongers 2004 und COAT) ist eine unvollständige Erfassung bzw. Berichterstattung von UEs im nicht mehr unmittelbar postoperativen Zeitraum wahrscheinlich. Eine vergleichende Beurteilung des Schadens durch HF-Ablation im Vergleich zur Ballonablation ist daher erschwert.

Die Ergebnisse der übrigen berichteten Endpunkte tragen zur Gesamtabwägung keine zusätzlichen Informationen bei. Dies gilt auch für die Ergebnisse zur Mortalität, da in 1 Studie (Bongers 2004) lediglich 2 Todesfälle auftraten, die zudem über 5 Jahre nach dem Eingriff berichtet wurden, ohne erkennbaren kausalen Bezug.

In der Gesamtabwägung ergab sich endpunktübergreifend ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der HF-Ablation gegenüber Ballonablation.

5 Fazit

Vergleich Hochfrequenzablation gegenüber Schlingenresektion / Rollerballablation

Für den Vergleich der Hochfrequenzablation gegenüber Schlingenresektion kombiniert mit Rollerballablation lagen 2 Studien vor.

Es ergab sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen bezüglich Dysmenorrhö bzw. für einen geringeren Schaden bezüglich unerwünschter Ereignisse der Hochfrequenzablation gegenüber Schlingenresektion / Rollerballablation. Der geringere Schaden hinsichtlich unerwünschter Ereignisse beruht primär auf Vorteilen bei den intraoperativen Komplikationen.

Kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab sich für die Endpunkte Blutungsstärke, prämenstruelles Syndrom, Aktivitäten des täglichen Lebens und operative Reinterventionen. Bei der Blutungsstärke, dem Leitsymptom, lässt sich für beide Verfahren ein vergleichbarer Nutzen erkennen.

Für weitere Morbiditätsendpunkte, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Mortalität lagen keine Daten vor, sodass sich auch hier jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab.

In der Gesamtabwägung von Nutzen und Schaden ergab sich endpunktübergreifend ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Hochfrequenzablation gegenüber Schlingenresektion kombiniert mit Rollerballablation.

Vergleich Hochfrequenzablation gegenüber Ballonablation

Für den Vergleich der Hochfrequenzablation gegenüber Ballonablation lagen 4 Studien vor.

Für die Blutungsstärke ergab sich ein Beleg, für das prämenstruelle Syndrom ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der Hochfrequenzablation gegenüber Ballonablation.

Kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab sich für die Endpunkte Dysmenorrhö / Schmerzen, depressive Symptomatik, Angstsymptomatik, Gesundheitszustand, postoperative Schmerzen, Fehltage nach dem Eingriff, operative Reinterventionen, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Mortalität.

Für Aktivitäten des täglichen Lebens lagen keine verwertbaren Daten vor, sodass sich auch hier kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder Schaden ergab.

In der Gesamtabwägung ergab sich endpunktübergreifend ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der Hochfrequenzablation gegenüber Ballonablation.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.12.2020 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode bei Menorrhagie beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Am 12.01.2021 wurden Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 01.03.2021 wurde am 08.03.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 15.06.2021, wurde am 22.06.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 20.07.2021 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A4 „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

Spezifizierung in Bezug auf Abschnitt A2.1.3

- Wurde in den jeweiligen Studien die Blutungsstärke über verschiedene Endpunkte bzw. Operationalisierungen erhoben, wurde ggf. eine Auswahl der Ergebnisse getroffen, um multiples Testen zu vermeiden. Um dennoch die verschiedenen Dimensionen der Blutungsstärke angemessen abzubilden, wurden jedoch, sofern vorhanden, Ergebnisse der zugehörigen Endpunkte Amenorrhö, Blutungsreduktion, Koagelabgang und Menstruationsdauer berücksichtigt.

Änderung in Bezug auf Abschnitt A2.3.1

- Je Endpunkt wurde neben dem spätesten Messzeitpunkt mit verwertbaren Daten zusätzlich der Zeitpunkt 1 Jahr nach dem Eingriff dargestellt, sofern vorhanden, um eine bessere Vergleichbarkeit der Studienergebnisse untereinander zu erzielen. Falls in einer Studie keine verwertbaren Daten zum Zeitpunkt 1 Jahr vorlagen, wurden Ergebnisse des nächstgelegenen Zeitpunkts mit verwertbaren Daten ausgewählt. In Bezug auf den Endpunkt Schmerz erfolgte – analog zu UEs – zusätzlich eine Darstellung von Ergebnissen während und kurz nach der Intervention, sofern solche Daten vorhanden waren.

Spezifizierung in Bezug auf Abschnitt A2.3.3

- Lagen 2 Studien vor, wurde im Regelfall ein Modell mit festem Effekt gewählt, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprachen. Im Fall von 3 oder mehr Studien wurde, ausgehend von einem Modell mit zufälligen Effekten, zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall des Knapp-Hartung-Verfahrens schmäler ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Des Weiteren wurde geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens von Knapp und Hartung zu breit ist, z. B. wenn die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Da dies in keiner der durchgeführten Metaanalysen der Fall war, wurde jeweils das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant war. Lag kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wurde geprüft, ob das Verfahren von DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis lieferte. War das Ergebnis nach DerSimonian und Laird nicht statistisch signifikant, wurde auf die qualitative Zusammenfassung verzichtet, da in diesem Fall auch ein korrektes Verfahren keinen statistisch signifikanten Effekt ergeben kann.

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Es ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [26] erstellt.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen mit Menorrhagie und Indikation zur Durchführung einer ablativen Therapie eingeschlossen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Prüfintervention ist die Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode zur flächigen Applikation des hochfrequenten Stromes.

Als Vergleichsintervention kommen die anderen im deutschen Versorgungskontext gebräuchlichen Verfahren zur Resektion bzw. Ablation des Endometriums infrage: die Schlingenresektion und / oder Rollerballablation sowie die Heißwasserballonablation.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität (z. B. Blutungsstärke, Dysmenorrhö)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse (UEs), insbesondere intra- und postoperative Komplikationen
- Mortalität (z. B. infolge des Eingriffs)

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

A2.1.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnis-unsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt A2.1.2 genannten Interventionen und alle in A2.1.3 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.

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.7 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 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen mit Menorrhagie und Indikation zur Durchführung einer ablativen Therapie (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Hochfrequenzablation des Endometriums mittels Netzelektrode zur flächigen Applikation des hochfrequenten Stromes (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Schlingenresektion und / oder Rollerballablation, Ballonablation (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [27] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [28] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

A2.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

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

A2.2 Informationsbeschaffung

A2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans 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 NICE und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die Suche wurde auf das Publikationsdatum ab Januar 2015 eingeschränkt. Die Suche fand am 09.10.2020 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1.

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 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann. Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens 1 diesbezüglich hochwertige und aktuelle Übersicht identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, welche systematische(n) Übersicht(en) für die Bewertung herangezogen werden, erfolgt nach Veröffentlichung des Berichtsplans anhand der darin festgelegten Kriterien.

A2.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

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

Für den Fall, dass mindestens 1 systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.2.1), 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.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

- Herstelleranfragen

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

- Hologic Deutschland GmbH

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

A2.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

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

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 3) 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. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.3 Informationsbewertung und -synthese

A2.3.1 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 vergleichend beschrieben.

Da es sich um eine Intervention handelt, die primär auf langfristige Verbesserungen abzielt, wird je Endpunkt vorzugsweise der späteste Messzeitpunkt dargestellt. Für UEs werden zusätzlich Daten zu Zeitpunkten unmittelbar nach der Intervention dargestellt, da neben langfristigen Folgen insbesondere auch die intra- und postoperativen Komplikationen relevant sind. (Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

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 A2.3.3 bis A2.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen, 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 Patientinnen zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.3.2 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 sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der endpunkterhebenden Person
- 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.

A2.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [29] 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 nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [30]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall 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. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [31] angewendet werden.

(Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)

A2.3.4 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 eingestufteffekt 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 A2.3.6).

A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Alter
- gynäkologische Begleiterkrankungen, z. B. Myome
- gynäkologische Begleitsymptomatik, insbesondere Dysmenorrhö
- andere gynäkologische Eingriffe in der Vorgeschichte, z. B. Tubenligatur

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.6 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 4 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 4: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung werden auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen, die zur Einschränkung des Fazits führen kann. Sollte sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen ergeben, wird auf Grundlage des aktuellen Wissensstandes eine Aussage zum Potenzial getroffen.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von den 3 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A6.1) wurde 1 systematische Übersicht (siehe Tabelle 5) als ausreichend aktuell und hochwertig bewertet und zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt. Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht findet sich in Kapitel A7.

Auf Basis dieser systematischen Übersicht wurden 28 Studien identifiziert, für die daraufhin geprüft wurde, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.1). 3 Publikationen zu relevanten Studien waren Kongressabstracts und erfüllten damit nicht die Einschlusskriterien des Berichts. Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2. Somit wurden insgesamt 6 Studien (11 Dokumente) als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

Tabelle 5: Berücksichtigte systematische Übersichten

Systematische Übersicht	Vollpublikation
Bofill 2019	ja [13]

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

In einem nächsten Schritt erfolgte eine ergänzende Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken für den Zeitraum (ab Mai 2018), der nicht durch die in Abschnitt A3.1.1 identifizierte systematische Übersicht abgedeckt war.

Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.2.1.1 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 Abschnitt A8.1. Die letzte Suche fand am 19.03.2021 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

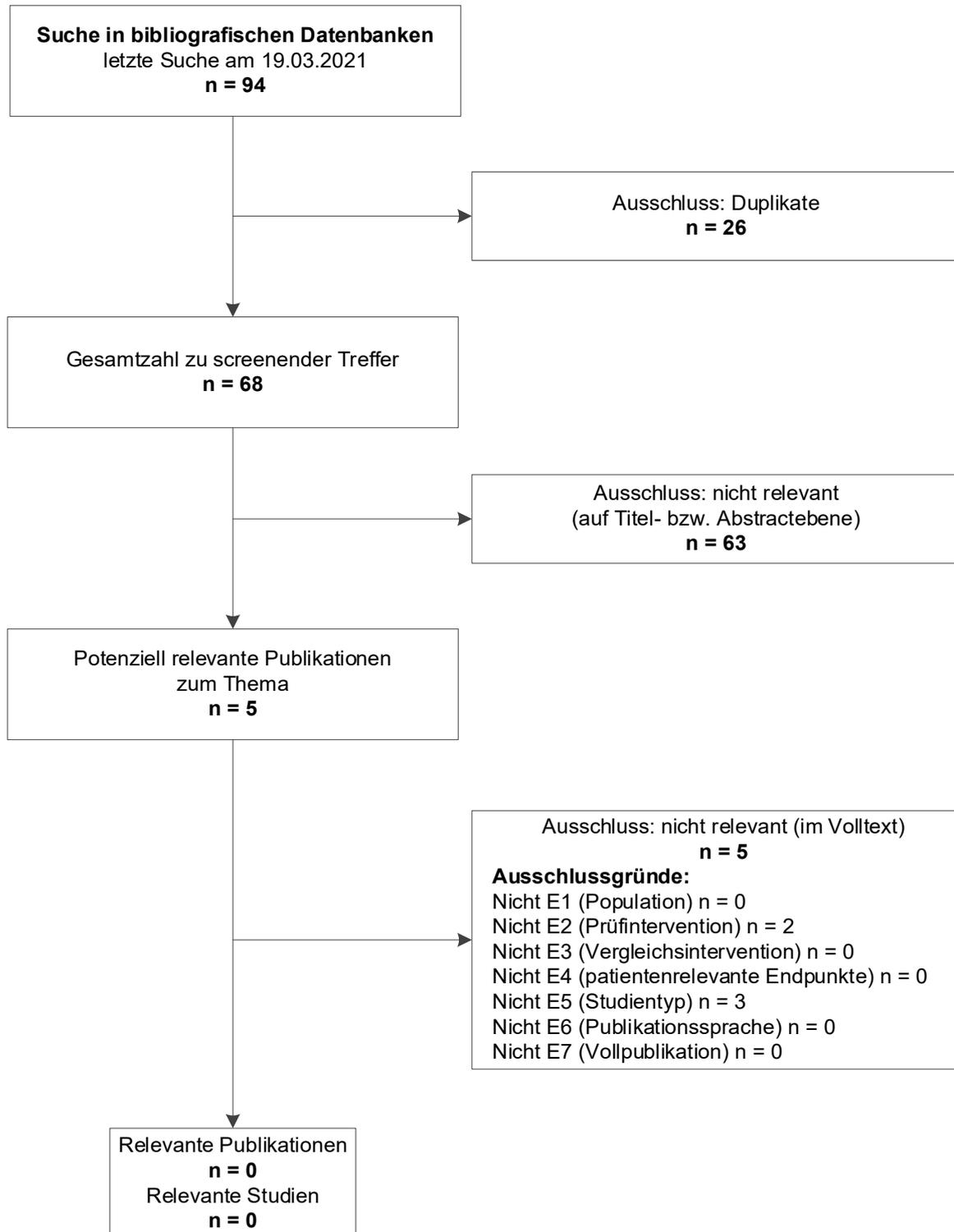


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurde folgende relevante Studie beziehungsweise folgendes relevante Dokument identifiziert (Tabelle 6):

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Penninx 2016	ISRCTN17974690	ISRCTN registry [32]	nein

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A8.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 19.03.2021 statt.

A3.1.2.1.3 Herstelleranfragen

Der Hersteller unterschrieb die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 7):

Tabelle 7: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
Cooper 2002	Novacept ^a	FDA-Zulassungsdokument [33], öffentlich verfügbar

a. Nach Angaben des Herstellers Hologic wurde Novacept von Cytoc und Letztere von Hologic übernommen.
FDA: Food and Drug Administration

Der Hersteller gab an, dass aufgrund der abgelaufenen Aufbewahrungsfrist zu der Studie kein Studienprotokoll und kein Studienbericht mehr vorliegt.

A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.1.2.2.1 Zulassungsbehörden

Auf der Website der Food and Drug Administration (FDA) wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechercheschritte gefunden werden konnten (Tabelle 8):

Tabelle 8: In Zulassungsdokumenten identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente
Cooper 2002	FDA-Zulassungsdokumente [33,34]

FDA: Food and Drug Administration

A3.1.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.2.3 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.2.4 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.1.2.2.5 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 9).

Tabelle 9: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Ghazizadeh 2014	<ul style="list-style-type: none">▪ Methode der Randomisierung▪ Methode der Zuteilung zu den Behandlungsgruppen	nein	-

Die Studie wurde anschließend ausgeschlossen, da die gravierenden Zweifel, dass es sich um eine randomisierte Studie handelte, nicht ausgeräumt werden konnten (siehe Abschnitt A4.3).

Für die Studie Feng 2014 [23-25], die über die systematische Übersicht Bofill 2019 identifiziert wurde, lagen nur Abstracts vor. Da aus den Abstracts die Relevanz für die vorliegende Fragestellung nicht klar hervorging, kam die Studie für eine Autorenanfrage infrage. Jedoch konnten keine Kontaktdaten der Autorinnen und Autoren ermittelt werden. Die Studie wurde daher ausgeschlossen.

Autorenanfragen bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien waren nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

A3.1.2.2.6 Zusätzliche relevante Studien bzw. Dokumente

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten (Tabelle 10):

Tabelle 10: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente
HF-Ablation vs. S / R	
Cooper 2002	Gebrauchsanweisung [35]
HF-Ablation vs. Ballonablation	
COAT	Studienregistereintrag [36], Ergebnispublikation [37]
HF: Hochfrequenz; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation	

Die Gebrauchsanweisung des Medizinprodukts NovaSure wurde über eine Internetrecherche gefunden. Der Studienregistereintrag und die weitere Ergebnispublikation wurden über die Studienregister-ID identifiziert, die in der Erstpublikation [19] der Studie COAT angegeben war.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 6 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 11).

Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
HF-Ablation versus S / R				
Cooper 2002	ja [15]	nein	nein	ja: Gebrauchsanweisung [35] FDA-Zulassungsdokumente [33,34]
Corson 2000	ja [16,38]	nein	nein	nein
HF-Ablation versus Ballonablation				
Abbott 2003	ja [17]	nein	nein	nein
Bongers 2004	ja [18,39-41]	nein	nein	nein
COAT	ja [19,37]	ja [36] / nein	nein	nein
Penninx 2016	ja [20]	ja [32] / nein	nein	nein
FDA: Food and Drug Administration; HF: Hochfrequenz; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation				

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung, Setting	Beobachtungs- dauer	Relevante Endpunkte ^a
HF-Ablation vs. S / R							
Cooper 2002	RCT (2:1), multi- zentrisch (9 Zentren)	265	HF-Ablation mittels NovaSure	Schlingenresektion kombiniert mit Rollerballablation	USA (4 Zentren), Kanada (4 Zentren), Mexiko (1 Zentrum) Behandlungen: 12/1998–04/2001 Setting: k. A.	3 Jahre	primär: PBAC-Score sekundär: Amenorrhö, Blutungsreduktion, Dysmenorrhö, PMS, Aktivitäten des täglichen Lebens, Reinterventionen einschließlich Hysterektomien, UEs einschließlich Komplikationen
Corson 2000	RCT (2:1, später 1:1), multizen- trisch (8 Zentren)	276	HF-Ablation mittels Vesta-System	Schlingenresektion kombiniert mit Rollerballablation	USA Rekrutierung: 11/1995–06/1997 Behandlungen: 01/1996–07/1997 Setting: ambulant oder ambulant im Krankenhaus	1 Jahr	primär: PBAC-Score sekundär: Amenorrhö, Blutungsreduktion, Schmerzen, Rückkehr zu normaler Aktivität, Reinter- ventionen einschließlich Hysterektomien, UE einschließlich Komplikationen
HF-Ablation vs. Ballonablation							
Abbott 2003	RCT (2:1), mono- zentrisch	57	HF-Ablation mittels NovaSure	Ballonablation mittels Cavaterm	UK Rekrutierung: 03/1999–03/2000 Behandlungen: 07/1999–05/2000 ambulante Behandlung im Krankenhaus	1 Jahr	primär: Amenorrhö sekundär: Blutungsreduktion, Dauer der Menstruation, Dysmenorrhö, Schmerzen beim Ge- schlechtsverkehr, PMS, Sexualfunktion, Gesundheitszustand, postoperative Schmerzen, Reinterventionen einschl. Hysterektomien und wiederholter Ablat- tionen, UEs einschl. Komplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung, Setting	Beobachtungs- dauer	Relevante Endpunkte ^a
Bongers 2004	RCT (2:1), mono- zentrisch	126	HF-Ablation mittels NovaSure	Ballonablation mittels ThermaChoice I	Niederlande 11/1999–06/2001 ambulante Behandlung im Krankenhaus	10 Jahre (mittlere Studiendauer 9,8 Jahre)	primär: Amenorrhö sekundär: Blutungsreduktion, Koagelabgang, Dauer der Menstruation, Dysmenorrhö, depressive Symptomatik, Angstsymptomatik, Reinter- ventionen einschl. Hysterektomien, UEs einschl. Komplikationen, gesundheits- bezogene Lebensqualität, Mortalität
COAT	RCT (1:1), mono- zentrisch	81	HF-Ablation mittels NovaSure	Ballonablation mittels ThermaChoice III	UK Rekrutierung: 05/2006–10/2007 ambulante Behandlung	5 Jahre	primär: Amenorrhö sekundär: Blutungsreduktion, Dysmenorrhö, PMS, Angst, Sexualfunktion, Fehltag nach dem Eingriff, Gesundheitszustand, postoperative Schmerzen, Reinterventionen, UEs einschl. Komplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität
Penninx 2016	RCT (1:1), multi- zentrisch (3 Zentren)	104	HF-Ablation mittels NovaSure	Ballonablation mittels Thermablate	Niederlande 06/2009–12/2011 ambulante Behandlung	1 Jahr	primär: Amenorrhö sekundär: Koagelabgang, Dauer der Menstruation, Dysmenorrhö, Schmerzen während und kurz nach dem Eingriff, Reinterventionen, UEs einschl. Komplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität
a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.							
HF: Hochfrequenz; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; PBAC: Pictorial Blood Loss Assessment Chart; PMS: prämenstruelles Syndrom; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus							

Tabelle 13: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
HF-Ablation vs. S / R			
Cooper 2002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HF-Ablation mittels NovaSure ▫ Behandlungsparameter automatisch konfiguriert ▫ Anwendung ohne Perforationsdetektortest ▫ Dauer des Behandlungszyklus im Durchschnitt 90 s 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schlingenresektion mit anschließender Rollerballablation mittels Standardverfahren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine hormonelle Vorbehandlung des Endometriums ▪ Zeitpunkt des Eingriffs unabhängig vom Zyklus
Corson 2000	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HF-Ablation mittels Vesta-System ▪ Standardeinstellungen des Geräts ▫ Dauer des Behandlungszyklus 4 min 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schlingenresektion mit anschließender Rollerballablation mit üblichen Einstellungen des behandelnden Zentrums 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbehandlung des Endometriums mit niedrig dosierten Kontrazeptiva für 14 Tage, Eingriff 4–7 Tage nach Ende der Einnahme
HF-Ablation vs. Ballonablation			
Abbott 2003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HF-Ablation mittels NovaSure ▪ Standardeinstellungen des Geräts ▫ Dauer des Behandlungszyklus: 60–120 s 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ballonablation mittels Cavaterm ▫ Silikonballon mit Glycin gefüllt ▫ Behandlungstemperatur: 65–78° C ▫ Dauer des Behandlungszyklus 15 min ▪ Vorbehandlung: Curettage 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Bongers 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HF-Ablation mittels NovaSure ▪ keine weiteren Angaben 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ballonablation mittels ThermaChoice I ▫ Latexballon mit Dextrose gefüllt ▫ Flüssigkeit im Ballon bei einem Druck von mind. 170 mmHg für 8 min auf 87° C erhitzt ▪ Vorbehandlung: Saugcurettage 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeitpunkt des Eingriffs unabhängig vom Zyklus
COAT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HF-Ablation mittels NovaSure ▪ gemäß Anweisung des Herstellers 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ballonablation mittels ThermaChoice III ▪ gemäß Anweisung des Herstellers 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vor dem Eingriff diagnostische Hysteroskopie ▪ nach dem Eingriff Hysteroskopie zur Prüfung der Vollständigkeit der endometrialen Ablation
Penninx 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HF-Ablation mittels NovaSure ▪ nach Einführung des Gerätes in Gebärmutterhöhle automatische Prüfung der Unversehrtheit der Gebärmutterhöhle mittels CO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ballonablation mittels Thermablate ▫ automatische Kontrolleinheit erhitzt 28 ml Flüssigkeit in 8 min auf 173 °C ▫ in Gebärmutterhöhle befindlicher Silikonballon automatisch mit heißer Flüssigkeit gefüllt bis zu einem Druck von 220 mmHg ▫ Behandlungszeit: 2 min 38 s ▪ Hysteroskopie vor und nach dem Eingriff 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ keine medikamentöse Vorbehandlung, Eingriff zwischen 3. und 8. Tag des Menstruationszyklus geplant
CO ₂ : Kohlenstoffdioxid; HF: Hochfrequenz; mmHG: Millimeter Quecksilbersäule; k. A.: keine Angabe; min: Minuten; s: Sekunde; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation; vs.: versus			

Tabelle 14: Beschreibung der durchgeführten perioperativen Medikation und der Dauer der operativen Behandlung (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Perioperative Medikation und Dauer der operativen Behandlung
HF-Ablation vs. S / R	
Cooper 2002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ angewandte Anästhesie (nach Wahl der behandelnden Person und der Patientin): <ul style="list-style-type: none"> ▫ NovaSure: <ul style="list-style-type: none"> - lokal mit / ohne intravenöse Sedierung: 73,0 % (n / N: 127 / 174) - Vollnarkose oder Epiduralanästhesie: 27,0 % (n / N: 47 / 174) ▫ S / R: <ul style="list-style-type: none"> - lokal mit / ohne intravenöse Sedierung: 17,8 % (n / N: 16 / 90) - Vollnarkose oder Epiduralanästhesie: 82,2 % (n / N: 74 / 90) ▪ verabreichte postoperative Schmerzmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ▫ nach Wahl der behandelnden Person und der Patientin ▪ mittlere gemessene Dauer der operativen Behandlung^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ HF-Ablation: 4,2 min (SD 3,5) ▫ S / R: 24,2 min (SD 11,4)
Corson 2000	<ul style="list-style-type: none"> ▪ angewandte Anästhesie nach Wahl der behandelnden Person und der Patientin: <ul style="list-style-type: none"> ▫ HF-Ablation <ul style="list-style-type: none"> - Parazervikalblock: 86,6 % (n / N: 114^b / 132) - Vollnarkose oder Epiduralanästhesie: 16,7 % (n / N: 22^b / 132) ▫ S / R <ul style="list-style-type: none"> - Parazervikalblock: 23,6 % (n / N: 29^b / 123) - Vollnarkose oder Epiduralanästhesie: 79,7 % (n / N: 98^b / 123) ▪ mittlere gemessene Dauer der operativen Behandlung^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ HF-Ablation: 23,1 min (SD 9,5) ▫ S / R: 39,3^c min (SD 16,6)
HF-Ablation vs. Ballonablation	
Abbott 2003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anästhesie: Parazervikalblock (10 ml Bupivacainhydrochlorid 0,5 %) ▪ Begleitmedikation: 1200 mg Ampicillin und Clavulansäure ▪ postoperative Schmerzmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1000 mg Paracetamol und 100 mg Diclofenac-Suppositorium ▪ mittlere gemessene Dauer der operativen Behandlung^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ HF-Ablation: 4 min (Spannweite: 2–8 min) ▫ Ballonablation: 23 min (Spannweite: 19–29 min)
Bongers 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperative Schmerzmedikation: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 12 Std. + 1 Std. vor Ablation 250 mg Naproxen ▪ Anästhesie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Spinal- oder Vollnarkose ▪ mittlere gemessene Dauer der operativen Behandlung^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ HF-Ablation: 9 min (Spannweite: 5–32 min) ▫ Ballonablation: 14 min (Spannweite: 9–40 min)

Tabelle 14: Beschreibung der durchgeführten perioperativen Medikation und der Dauer der operativen Behandlung (mehrseitige Tabelle)

Studie	Perioperative Medikation und Dauer der operativen Behandlung
COAT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperative Medikation: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1 Std. vor Ablation Analgetika (100 mg Diclofenac, 10 mg Co-Dydramol, 500 mg Paracetamol) und Antiemetika (50 mg Cyclizin) ▫ im Falle von Kontraindikationen gegenüber nicht steroidaler Analgetika: 100 mg Tramadol Hydrochlorid ▪ Anästhesie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ lokale Betäubung (3-mal 2,2 ml Mepivacain 2 %) ▪ mittlere gemessene Dauer der operativen Behandlung^a: <ul style="list-style-type: none"> ▫ HF-Ablation: 12,4 min (SD 3,5) ▫ Ballonablation: 18,6 min (SD 3,6) ▪ nach Bedarf zusätzliche Schmerzmedikation (10 mg Morphin oder 30–60 mg Codein)
Penninx 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ präoperative Schmerzmedikation <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1 Std. vor Eingriff nicht steroidale entzündliche Medikamente (500 mg Naproxen) ▪ Anästhesie <ul style="list-style-type: none"> ▫ Parazervikalblock (12–20 ml Articain mit Adrenalin) ▪ mittlere gemessene Dauer der operativen Behandlung^a <ul style="list-style-type: none"> ▫ HF-Ablation: 10,4 min (Spannweite: 6–30 min) ▫ Ballonablation: 12,1 min (Spannweite: 5–45 min) ▪ postoperative Schmerzmedikation <ul style="list-style-type: none"> ▫ maximal 4-mal pro Tag 1000 mg Paracetamol und 1-mal 500 mg Naproxen ▫ bei Bedarf zusätzlich 100 mg Tramadol
<p>a. meist definiert als Dauer von Einführung bis Herausnahme des Instruments b. Jeweils 4 Frauen in beiden Gruppen wechselten die Anästhesie-Art und wurden daher doppelt gezählt. c. In der S / R-Gruppe wurde die Anästhesie-Zeit nicht berücksichtigt. HF: Hochfrequenz; k. A.: keine Angabe; min: Minuten; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; s: Sekunde; SD: Standardabweichung; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation; Std.: Stunde; vs.: versus</p>	

Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
HF-Ablation vs. S / R		
Cooper 2002	<ul style="list-style-type: none"> ▪ prämenopausale Frauen zwischen 25 und 50 Jahren ▪ Menorrhagie (PBAC \geq 150 Punkte) über 3 Monate hinweg oder für nur 1 Monat bei Ablehnung bzw. Unverträglichkeit einer medikamentösen Therapie ▪ erfolglose vorangegangene medikamentöse Therapie ▪ abgeschlossene Familienplanung ▪ Portio-Fundus-Länge 6–10 cm ▪ FSH < 40 IU/L 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ abnorme oder obstruierte Gebärmutterhöhle (z. B. submuköse Myome, Polypen > 2 cm) ▪ abnormer Befund im Papanicolaou-Abstrich und / oder in der Endometriumbiopsie ▪ symptomatische Endometriose ▪ Endometriumhyperplasie ▪ akute oder chronisch-rezidivierende Beckenentzündung ▪ Koagulopathien ▪ vorangegangene gynäkologische Eingriffe mit Störung der Integrität der Uteruswand (klassischer Kaiserschnitt, transmurale Myomektomie) ▪ vorherige Endometriumablation ▪ Einnahme von Antikoagulanzen ▪ Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva oder anderen Medikamenten, die die Endometriumstärke verringern
Corson 2000	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen zwischen 30 und 49 Jahren ▪ Menorrhagie (PBAC \geq 150 Punkte) über 3 Monate hinweg ▪ erfolglose vorangegangene Progestin-Behandlung oder Ablehnung einer medikamentösen Behandlung oder deren Unverträglichkeit ▪ abgeschlossene Familienplanung ▪ Zervix-Fundus-Länge: \leq 9,75 cm ▪ FSH \leq 40 IU/L 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ deformierte bzw. zu kleine Uterushöhle ▪ submuköse Myome ▪ Polypen > 2 cm ▪ Endometriumhyperplasie ▪ Blutgerinnungsstörungen ▪ vorherige erfolglose Endometriumablation ▪ vorherige Myomektomie oder Metroplastie ▪ Hormontherapie mit Langzeitwirkung innerhalb der 3-monatigen Run-in-Phase
HF-Ablation vs. Ballonablation		
Abbott 2003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PBAC > 150 Punkte ▪ abgeschlossene Familienplanung ▪ Länge der Uterushöhle < 12 cm ▪ prämenopausaler Gonadotropinspiegel 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ abnormer Papanicolaou-Abstrich ▪ auffällige Endometriumbiopsie ▪ tastbare Endometriose ▪ Endometriumhyperplasie oder -malignität ▪ durch Hysteroskopie nachgewiesene intrauterine Pathologie ▪ aktive Beckenentzündung ▪ vorangegangene invasive Gebärmutteroperation (Ausnahme: Kaiserschnitt)
Bongers 2004	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen mit Menorrhagie (PBAC \geq 150 Punkte) ▪ abgeschlossene Familienplanung ▪ Länge der Uterushöhle 6–11 cm ▪ FSH < 40 IU/L 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ abnorme Uterushöhle ▪ abnormer Papanicolaou-Abstrich ▪ auffällige Endometriumbiopsie ▪ positiver Chlamydien-Test der Zervix ▪ Koagulopathien bzw. Patientinnen mit Antikoagulanzen-Medikation ▪ vorangegangene operative Behandlungen am Uterus mit Ausnahme von Kaiserschnitten im unteren Uterinsegment

Tabelle 15: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
COAT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen ≥ 25 Jahre ▪ starke Menstruationsblutung ohne organische Pathologien ▪ abgeschlossene Familienplanung ▪ erfolglose medikamentöse Behandlung ▪ Länge der Uterushöhle < 12 cm ▪ FSH < 40 IU/L 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infektion des Genitaltrakts ▪ strukturelle Läsionen: uterine Fehlbildungen, Verwachsungen, Läsionen, submuköse Myome oder extrakavitäre Myome > 3 cm Durchmesser ▪ uterine Pathologien (Hyperplasien, Karzinome) ▪ vorangegangene offene Myomektomie, Ablation oder Resektion der Gebärmutter oder klassischer Kaiserschnitt
Penninx 2016	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Frauen mit Menorrhagie (PBAC ≥ 150 Punkte, gemessen an einer Periode) ▪ abgeschlossene Familienplanung ▪ Länge der Uterushöhle 6–12 cm ▪ FSH-Level < 40 IU/L 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ abnormer Papanicolaou-Abstrich ▪ auffällige Endometriumbiopsie ▪ intrakavitäre Pathologien, mit Ausnahme von intrakavitären Polypen < 1 cm ▪ vermutete uterine Malignität ▪ Koagulopathien bzw. Einnahme von Anti-Koagulantien ▪ vorangegangene Eingriffe am Uterus mit Ausnahme von Kaiserschnitten im unteren Uterinsegment
<p>FSH: follikelstimulierendes Hormon; HF: Hochfrequenz; IU/L: Internationale Einheiten/Liter; k. A.: keine Angabe; PBAC: Pictorial Blood Loss Assessment Chart; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation; vs.: versus</p>		

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre], MW (SD)	BMI, MW (SD)	Anzahl Geburten, MW (SD)	Refraktär gegen LNG-IUS	Länge Uterushöhle [cm], MW (SD)	Uterus-Lage, n (%) (Anteversion / mittlere Position / Retroversion) bzw.-Ausrichtung, n (%) (Anteflexion / Retroflexion / axial)	Gynäkologische Eingriffe in der Vorgeschichte, n (%)	PBAC, MW (SD)	Hämoglobin (g/dl), MW (SD)	Dauer der Menstruation [Tage], MW (SD)	Koagelabgang, n (%)	Dysmenorrhö, n (%)	PMS, n (%)	Studienabbrecherinnen, n (%)
HF-Ablation vs. S / R															
Cooper 2002															
HF-Ablation	175	40 (6)	27,6 (6,3)	2,2 (1,1)	k. A.	8,8 (0,8)	Uterus-Lage: 126 / 13 / 33 (73 / 8 / 19)	k. A.	562 (381)	k. A.	k. A.	k. A.	100 (57)	114 (65)	36 (20,6 ^a)
S / R	90	40 (5)	28,4 (7,5)	2,2 (1,1)	k. A.	8,7 (1,0)	Uterus-Lage: 62 / 8 / 29 (69 / 9 / 22)	k. A.	562 (487)	k. A.	k. A.	k. A.	50 (56)	60 (67)	22 (24,4 ^a)
Corson 2000															
HF-Ablation	150	41 (5)	29,1 (7,1)	2,2 (1,2)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	535 (612)	k. A.	9,2 (4,4)	k. A.	k. A.	k. A.	28 (18,7 ^a)
S / R	126	40 (5)	29,2 (4,7)	k. A. ^b	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	445 (313)	k. A.	8,7 (3,5)	k. A.	k. A.	k. A.	14 (11,1 ^a)

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre], MW (SD)	BMI, MW (SD)	Anzahl Geburten, MW (SD)	Refraktär gegen LNG-IUS	Länge Uterushöhle [cm], MW (SD)	Uterus-Lage, n (%) (Anteversion / mittlere Position / Retroversion) bzw.-Ausrichtung, n (%) (Anteflexion / Retroflexion / axial)	Gynäkologische Eingriffe in der Vorgeschichte, n (%)	PBAC, MW (SD)	Hämoglobin (g/dl), MW (SD)	Dauer der Menstruation [Tage], MW (SD)	Koagelabgang, n (%)	Dysmenorrhö, n (%)	PMS, n (%)	Studienabbrecherinnen, n (%)
HF-Ablation vs. Ballonablation															
Abbott 2003															
HF-Ablation	37	40,5 (6,0)	26,9 (6,2)	2 (0; 4) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	482 (172; 2020) ^c	k. A.	8 (4; 18) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	1 (2,7 ^a)
Ballonablation	18	40,5 (8,1)	22,9 (4,9)	2 (1; 4) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	334 (157; 933) ^c	k. A.	7 (5; 12) ^c	k. A.	k. A.	k. A.	1 (5,3 ^a)
Bongers 2004															
HF-Ablation	83	42,6 (4,9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Uterus-Lage: 49 / 10 / 13 (60 / 12 / 16) ^d	k. A.	515 (150; 3401) ^c	12,9 (1,3) ^c	7 (3; 20) ^c	76 (92)	51 (61,4) ^a	k. A.	14 (16,9 ^a)
Ballonablation	43	43,1 (3,8)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Uterus-Lage: 33 / 4 / 4 (77 / 9 / 9) ^f	k. A.	660 (188; 3220) ^c	12,7 (1,5) ^c	7 (5; 15) ^c	38 (88)	29 (67,4) ^a	k. A.	8 (18,6 ^a)

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre], MW (SD)	BMI, MW (SD)	Anzahl Geburten, MW (SD)	Refraktär gegen LNG-IUS	Länge Uterushöhle [cm], MW (SD)	Uterus-Lage, n (%) (Anteversion / mittlere Position / Retroversion) bzw.-Ausrichtung, n (%) (Anteflexion / Retroflexion / axial)	Gynäkologische Eingriffe in der Vorgeschichte, n (%)	PBAC, MW (SD)	Hämoglobin (g/dl), MW (SD)	Dauer der Menstruation [Tage], MW (SD)	Koagelabgang, n (%)	Dysmenorrhö, n (%)	PMS, n (%)	Studienabbrecherinnen, n (%)
COAT															
HF-Ablation	42	41,8 (4,2)	30,2 (5,8)	2,5 (1,1)	11 (26)	8,6 (1,1)	Uterus-Ausrichtung: 35 / 6 / 1 (83 / 14 / 2)	11 (26) ^g	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	34 (81)	33 (79)	13 (31,0 ^a)
Ballonablation	39	43,8 (4,4)	29,5 (6,7)	2,6 (1,1)	11 (28)	8,6 (1,1)	Uterus-Ausrichtung: 28 / 10 / 1 (72 / 26 / 3)	8 (21) ^g	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	31 (79)	26 (67)	9 (23,1 ^a)
Penninx 2016															
HF-Ablation	52	45,4 (4,7)	k. A.	k. A.	k. A.	9,0 (1,0)	Uterus-Lage: 42 / 0 / 10 (81 / 0 / 19)	k. A.	979 (300; 2400) ^c	12,1 (1,8)	9,3 (4,9)	47 (90)	19 (36,5) ^a	k. A.	4 (7,7 ^a)
Ballonablation	52	44,1 (4,4)	k. A.	k. A.	k. A.	9,2 (0,9)	Uterus-Lage: 40 / 3 / 6 (77 / 6 / 11) ^h	k. A.	931 (452; 2500) ^c	13,0 (1,1)	8,4 (4,9)	51 (98)	17 (32,7) ^a	k. A.	7 (13,5 ^a)

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre], MW (SD)	BMI, MW (SD)	Anzahl Geburten, MW (SD)	Refraktär gegen LNG-IUS	Länge Uterushöhle [cm], MW (SD)	Uterus-Lage, n (%) (Anteversion / mittlere Position / Retroversion) bzw.-Ausrichtung, n (%) (Anteflexion / Retroflexion / axial)	Gynäkologische Eingriffe in der Vorgeschichte, n (%)	PBAC, MW (SD)	Hämoglobin (g/dl), MW (SD)	Dauer der Menstruation [Tage], MW (SD)	Koagelabgang, n (%)	Dysmenorrhö, n (%)	PMS, n (%)	Studienabbrecherinnen, n (%)
<p>a. eigene Berechnung b. Angaben unplausibel c. Median (Min; Max) d. Angaben zu 10 Frauen fehlen. e. Umrechnung von mmol/L in g/dl f. Angaben zu 2 Frauen fehlen. g. nur Angaben zu Kaiserschnitten vorhanden h. Angaben zu 3 Frauen fehlen.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; HF: Hochfrequenz; k. A.: keine Angabe; LNG-IUS: Levonorgestrel-freisetzendes intrauterines System (Hormonspirale); MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Merkmal; PBAC: Pictorial Blood Loss Assessment Chart; PMS: prämenstruelles Syndrom; SD: Standardabweichung; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation; vs.: versus</p>															

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin	Behandelnde Personen			
HF-Ablation versus S / R							
Cooper 2002	ja	unklar	nein ^a	nein ^a	unklar ^b	ja	hoch
Corson 2000	unklar	unklar	nein ^a	nein ^a	nein ^c	ja	hoch
HF-Ablation versus Ballonablation							
Abbott 2003	ja	unklar	ja	ja ^d / nein ^c	unklar	ja	hoch
Bongers 2004	ja	ja	ja	ja ^d / unklar ^f / nein ^c	ja	ja	niedrig
COAT	ja	unklar	unklar ^a	nein ^a	unklar	ja	hoch
Penninx 2016	unklar	ja	ja	ja ^d / nein ^c	unklar	ja	hoch
a. bei ausschließlich subjektiven Endpunkten b. Zwar fehlen Daten zum SF-12 (gesundheitsbezogene Lebensqualität), allerdings lagen in der Studie Daten zu einem anderen Instrument (MIQ) vor, das die Studiengruppe ebenfalls der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet hat. Im vorliegenden Bericht wurde das Instrument den Aktivitäten des täglichen Lebens zugeordnet. c. Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den geplanten Auswertungszeitpunkten 2 Wochen, 3 und 6 Monate fehlten gänzlich. d. behandelnde Personen in der Nachsorge e. Operateurinnen bzw. Operateure f. behandelnde Personen in der Nachsorge zum Auswertungszeitpunkt 10 Jahre HF: Hochfrequenz; MIQ: Menstrual Impact Questionnaire; SF-12: Short Form 12 Gesundheitsfragebogen; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation							

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte: Vergleich HF-Ablation versus S / R

A3.3.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde in beiden Studien dieses Vergleichs als hoch bewertet (siehe Abschnitt A3.2.2). Daher ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sämtlicher Endpunkte in den beiden Studien auch als hoch zu bewerten, da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf Endpunktebene niederschlägt. Es erfolgte keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials.

A3.3.2 Blutungsstärke

Ergebnisse zur Amenorrhö

Tabelle 18: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zur Amenorrhö

Zeitpunkt Studie	HF-Ablation		S / R		HF-Ablation vs. S / R				
	N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
1 Jahr									
Cooper 2002 ^a	154	63	40,9	82	29	35,4	1,27 ^b	[0,73; 2,20] ^b	0,421 ^b
Corson 2000 ^c	122	38 ^d	31,1	112	39 ^e	34,8	0,85 ^b	[0,49; 1,46] ^b	0,598 ^b
3 Jahre									
Cooper 2002	139	58	41,7	68	23	33,8	1,40 ^b	[0,77; 2,57] ^b	0,307 ^b

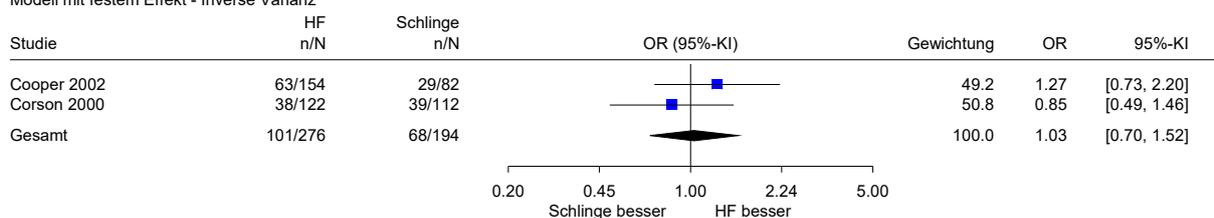
a. definiert als PBAC-Score = 0
b. eigene Berechnungen von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42])
c. Amenorrhö definiert als vollständiges Ausbleiben einer erkennbaren (selbst minimalen) Blutung und keinerlei Notwendigkeit von Hygieneprodukten. Ob Frauen mit Hysterektomie ebenfalls als Frauen mit Amenorrhö gezählt wurden, ist unklar.
d. eigene Berechnung mit n = 122 (genaues n unklar)
e. eigene Berechnung mit n = 112 (genaues n unklar)

HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; OR: Odds Ratio; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation; vs.: versus

Metaanalysen zur Amenorrhö

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 1 Jahr mit einem Modell mit festem Effekt.

HF Ablation vs. Schlingenresektion/Rollerballablation
Amenorrhö - 1 Jahr
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: Q=1.02, df=1, p=0.312, I²=2.2%
Gesamteffekt: Z-Score=0.16, p=0.876

Abbildung 2: HF-Ablation vs. S / R; Patientinnen mit Amenorrhö nach 1 Jahr; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio

Ergebnisse zur Reduktion der Blutungsstärke (Responderanalyse)

Tabelle 19: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zur Reduktion der Blutungsstärke (Responderanalyse)

Zeitpunkt Studie	Responsekriterium	HF-Ablation		S / R		HF-Ablation vs. S / R				
		N	Patientinnen mit Ereignissen	N	Patientinnen mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert		
			n %		n %					
1 Jahr										
Cooper 2002	PBAC \leq 75 ^a	154	136 88,3	82	67 81,7	1,69 ^b	[0,80; 3,56] ^b	0,168 ^b		
Corson 2000	PBAC < 75	122	106 ^c 86,9	112	93 ^d 83,0	1,35 ^b	[0,66; 2,78] ^b	0,531 ^b		
3 Jahre										
Cooper 2002	Eliminierung der Blutungen oder Reduzierung auf eine leichte oder normale Regelblutung, erhoben per Telefoninterview	139	134 96,4	68	63 92,6	2,13 ^b	[0,59; 7,61] ^b	0,307 ^b		

a. diskrepante Angaben, an anderer Stelle < 75
b. eigene Berechnungen von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42])
c. eigene Berechnung mit n = 122
d. eigene Berechnung mit n = 112

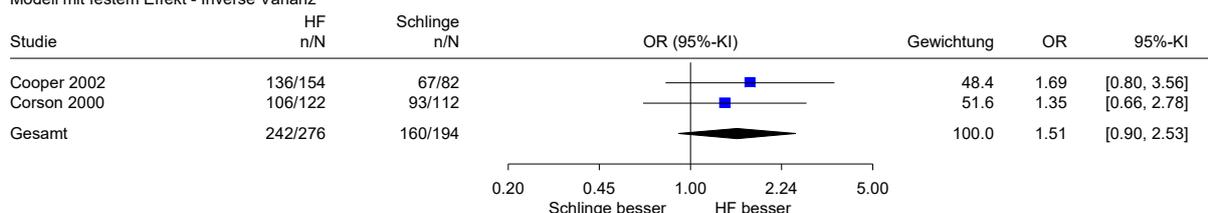
HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PBAC: Pictorial Blood Loss Assessment Chart; OR: Odds Ratio; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation; vs.: versus

Die Studie Cooper 2002 enthielt darüber hinaus weitere Responderanalysen mit den Responsekriterien ≤ 100 , ≤ 30 und ≤ 10 Punkten im PBAC-Score (nicht dargestellt). Die Ergebnisse weisen in dieselbe Richtung wie die der dargestellten Responderanalyse.

Metaanalysen zur Blutungsstärke (Responderanalyse)

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 1 Jahr mit einem Modell mit festem Effekt.

HF Ablation vs. Schlingenresektion/Rollerballablation
Blutungsstärke (Responder) - 1 Jahr
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.18$, $df=1$, $p=0.673$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=1.55$, $p=0.120$

Abbildung 3: HF-Ablation vs. S / R; Patientinnen mit PBAC-Score < 75 bzw. ≤ 75 nach 1 Jahr (Responderanalyse); alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio

Ergebnisse zur Blutungsstärke (PBAC-Score)

Tabelle 20: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zur Blutungsstärke (PBAC-Score)

Studie	Zeitpunkt (Monate)	HF-Ablation			S / R			HF-Ablation vs. S / R		
		N	Messwerte zum Zeitpunkt ^a		N	Messwerte zum Zeitpunkt ^a		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
Cooper 2002	Baseline	175	562	381	90	562	487			
	12	154	26,8	57,4	82	36,4	66,3	-9,60 ^a	[-25,93; 6,73] ^a	0,248 ^a
Corson 2000	Baseline	132	429 ^b	[257; 578] ^c	122	394 ^b	[236; 550] ^d			
	12	122	15 ^b	[6; 49] ^c	112	25 ^b	[7; 66] ^c	-9,33 ^c	[-19,26; 0,59] ^c	0,065 ^c

a. eigene Berechnungen von MWD, KI und p-Wert (t-Test)

b. Median (eigene Berechnung)

c. Quartile, abgelesen aus Grafik

d. Quartile, abgelesen aus Grafik / eigene Berechnung

e. eigene Berechnungen: Umrechnung aus Median und IQR daraus MWD, KI und p-Wert (t-Test)

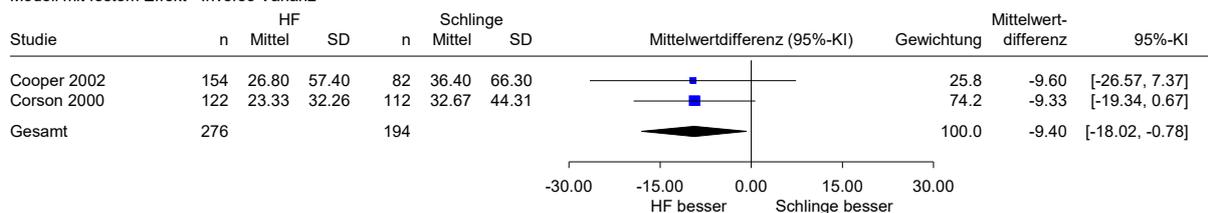
HF: Hochfrequenz; IQR: Interquartilsabstand; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert;

MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen in der Auswertung; PBAC: Pictorial Blood Loss Assessment Chart; SD: Standardabweichung; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation; vs.: versus

Metaanalyse zur Blutungsstärke (PBAC-Score)

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung mit einem Modell mit festem Effekt.

HF Ablation vs. Schlingenresektion/Rollerballablation
Blutungsstärke (PBAC Score) - 1 Jahr
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.00$, $df=1$, $p=0.979$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-2.14$, $p=0.033$

Abbildung 4: HF-Ablation vs. S / R; mittlere Veränderung des PBAC-Scores nach 1 Jahr, Patientinnen mit mind. 2 Messungen; Effekt: Mittelwertdifferenz

A3.3.3 Dysmenorrhö / Schmerzen

Ergebnisse zur Dysmenorrhö

Tabelle 21: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zur Dysmenorrhö

Studie	Zeitpunkt (Jahre)	HF-Ablation		S / R		HF-Ablation vs. S / R				
		N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
			n	%		n	%			
Cooper 2002	Baseline	175	100	57	90	50	56	–	–	–
	1	154 ^a	32	21	82	28	34	0,51 ^b	[0,28; 0,92] ^b	0,025 ^b
	3	139 ^c	24 ^d	17	68 ^c	19 ^d	28	0,54 ^b	[0,27; 1,07] ^b	0,082 ^b

- a. abweichende Angaben zwischen verschiedenen Dokumenten
 b. eigene Berechnungen von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42])
 c. Anzahl der Frauen mit verfügbaren Daten für die Nachuntersuchung zum Zeitpunkt 3 Jahre. Anzahl der ausgewerteten Patientinnen für diesen Endpunkt nicht berichtet.
 d. eigene Berechnung

HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; OR: Odds Ratio; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation; vs.: versus

A3.3.4 Prämenstruelles Syndrom (PMS)

Ergebnisse zum PMS

Tabelle 22: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zum PMS

Studie	Zeitpunkt (Jahre)	HF-Ablation		S / R		HF-Ablation vs. S / R				
		N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
			n	%		n	%			
Cooper 2002	Baseline	175	114	65	90	60	67	–	–	–
	1	154 ^a	56 ^a	36	82	29	35	1,04 ^b	[0,60; 1,83] ^b	0,893 ^b
	3	139 ^c	48 ^d	35	68 ^c	28 ^d	41	0,75 ^b	[0,42; 1,37] ^b	0,407 ^b

a. abweichende Angaben zwischen verschiedenen Dokumenten
b. eigene Berechnungen von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42])
c. Anzahl der Frauen mit verfügbaren Daten für die Nachuntersuchung zum Zeitpunkt 3 Jahre. Anzahl der ausgewerteten Patientinnen für diesen Endpunkt nicht berichtet.
d. eigene Berechnung

HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; OR: Odds Ratio; PMS: prämenstruelles Syndrom; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation; vs.: versus

A3.3.5 Depressive Symptomatik

Zu diesem Endpunkt wurden keine Daten erhoben.

A3.3.6 Angstsymptomatik

Zu diesem Endpunkt wurden keine Daten erhoben.

A3.3.7 Aktivitäten des täglichen Lebens

In der Auswertung des Menstrual Impact Questionnaires wurden die Antwortmöglichkeiten „ständig“, „häufig“ und „gelegentlich“ jeweils zusammengefasst und die Daten binär (mit oder ohne Ereignis) ausgewertet. Welches die übrigen Antwortmöglichkeiten waren, die als Patientinnen ohne Ereignis dargestellt wurden, wurde nicht beschrieben. Dies lässt offen, in welchem Ausmaß die Patientinnen jeweils von den Einschränkungen in ihren Aktivitäten betroffen waren gegenüber denen, die als Patientinnen ohne Ereignis ausgewertet wurden. Außerdem könnten möglicherweise bestehende Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen, zum Beispiel zwischen unterschiedlichen Anteilen von Patientinnen mit ständigen oder nur gelegentlichen Einschränkungen, dadurch verdeckt worden sein.

Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens (Menstrual Impact Questionnaire)

Tabelle 23: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens (Menstrual Impact Questionnaire)

Studie Operationalisierung Einzelfrage	Zeitpunkt	HF-Ablation		S / R		HF-Ablation vs. S / R				
		N	Patientinnen mit Ereignissen	N	Patientinnen mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert		
			n	%	n	%				
Cooper 2002										
Patientinnen mit Antworten „ständig“, „häufig“ oder „gelegentlich“^a										
Fehlt es Ihnen an Selbstvertrauen aufgrund der Menstruation?	Baseline	175	99	56,6	90	41	45,6	–	–	–
	1 Jahr	153	25	16,3	82	11	13,5	1,26 ^b	[0,59; 2,71] ^b	0,616 ^b
Haben Sie Schwierigkeiten, Ihre berufliche Tätigkeit oder andere Aktivitäten auszuüben aufgrund der Menstruation?	Baseline	175	116	66,3	90	59	65,5	–	–	–
	1 Jahr	153	15	9,9	82	7	8,6	1,16 ^b	[0,45; 2,98] ^b	0,798 ^b
Haben Sie weniger Energie oder einen kompletten Verlust an Energie aufgrund der Menstruation?	Baseline	175	147	84,0	90	76	84,5	–	–	–
	1 Jahr	153	36	23,5	82	19	23,4	1,02 ^b	[0,54; 1,92] ^b	0,994 ^b
Verbringen Sie weniger Zeit bei der Arbeit oder mit anderen Aktivitäten aufgrund der Menstruation?	Baseline	175	107	61,2	90	48	53,3	–	–	–
	1 Jahr	153	13	8,5	82	6	7,4	1,18 ^b	[0,43; 3,22] ^b	0,800 ^b
Fühlen Sie sich besorgt aufgrund der Menstruation?	Baseline	175	131	74,7	90	62	68,9	–	–	–
	1 Jahr	153	36	23,6	82	15	18,5	1,37 ^b	[0,70; 2,69] ^b	0,419 ^b
Verpassen Sie soziale Aktivitäten aufgrund der Menstruation?	Baseline	175	111	63,3	90	56	62,2	–	–	–
	1 Jahr	153	13	8,5	82	7	8,6	0,99 ^b	[0,38; 2,60] ^b	> 0,999 ^b
Verpassen Sie sportliche Aktivitäten aufgrund der Menstruation?	Baseline	175	115	66,1	90	53	58,8	–	–	–
	1 Jahr	153	14	9,1	82	6	7,4	1,28 ^b	[0,47; 3,46] ^b	0,662 ^b
Sind Sie nicht in der Lage, außerhalb des Hauses zu arbeiten aufgrund der Menstruation?	Baseline	175	58	33,1	90	24	26,7	–	–	–
	1 Jahr	153	9	5,9	82	1	1,2	5,06 ^b	[0,63; 40,68] ^b	0,097 ^b
a. unklar, was die übrigen Antwortmöglichkeiten waren										
b. eigene Berechnungen von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42])										
HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; OR: Odds Ratio; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation; vs.: versus										

A3.3.8 Gesundheitszustand

Zu diesem Endpunkt wurden keine Daten erhoben.

A3.3.9 Postoperative Schmerzen

Zu diesem Endpunkt wurden keine Daten erhoben.

A3.3.10 Fehltag nach dem Eingriff

Zu diesem Endpunkt wurden keine Daten erhoben.

A3.3.11 Operative Reinterventionen

Ergebnisse zu Hysterektomien

Tabelle 24: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zu Hysterektomien

Zeitpunkt Studie	HF-Ablation		S / R		HF-Ablation vs. S / R				
	N	Patientinnen mit Ereignissen	N	Patientinnen mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert		
		n		%				n	%
1 Jahr									
Cooper 2002	175	3 ^a	1,7	90	2 ^b	2,2	0,77 ^c	[0,13; 4,68]	0,848 ^c
Corson 2000	144 ^d	4 ^e	3 ^f	123 ^d	5 ^g	4 ^f	0,67 ^c	[0,18; 2,57] ^c	0,636 ^c
3 Jahre									
Cooper 2002	175	11 ^h	6,3	90	4 ⁱ	4,4	1,44 ^c	[0,45; 4,66] ^c	0,616 ^c
Corson 2000	144 ^d	6 ^j	4,1 ^f	123 ^d	9 ^k	7 ^f	0,55 ^c	[0,19; 1,59] ^c	0,302 ^c
<p>a. berichtete Gründe: diagnostiziertes Adenokarzinom zum Zeitpunkt des Ablationsverfahrens (n = 1), persistierende Menorrhagie (n = 2), davon eine Frau, bei der nach der Hysterektomie eine Endometriose festgestellt wurde</p> <p>b. berichtete Gründe: diagnostiziertes Adenokarzinom zum Zeitpunkt des Ablationsverfahrens (n = 1), Beckenabszess (n = 1)</p> <p>c. eigene Berechnungen von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42])</p> <p>d. Anzahl der Patientinnen mit begonnener Ablationsbehandlung</p> <p>e. berichteter Grund: persistierende Menorrhagie</p> <p>f. eigene Berechnung</p> <p>g. berichtete Gründe: persistierende Menorrhagie (n = 3), Beckenschmerzen (n = 2)</p> <p>h. berichtete Gründe: diagnostiziertes Adenokarzinom zum Zeitpunkt des Ablationsverfahrens (n = 1), Fibrome (n = 2), Beckenabszess (n = 1), Endometriose (n = 3), Adenomyose (n = 4)</p> <p>i. berichtete Gründe: diagnostiziertes Adenokarzinom zum Zeitpunkt des Ablationsverfahrens (n = 1), Beckenabszess (n = 1), Hämatometra (n = 1), persistierende Menorrhagie (n = 1)</p> <p>j. berichtete Gründe der zusätzlichen Hysterektomien später als 1 Jahr: persistierende Menorrhagie (n = 1), k. A. (n = 1)</p> <p>k. berichtete Gründe: persistierende Menorrhagie (n = 3), Beckenschmerzen (n = 5), Uterusprolaps (n = 1)</p> <p>HF: Hochfrequenz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der randomisierten Patientinnen; OR: Odds Ratio; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation; vs.: versus</p>									

Metaanalysen zu Hysterektomien

Es erfolgten jeweils metaanalytische Zusammenfassungen der Ergebnisse zu den Zeitpunkten 1 Jahr und 3 Jahre mit einem Modell mit festem Effekt.

HF Ablation vs. Schlingenresektion/Rollerballablation
Reinterventionen : Hysterektomien - 1 Jahr
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

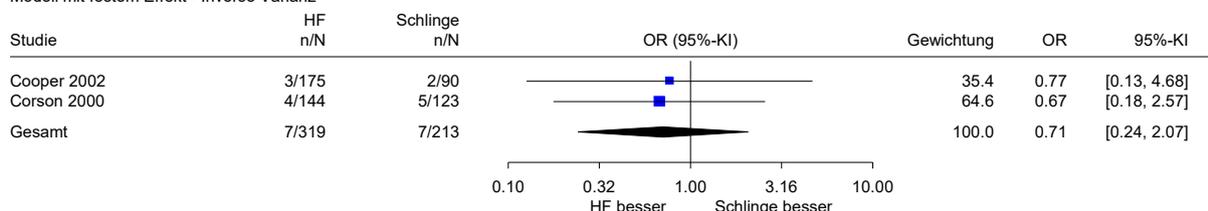


Abbildung 5: HF-Ablation vs. S / R; Patientinnen mit Hysterektomie nach 1 Jahr; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio

HF Ablation vs. Schlingenresektion/Rollerballablation
Reinterventionen : Hysterektomien - 3 Jahre
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz

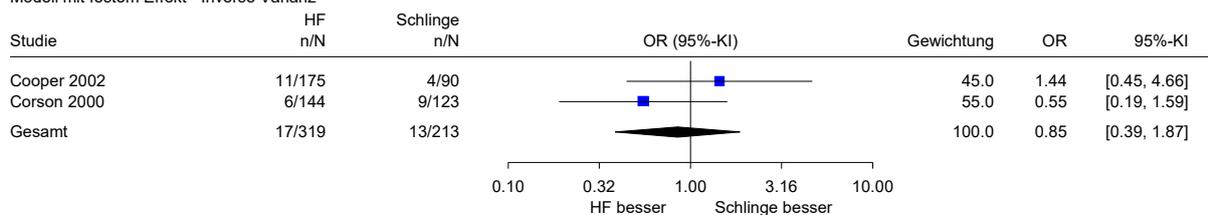


Abbildung 6: HF-Ablation vs. S / R; Patientinnen mit Hysterektomie nach 3 Jahren; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio

Ergebnisse zu Reablationen

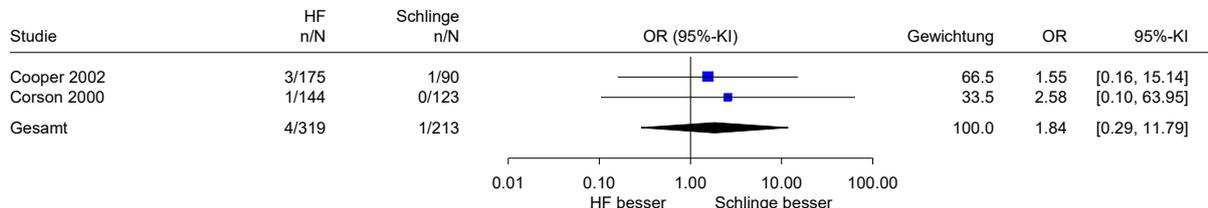
Tabelle 25: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zu Reablationen

Zeitpunkt Studie	HF-Ablation		S / R		HF-Ablation vs. S / R		
	N	Patientinnen mit Ereignissen	N	Patientinnen mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n		%			
1 Jahr							
Cooper 2002	175	3	2 ^a	90	1	1 ^a	1,55 ^b [0,16; 15,14] ^b 0,790 ^b
Corson 2000	144 ^c	1	1 ^a	123 ^c	0	0 ^a	2,58 ^b [0,10; 63,95] ^b 0,516 ^b
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnungen von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42]) c. Anzahl der Patientinnen mit begonnener Ablationsbehandlung HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der randomisierten Patientinnen; OR: Odds Ratio; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation; vs.: versus							

Metaanalysen zu Reablationen

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung mit einem Modell mit festem Effekt.

HF Ablation vs. Schlingenresektion/Rollerballablation
Reinterventionen: Reablation - 1 Jahr
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.06$, $df=1$, $p=0.800$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=0.64$, $p=0.520$

Abbildung 7: HF-Ablation vs. S / R; Patientinnen mit Reablation nach 1 Jahr; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio

A3.3.12 Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 26: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (mehreseitige Tabelle)

Zeitpunkt Unerwünschtes Ereignis	Studie	HF-Ablation			S / R			HF-Ablation vs. S / R		
		N	n	(%)	N	n	(%)	OR	[95 %-KI]	p-Wert
Intraoperativ										
Intraoperative UEs gesamt	Cooper 2002	175	1 ^a	0,6	90	6	6,7	0,08 ^b	[0,01; 0,68] ^b	0,003 ^b
	Corson 2000	144 ^c	2 ^d	1,44	123 ^c	4	3,3	0,42 ^b	[0,08; 2,33] ^b	0,363 ^b
Bradykardie	Cooper 2002	175	1 ^c	0,6	90	0	0	–	–	–
Uterusperforation	Cooper 2002	175	0	0	90	3	3,3	–	–	–
	Corson 2000	144 ^c	0	0	123 ^c	1	0,8	–	–	–
Zervixriss	Cooper 2002	175	0	0	90	2	2,2	–	–	–
	Corson 2000	144 ^c	0	0	123 ^c	2	1,6	–	–	–
Zervixstenose	Cooper 2002	175	0	0	90	1	1,1	–	–	–
Fluid Overload ^e	Corson 2000	144 ^c	0	0	123 ^c	1	0,8	–	–	–
< 24 Std. postoperativ										
UEs gesamt (im Zeitraum) ^f	Cooper 2002	175	6	3,4	90	4	4,4	–	–	–
Beckenschmerzen / Krämpfe	Cooper 2002	175	6	3,4	90	4	4,4	–	–	–
Übelkeit, Erbrechen	Cooper 2002	175	3	1,7	90	1	1,1	–	–	–

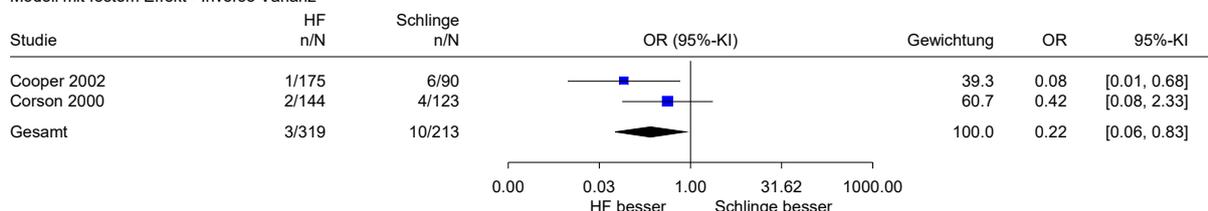
Tabelle 26: HF-Ablation vs. S / R: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (mehreseitige Tabelle)

Zeitpunkt Unerwünschtes Ereignis	Studie	HF-Ablation			S / R			HF-Ablation vs. S / R		
		N	n	(%)	N	n	(%)	OR	[95 %- KI]	p- Wert
> 24 Std. bis 2 Wochen postoperativ										
UE gesamt (im Zeitraum) ^f	Cooper 2002	175	4	2,3	90	6	6,7	–	–	–
Hämatometra	Cooper 2002	175	1	0,6	90	0	0	–	–	–
Harnwegsinfektion	Cooper 2002	175	1	0,6	90	1	1,1	–	–	–
Scheidenentzündung	Cooper 2002	175	1	0,6	90	0	0	–	–	–
Endometritis	Cooper 2002	175	0	0	90	2	2,2	–	–	–
Beckenentzündung	Cooper 2002	175	0	0	90	1	1,1	–	–	–
Hämorrhagie	Cooper 2002	175	0	0	90	1	1,1	–	–	–
Beckenschmerzen / Krämpfe	Cooper 2002	175	1	0,6	90	1	1,1	–	–	–
	Corson 2000	144 ^c	5	3,5	123 ^c	5	4,1	–	–	–
Übelkeit, Erbrechen	Cooper 2002	175	1	0,6	90	1	1,1	–	–	–
> 2 Wochen bis 1 Jahr postoperativ										
UEs gesamt (im Zeitraum) ^f	Cooper 2002	175	19	10,9	90	15	16,7	–	–	–
Hysterektomie	Cooper 2002	175	3	1,7	90	2	2,2	–	–	–
Hämatometra	Cooper 2002	175	1	0,6	90	2	2,2	–	–	–
Harnwegsinfektion	Cooper 2002	175	2	1,1	90	2	2,2	–	–	–
Scheidenentzündung	Cooper 2002	175	5	2,9	90	2	2,2	–	–	–
Endometritis	Cooper 2002	175	2	1,1	90	1	1,1	–	–	–
Beckenentzündung	Cooper 2002	175	2	1,1	90	0	0	–	–	–
Hämorrhagie	Cooper 2002	175	1	0,6	90	0	0	–	–	–
Beckenschmerzen / Krämpfe	Cooper 2002	175	5	2,9	90	6	6,7	–	–	–
Postoperativ (ohne Zeitangabe)										
UE gesamt ^g	Corson 2000	144 ^c	4	2,8	123 ^c	4	3,3	–	–	–
Fieber	Corson 2000	144 ^c	1	0,7	123 ^c	1	0,8	–	–	–
Übelkeit, Erbrechen	Corson 2000	144 ^c	2	1,4	123 ^c	0	0	–	–	–
Harnwegs-infektion	Corson 2000	144 ^c	1	0,7	123 ^c	0	0	–	–	–
Hämatometra	Corson 2000	144 ^c	0	0	123 ^c	1	0,8	–	–	–
Myometritis	Corson 2000	144 ^c	0	0	123 ^c	1	0,8	–	–	–
Belastungsinkontinenz	Corson 2000	144 ^c	0	0	123 ^c	1	0,8	–	–	–
<p>a. Patientenrelevanz des Ereignisses fraglich, da keine weiteren Angaben</p> <p>b. eigene Berechnungen von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42])</p> <p>c. Anzahl der Patientinnen mit begonnener Ablationsbehandlung</p> <p>d. beide Ereignisse als nicht patientenrelevant eingestuft (Verrutschen des Elektrodenballons in die Kaiserschnittnarbe und Muskelfaszikulation)</p> <p>e. Patientenrelevanz des Ereignisses fraglich, da keine weiteren Angaben zur Ausprägung bzw. Symptomatik</p> <p>f. unklar, bei wie vielen Patientinnen Ereignisse in mehreren der separat berichteten Zeiträume auftraten</p> <p>g. unklar, ob patientinnenbasierte oder ereignisbasierte Angaben</p> <p>HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; OR: Odds Ratio; Std.: Stunden; S / R: Schlingenresektion / Rollerballablation; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>										

Metaanalyse zu unerwünschten Ereignissen

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der intraoperativen UEs mit einem Modell mit festem Effekt.

HF Ablation vs. Schlingenresektion/Rollerballablation
UE intraoperativ gesamt - 1 Jahr
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=1.42$, $df=1$, $p=0.234$, $I^2=29.4\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-2.23$, $p=0.026$

Abbildung 8: HF-Ablation vs. S / R; Patientinnen mit intraoperativem UEs; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio

Sensitivitätsanalysen, bei denen fehlende Informationen unter verschiedenen Annahmen ersetzt wurden, widersprachen dem Ergebnis der Metaanalyse nicht.

A3.3.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu diesem Endpunkt wurden keine Daten berichtet.

A3.3.14 Mortalität

Zu diesem Endpunkt wurden keine Daten erhoben.

A3.4 Patientenrelevante Endpunkte: Vergleich HF-Ablation versus Ballonablation

A3.4.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wurde in 3 Studien dieses Vergleichs (Abbott 2003, COAT, Penninx 2016) als hoch bewertet (siehe Abschnitt A3.2.2). Daher ist das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sämtlicher Endpunkte in diesen 3 Studien auch als hoch zu bewerten, da sich das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene direkt auf Endpunktebene niederschlägt. Es erfolgte für diese 3 Studien keine weitergehende endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Eine endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte nur für die Studie mit endpunktübergreifend niedrigem Verzerrungspotenzial (Bongers 2004). Die Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials findet sich jeweils in den nachfolgenden Abschnitten, sofern die Studie Bongers 2004 Ergebnisse zu dem jeweiligen Endpunkt beisteuerte.

A3.4.2 Blutungsstärke

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Amenorrhö

Tabelle 27: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Amenorrhö

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erhebende	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
Abbott 2003	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Bongers 2004	niedrig	ja ^b / unklar ^c	ja ^b / nein ^c	ja	ja	niedrig ^b / hoch ^c
COAT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Penninx 2016	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a. Falls ein hohes endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.
b. Auswertungszeitpunkte: 1 und 5 Jahre
c. Auswertungszeitpunkt: 10 Jahre
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zur Amenorrhö

Tabelle 28: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Amenorrhö

Zeitpunkt Studie	HF-Ablation		Ballonablation		HF-Ablation vs. Ballonablation				
	N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen		OR ^a	[95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
		n	%		n	%			
3 Monate									
COAT	36	12	33,3 ^b	36	7	19,4 ^b	2,07	[0,71; 6,09]	0,239
1 Jahr									
Abbott 2003	37	16	43	17	2	12	5,71	[1,14; 28,66]	0,023
Bongers 2004 ^c	83	34	41	43	3	8	9,25	[2,64; 32,36]	< 0,001
Penninx 2016	52	29	56	52	12	23	4,20	[1,80; 9,79]	< 0,001
5 Jahre									
Bongers 2004	81	39	48	39	12	32	2,09	[0,93; 4,69]	0,077
COAT	29	18	62	30	18	60	1,09	[0,38; 3,11]	0,884
10 Jahre									
Bongers 2004	69	50	72	35	23	66	1,37	[0,57; 3,29]	0,571

a: eigene Berechnungen von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42])
b: eigene Berechnung
c: unklar, inwiefern Patientinnen mit Hysterektomie in der Auswertung berücksichtigt wurden
HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; OR: Odds Ratio; vs.: versus

Metaanalysen zur Amenorrhö

In der Studie COAT fehlten zur Amenorrhö zum Zeitpunkt 1 Jahr über 30 % der Daten. Daher wurden stattdessen die Ergebnisse nach 3 Monaten herangezogen.

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 1 Jahr mit einem Modell mit zufälligen Effekten.

HF Ablation vs. Ballonablation
Amenorrhö - 3 Monaten (COAT) und 1 Jahr (restliche Studien)

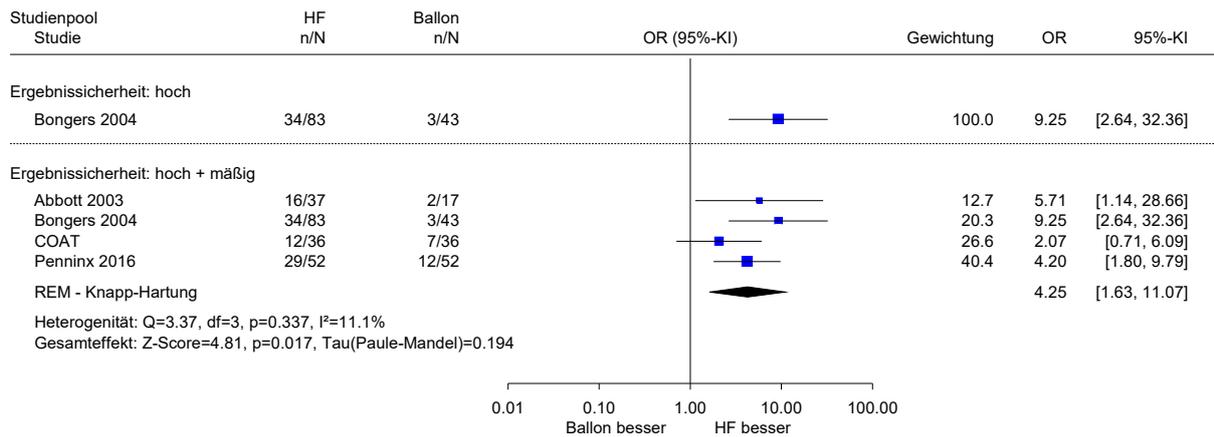


Abbildung 9: HF-Ablation vs. Ballonablation; Patientinnen mit Amenorrhö nach 3 Monaten bzw. nach 1 Jahr; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio

Sensitivitätsanalysen, bei denen fehlende Informationen unter verschiedenen Annahmen ersetzt wurden, widersprachen dem Ergebnis der Metaanalyse nicht. Dies galt auch für Sensitivitätsanalysen, bei denen die Studie COAT entweder komplett ausgeschlossen wurde oder mit den Daten für den Zeitpunkt 1 Jahr einbezogen wurde.

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 5 Jahre mit einem Modell mit festem Effekt.

HF Ablation vs. Ballonablation
Amenorrhö - 5 Jahre

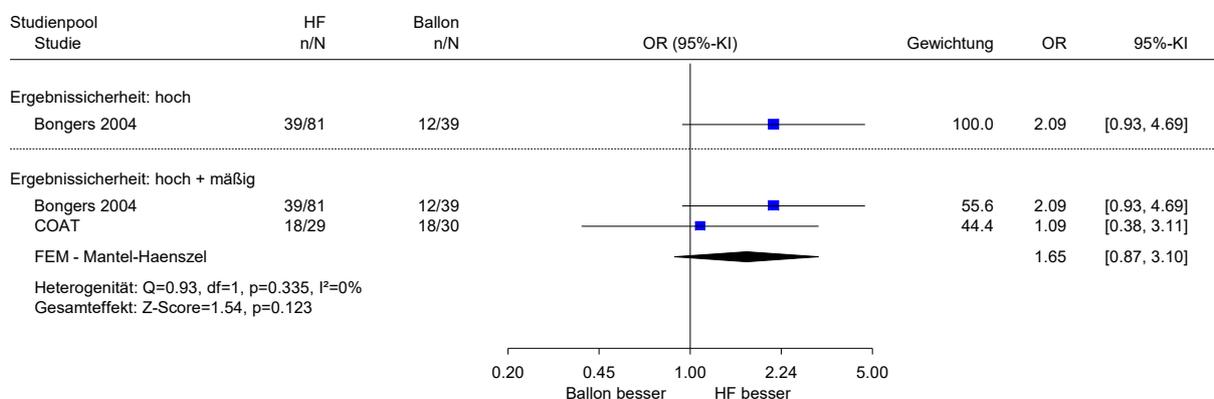


Abbildung 10: HF-Ablation vs. Ballonablation; Patientinnen mit Amenorrhö nach 5 Jahren; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Blutungsreduktion

Tabelle 29: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Blutungsreduktion (PBAC-Score)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erhebende	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
Abbott 2003	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Bongers 2004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
COAT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.

PBAC: Pictorial Blood Loss Assessment Chart; ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zur Blutungsreduktion (PBAC-Score)

Tabelle 30: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Blutungsstärke (PBAC-Score)

Studie	Zeitpunkt (Monate)	HF-Ablation			Ballonablation			HF-Ablation vs. Ballonablation		
		N	Messwerte zum Zeitpunkt		N	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			Median	Min; Max		Median	Min; Max			
Abbott 2003	Baseline	37	482	172; 2020	18	334	157; 933	–	–	–
	12	36	3	0; 1720	15	21	0; 157	k. A.	k. A.	k. A.
Bongers 2004	Baseline	83	k. A. ^a	k. A. ^a	43	k. A. ^a	k. A. ^a	–	–	–
	12	83	k. A. ^a	k. A. ^a	43	k. A. ^a	k. A. ^a	k. A.	k. A.	0,02 ^b

a. Werte aus Grafik nicht hinreichend genau ablesbar
b. Punktschätzer zeigt einen numerischen Vorteil für die HF-Ablation an, Werte jedoch aus Grafik nicht hinreichend genau ablesbar

HF: Hochfrequenz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PBAC: Pictorial Blood Loss Assessment Chart; vs.: versus

Tabelle 31: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur subjektiven Verbesserung der Menorrhagie (viel oder ein bisschen besser vs. gleich oder schlechter)

Studie	Zeitpunkt (Monate)	HF-Ablation		Ballonablation		HF-Ablation vs. Ballonablation		
		N	Patientinnen mit Ereignissen	N	Patientinnen mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert
			n %		n %			
COAT	3	36	34 94	36	33 92	1,55 ^a	[0,24; 9,85] ^a	0,750 ^a

a. eigene Berechnungen von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42])
HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; OR: Odds Ratio; vs.: versus

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Koagelabgang

Tabelle 32: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Koagelabgang

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erhebende	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
Bongers 2004	niedrig	ja ^{b, c} / unklar ^d	ja ^b / nein ^{c, d}	ja	ja	niedrig ^b / hoch ^{c, d}
Penninx 2016	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.
b. Auswertungszeitpunkt: 1 Jahr
c. Auswertungszeitpunkt: 5 Jahre
d. Auswertungszeitpunkt: 10 Jahre
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zum Koagelabgang

Tabelle 33: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zum Koagelabgang

Studie	Zeitpunkt (Jahre)	HF-Ablation		Ballonablation		HF-Ablation vs. Ballonablation				
		N	Patientinnen mit Ereignissen	N	Patientinnen mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert		
			n	%	n	%				
Bongers 2004	Baseline	83	76	92	43	38	88	–	–	–
	1	83	2	2	43	6	14	0,15 ^a	[0,03; 0,79] ^a	0,012 ^a
	5	63	6	9	29	10	32	0,2 ^a	[0,06; 0,62] ^a	0,003 ^a
	10	59	4	7	30	3	10	0,65 ^a	[0,14; 3,13] ^a	0,645 ^a
Penninx 2016	Baseline	52	47	90	52	51	98	–	–	–
	1	52	7	13	52	11	21	0,58 ^a	[0,21; 1,64] ^a	0,324 ^a

a. eigene Berechnungen von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42])

HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; OR: Odds Ratio; vs.: versus

Metaanalyse zum Koagelabgang

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 1 Jahr mit einem Modell mit festem Effekt.

HF Ablation vs. Ballonablation
Koagelabgang - 1 Jahr

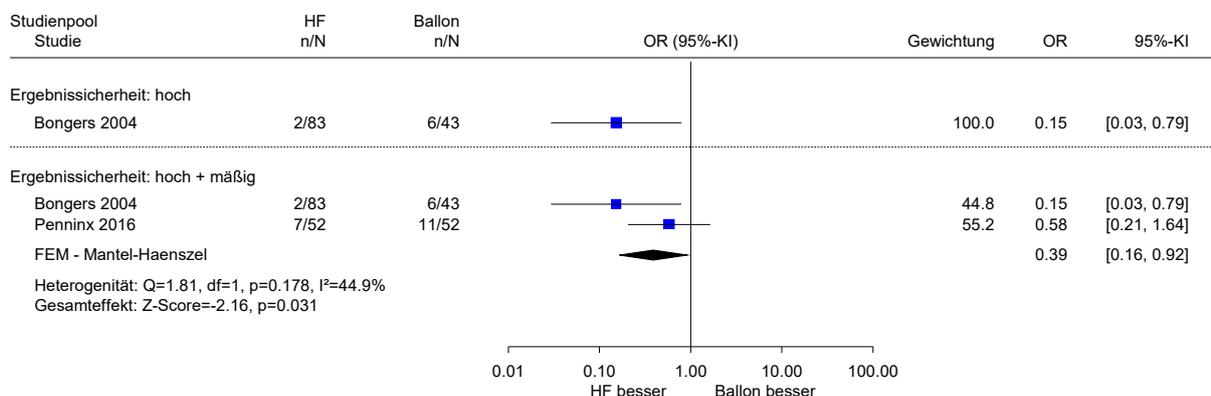


Abbildung 11: HF-Ablation vs. Ballonablation; Patientinnen mit Koagelabgang nach 1 Jahr; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Menstruationsdauer

Tabelle 34: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Menstruationsdauer

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erhebende	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
Abbott 2003	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Bongers 2004	niedrig	ja	ja ^b / unklar ^c	ja	ja	niedrig ^b / hoch ^c
Penninx 2016	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.
b. Auswertungszeitpunkt: 1 Jahr
c. Auswertungszeitpunkt: 5 Jahre
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zur Menstruationsdauer

Tabelle 35: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Menstruationsdauer (Tage)

Studie	Zeitpunkt (Jahre)	HF-Ablation			Ballonablation			HF-Ablation vs. Ballonablation		
		N	Messwerte zum Zeitpunkt		N	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			Median	Min; Max		Median	Min; Max			
Abbott 2003 ^a	Baseline	37	8	4; 18	18	7	5; 12	–	–	–
	1	36	2,5	1; 6	15	4,5	2; 6,5	-1,38 ^b	[-2,13; -0,62] ^b	< 0,001 ^b
Bongers 2004	Baseline	83	7	3; 20	43	7	5; 15	–	–	–
	1	83	2	0; 8	43	5	0; 14	-3 ^c	[-1; -6] ^d	< 0,05
	5	81 ^e	0	0; 10	39 ^e	3	0; 12	-3 ^c	[-1; -6] ^d	< 0,05
Penninx 2016 ^f	Baseline	52	9,3 ^g	4,9 ^h	52	8,4 ^g	4,9 ^h	–	–	–
	1	52	1,6 ^g	k. A.	52	3,4 ^g	k. A.	-1,8 ⁱ	[-2,63; -0,57] ⁱ	0,003 ^j

- a. Die Menstruationsdauer wurde nur bei den Frauen erhoben, die noch eine Regelblutung aufwiesen. Daher weicht die Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Frauen ab.
b. eigene Berechnung von MWD, SD und p-Wert für t-Test aus Umrechnung der Mediane, der Minima und Maxima
c. Differenz zwischen den Medianen
d. aus unspezifiziertem Bootstrap-Verfahren
e. Anzahl Patientinnen zum Auswertungszeitpunkt; unklar, von wie vielen Patientinnen tatsächlich Daten zu diesem Zeitpunkt verfügbar waren
f. Unklar, ob Frauen mit Amenorrhö in der Analyse enthalten sind oder nicht. Daher weicht die Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Frauen möglicherweise ab.
g. Mittelwert
h. Standardabweichung
i. eigene Berechnungen aus MW und aus p-Wert des t-Tests
j. p-Wert aus t-Test

HF: Hochfrequenz; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Weitere Endpunkte bzw. Operationalisierungen

Die Studien Abbott 2003, COAT und Penninx 2016 enthielten Ergebnisse zu weiteren Endpunkten bzw. Operationalisierungen, die der Blutungsstärke zugerechnet wurden (nicht dargestellt). Die Ergebnisse weisen in dieselbe Richtung wie die zuvor dargestellten.

A3.4.3 Dysmenorrhö / Schmerzen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Dysmenorrhö

Tabelle 36: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Dysmenorrhö

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterhebende	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
Abbott 2003	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Bongers 2004	niedrig	ja ^{b, c} / unklar ^d	ja ^b / nein ^{c, d}	ja	ja	niedrig ^b / hoch ^{c, d}
COAT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Penninx 2016	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.
b. Auswertungszeitpunkt: 1 Jahr
c. Auswertungszeitpunkt: 5 Jahre
d. Auswertungszeitpunkt: 10 Jahre
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zu Dysmenorrhö / Schmerzen

Tabelle 37: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Dysmenorrhö

Studie	Ausprägung	Zeitpunkt (Jahre)	HF-Ablation		Ballonablation		HF-Ablation vs. Ballonablation		
			N	Patientinnen mit Ereignissen	N	Patientinnen mit Ereignissen	OR	[95 %-KI]	p-Wert
				n %		n %			
Bongers 2004	stark	Baseline	83	34 41	43	16 37	–	–	–
		1 ^a	83	6 8	43	6 16	0,48 ^b	[0,15; 1,59] ^b	0,262 ^b
		5 ^a	68	10 15	29	7 25	0,54 ^b	[0,18; 1,6] ^b	0,303 ^b
		10 ^a	59	6 10	30	4 13	0,74 ^b	[0,19; 2,84] ^b	0,735 ^b
Penninx 2016	–	Baseline	52	19 37	52	17 33	–	–	–
		1	52	7 13	52	12 23	0,52 ^b	[0,19; 1,44] ^b	0,242 ^b

a. unklar, ob sich die Angaben auf Patientinnen mit starker oder mit starker und moderater Ausprägung beziehen
b. eigene Berechnungen von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42])
HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; OR: Odds Ratio; vs.: versus

Tabelle 38: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Verbesserung der Dysmenorrhö gegenüber Baseline (viel oder etwas besser)

Studie	Zeitpunkt (Monate)	HF-Ablation		Ballonablation			HF-Ablation vs. Ballonablation			
		N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
			n	%		n	%			
COAT	Baseline	42	34	81	39	31	79	–	–	–
	3	30	23	77	29	22	76	1,05 ^a	[0,31; 3,47] ^a	> 0,999 ^a

a. eigene Berechnungen von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42])
HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; OR: Odds Ratio; vs.: versus

Tabelle 39: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Dysmenorrhö (VAS, Wertebereich 0–100)

Studie	Zeitpunkt (Monate)	HF-Ablation			Ballonablation			HF-Ablation vs. Ballonablation		
		N	Messwerte zum Zeitpunkt		N	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			Median	Min; Max		Median	Min; Max			
Abbott 2003	Baseline	37	62,5	0; 100	18	75	0; 100	–	–	–
	12	36	0	0; 96	15	29	0; 77	k. A.	k. A.	0,008 ^a

a. Mann-Whitney-Test
HF: Hochfrequenz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Tabelle 40: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zu Schmerzen beim Geschlechtsverkehr (VAS, Wertebereich 0–100)

Studie	Zeitpunkt (Monate)	HF-Ablation			Ballonablation			HF-Ablation vs. Ballonablation		
		N	Messwerte zum Zeitpunkt		N	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			Median	Min; Max		Median	Min; Max			
Abbott 2003	Baseline	37	0	0; 85	18	0	0; 82	–	–	–
	12	36	0	0; 58	15	0	0; 95	k. A.	k. A.	0,23 ^a

a. Mann-Whitney-Test
HF: Hochfrequenz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen in der Auswertung; vs.: versus

Metaanalyse zur Dysmenorrhö

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 1 Jahr mit einem Modell mit festem Effekt.

HF Ablation vs. Ballonablation
Dysmenorrhö - 1 Jahr

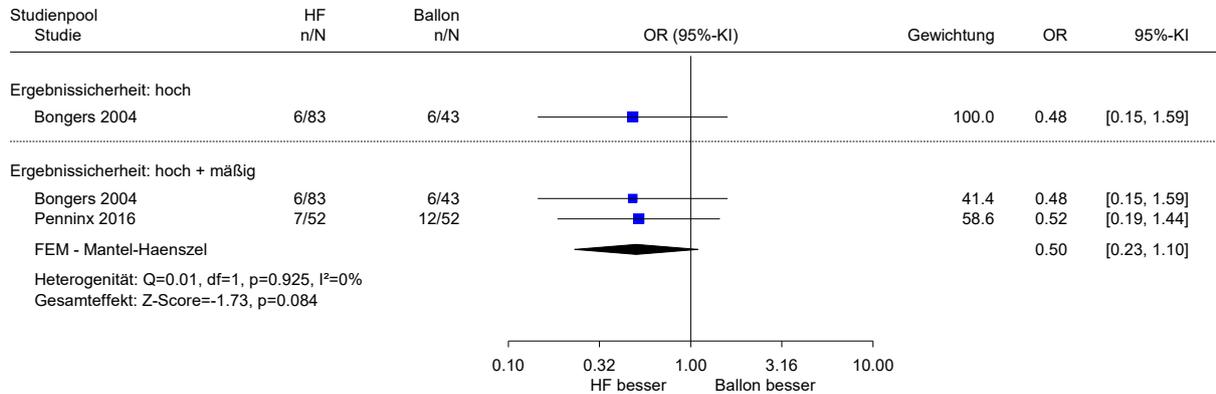


Abbildung 12: HF-Ablation vs. Ballonablation; Patientinnen mit Dysmenorrhö nach 1 Jahr; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio

A3.4.4 Prämenstruelles Syndrom (PMS)

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum PMS

Siehe Abschnitt A3.4.1.

Ergebnisse zum PMS

Tabelle 41: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zum prämenstruellen Syndrom (VAS, Wertebereich 0–100)

Studie	Zeitpunkt (Monate)	HF-Ablation			Ballonablation			HF-Ablation vs. Ballonablation		
		N	Messwerte zum Zeitpunkt		N	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
	Median	Min; Max		Median	Min; Max					
Abbott 2003	Baseline	37	50	0; 100	18	49	0; 100	–	–	–
	12	36	0	0; 100	15	32	0; 100	k. A.	k. A.	0,007 ^a

a. Mann-Whitney-Test

HF: Hochfrequenz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen in der Auswertung; vs.: versus

A3.4.5 Depressive Symptomatik

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur depressiven Symptomatik

Tabelle 42: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: depressive Symptomatik

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erhebende	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Bongers 2004	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur depressiven Symptomatik

Tabelle 43: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur depressiven Symptomatik (SDS)

Instrument Studie	Zeitpunkt (Monate)	HF-Ablation			Ballonablation			HF-Ablation vs. Ballonablation		
		N	Messwerte zum Zeitpunkt		N	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
SDS (Wertebereich 20–80, höhere Werte bedeuten stärkere depressive Symptomatik)										
Bongers 2004	Baseline	83	41	11	43	39	10	–	–	–
	6	59	33	10	31	31	7	k. A.	k. A.	0,67 ^a
a. aus MANOVA mit Messwiederholung und den Faktoren Zeit, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Zeit										
HF: Hochfrequenz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; SD: Standardabweichung; SDS: Self-rating Depression Scale; vs.: versus										

A3.4.6 Angstsymptomatik

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Angstsymptomatik

Tabelle 44: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Angstsymptomatik

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erhebende	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Bongers 2004	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur Angstsymptomatik

Tabelle 45: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Angstsymptomatik (STAI)

Instrument Studie	Zeitpunkt (Wochen)	HF-Ablation			Ballonablation			HF-Ablation vs. Ballonablation		
		N	Messwerte zum Zeitpunkt		N	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
STAI (Wertebereich 20–80, höhere Werte bedeuten stärkere Symptomatik)										
Bongers 2004	Baseline	83	39	12	43	39	13	–	–	–
	2	75	35	11	40	34	11	k. A.	k. A.	0,39 ^a
a. aus MANOVA mit Messwiederholung und den Faktoren Zeit, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Zeit HF: Hochfrequenz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; SD: Standardabweichung; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; vs.: versus										

A3.4.7 Aktivitäten des täglichen Lebens

Zu diesem Endpunkt lagen keine verwertbaren Daten vor.

A3.4.8 Gesundheitszustand

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesundheitszustand

Siehe Abschnitt A3.4.1.

Ergebnisse zum Gesundheitszustand

Tabelle 46: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zum Gesundheitszustand (MOQ)

Instrument Studie (Zeitpunkt)	HF-Ablation			Ballonablation			HF-Ablation vs. Ballonablation		
	N	Messwerte zum Zeitpunkt		N	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
		MW	SD		MW	SD			
MOQ (Werte standardisiert auf einen Mittelwert von 50, höhere Werte bedeuten schlechteres Ergebnis)									
COAT (3 Monate)	36	49,9	5,6	36	50,3	5,8	-0,4 ^a	[-3,4; 2,3]	0,8 ^b
a. Negativer Wert bedeutet Ergebnis zugunsten HF-Ablation. b. p-Wert aus t-Test HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; MOQ: Menorrhagia Outcomes Questionnaire; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; SD: Standardabweichung; vs.: versus									

Tabelle 47: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Instrument Studie	Zeitpunkt (Monate)	HF-Ablation			Ballonablation			HF-Ablation vs. Ballonablation		
		N	Messwerte zum Zeitpunkt		N	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
EQ-5D VAS (Wertebereich 0–100, höhere Werte stehen für bessere Gesundheitszustände)										
Abbott 2003	Baseline	37	75,7	18,1	18	70,2	25,8	–	–	–
	12	36	84,4	12,8	15	84,2	14,3	–2,1 ^a	[–5,9; 10,3] ^a	n. s. ^b
COAT	Baseline	38	75,1	22,7	35	72,3	22,7	–	–	–
	3 ^c	30	4,8	18,7	32	6,7	18,7	–1,9 ^d	[–11,4; 7,6]	0,7 ^e
a. Modell unklar b. Mann-Whitney-Test c. Veränderung zu Baseline d. Differenz der Veränderungen zu Baseline e. aus t-Test EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. s.: nicht statistisch signifikant zum Niveau 0,05; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus										

A3.4.9 Postoperative Schmerzen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu postoperativen Schmerzen

Siehe Abschnitt A3.4.1.

Ergebnisse zu postoperativen Schmerzen

Tabelle 48: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zu postoperativen Schmerzen (VAS)

Studie	Zeitpunkt (Stunden)	HF-Ablation			Ballonablation			HF-Ablation vs. Ballonablation		
		N	Messwerte zum Zeitpunkt		N	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
Abbott 2003 ^a	4	37	48 ^b	k. A.	18	78 ^b	k. A.	k. A.	k. A.	0,01 ^c
Penninx 2016 ^d	1	44	4,6	3,1	44	4,5	2,6	0,1 ^e	[–8,04; 17,64] ^e	0,870 ^e
	4	44	5,7	2,9	44	5,5	2,4	0,2 ^e	[–1,11; 1,31] ^e	0,725 ^e
	12	44	2,8	2,0	44	2,5	2,3	0,3 ^e	[–0,93; 1,33] ^e	0,516 ^e
	24	44	1,5	1,8	44	1,2	1,8	0,3 ^e	[–0,61; 1,21] ^e	0,437 ^e
a. VAS-Wertebereich 0–100 b. Median c. Mann-Whitney-Test d. VAS-Wertebereich 0–10 e. eigene Berechnung, MWD, KI und p-Wert aus t-Test HF: Hochfrequenz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus										

A3.4.10 Fehltage nach dem Eingriff

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Fehltagen nach dem Eingriff

Siehe Abschnitt A3.4.1.

Ergebnisse zu Fehltagen nach dem Eingriff

Tabelle 49: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zu Fehltagen bei der Arbeit (postoperativ)

Studie	HF-Ablation			Ballonablation			HF-Ablation vs. Ballonablation		
	N	Messwerte zum Zeitpunkt		N	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
		MW	SD		MW	SD			
COAT	k. A.	6,4	k. A.	k. A.	6,6	k. A.	0,2	[-5,9; 6,2]	> 0,99

HF: Hochfrequenz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; SD: Standardabweichung; vs.: versus

A3.4.11 Operative Reinterventionen

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu operativen Reinterventionen (Hysterektomien, Reablationen)

Tabelle 50: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: operative Reinterventionen (Hysterektomien, Reablationen)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erhebende	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
Abbott 2003	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Bongers 2004	niedrig	ja ^{b,c} / unklar ^d	ja ^b / unklar ^c / nein ^d	ja	ja	niedrig ^b / hoch ^{c, d}
COAT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Penninx 2016	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a. Falls ein hohes endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.
b. Auswertungszeitpunkt: 1 Jahr
c. Auswertungszeitpunkt: 5 Jahre
d. Auswertungszeitpunkt: 10 Jahre
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zu operativen Reinterventionen

Tabelle 51: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zu Hysterektomien

Zeitpunkt Studie	HF-Ablation			Ballonablation			HF-Ablation vs. Ballonablation		
	N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	% ^a		n	% ^a			
1 Jahr									
Abbott 2003	37	2 ^b	5	17	0	0	2,46 ^c	[0,11; 54,16] ^c	0,410 ^c
Bongers 2004	83	4 ^d	5	43	4 ^e	9	0,49 ^c	[0,12; 2,08] ^c	0,406 ^c
Penninx 2016	52	3 ^f	6	52	4 ^g	8	0,73 ^c	[0,16; 3,46] ^c	0,791 ^c
5 Jahre									
Bongers 2004	81 ^h	8 ⁱ	10	39 ^h	5 ⁱ	13	0,75 ^c	[0,23; 2,45] ^c	0,734 ^c
COAT	29	3 ^j	10	30	4 ^k	13	0,75 ^c	[0,15; 3,69] ^c	0,802 ^c
10 Jahre									
Bongers 2004	69	10 ^l	14	35	5 ^m	14	1,02 ^c	[0,32; 3,24] ^c	> 0,999 ^c
<p>a. eigene Berechnung b. berichteter Grund: persistierende Menorrhagie (n = 2) c. eigene Berechnungen von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42]) d. berichtete Gründe: Metrorrhagie (n = 1), persistierende Menorrhagie (n = 2), extremes Wachstum eines Myoms (n = 1) e. berichteter Grund: persistierende Menorrhagie f. berichtete Gründe: persistierende Menorrhagie (n = 2), Dysmenorrhö (n = 1) g. berichtete Gründe: persistierende Menorrhagie (n = 3), Dysmenorrhö (n = 1) h. Anzahl Patientinnen zum Auswertungszeitpunkt; unklar, von wie vielen Patientinnen tatsächlich Daten zu diesem Endpunkt verfügbar waren i. Gründe wurden nicht berichtet. j. berichtete Gründe: zyklusabhängige Schmerzen, störender vaginaler Ausfluss, persistierende Menorrhagie (jeweils n = 1) k. berichtete Gründe: komplexe Hyperplasie (n = 1), persistierende Menorrhagie (n = 3) l. berichtete Gründe: persistierende Menorrhagie (n = 5), Dysmenorrhö (n = 1), Zervikalstenose mit Hämatometra und zyklusabhängigen Schmerzen (n = 1), atypisches Endometrium (n = 1), abdominale Schmerzen (n = 1), Myoma in statu nascendi (n = 1); es bestehen geringfügige Abweichungen in den dokumentierten Gründen zum Zeitpunkt 1 Jahr, möglicherweise wegen unterschiedlicher Datenquellen (Befragung der Patientinnen bzw. Krankenakten) m. berichtete Gründe: persistierende Menorrhagie (n = 3), abdominale Schmerzen unklarer Ursache (n = 1) und Beckenorganprolaps (n = 1); es bestehen geringfügige Abweichungen in den dokumentierten Gründen zum Zeitpunkt 1 Jahr, möglicherweise wegen unterschiedlicher Datenquellen (Befragung der Patientinnen bzw. Krankenakten)</p> <p>HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; OR: Odds Ratio; vs.: versus</p>									

Metaanalysen zu Hysterektomien

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 1 Jahr mit einem Modell mit zufälligen Effekten und zum Zeitpunkt 5 Jahre mit einem Modell mit festem Effekt.

HF Ablation vs. Ballonablation
Reinterventionen: Hysterektomie - 1 Jahr

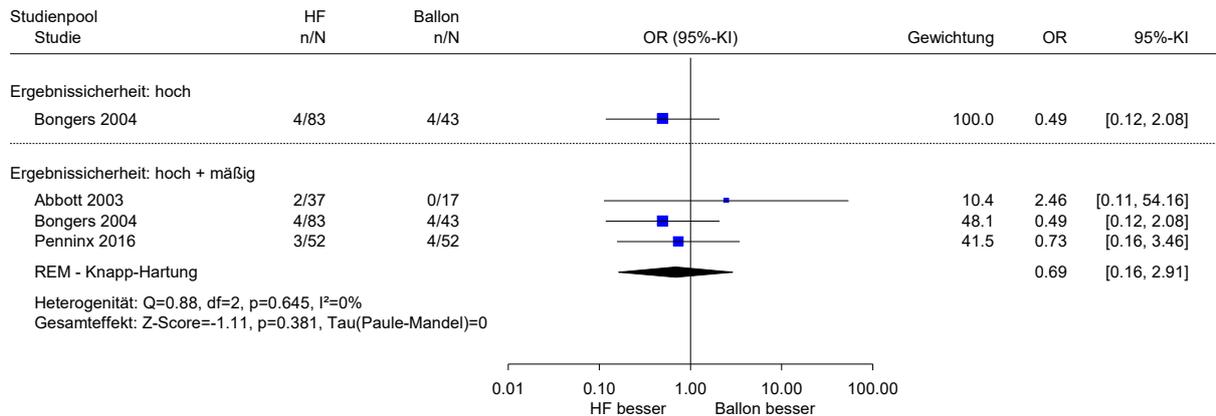


Abbildung 13: HF-Ablation vs. Ballonablation; Patientinnen mit Hysterektomie nach 1 Jahr; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio

HF Ablation vs. Ballonablation
Reinterventionen: Hysterektomie - 5 Jahre
Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel

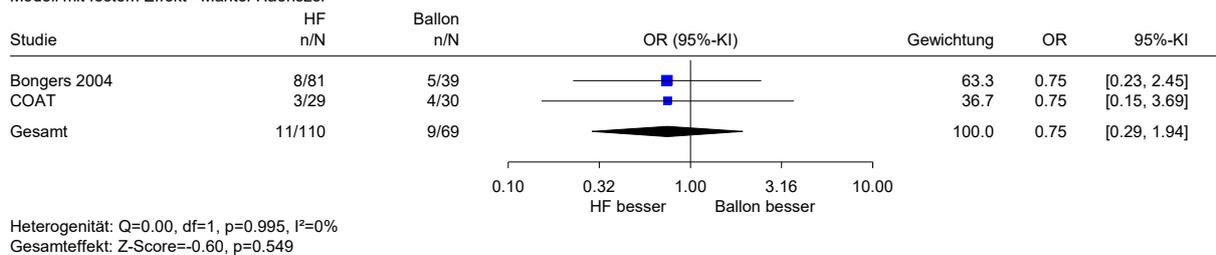


Abbildung 14: HF-Ablation vs. Ballonablation; Patientinnen mit Hysterektomie nach 5 Jahren; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio

Tabelle 52: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zu Reablationen

Zeitpunkt Studie	HF-Ablation		Ballonablation		HF-Ablation vs. Ballonablation				
	N	Patientinnen mit Ereignissen		N	Patientinnen mit Ereignissen		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
1 Jahr									
Abbott 2003	37	0 ^a	0	17	0	0	–	–	–
Penninx 2016	52	1 ^b	2	52	0	0		– ^c	0,528 ^d
5 Jahre									
Bongers 2004	81 ^e	1	1	39 ^e	1	3	0,48 ^d	[0,03; 7,80] ^d	0,734 ^d
COAT	29	0	0	30	2 ^f	7	0,19 ^d	[0,01; 4,20] ^d	0,219 ^d
10 Jahre									
Bongers 2004	69	2	1	35	1	3	1,01 ^d	[0,09; 11,59] ^d	> 0,999 ^d

a. Bei 3 Frauen war zum Auswertungszeitpunkt eine Reablation mittels Laserablation bereits geplant.
b. Bei dieser Patientin wurde aufgrund technischer Probleme mit HF-Ablation eine Ballonablation durchgeführt, bei der Reablation handelte es sich um eine HF-Ablation.
c. nicht informativ
d. eigene Berechnungen von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42])
e. Anzahl Patientinnen zum Auswertungszeitpunkt; unklar, von wie vielen Patientinnen tatsächlich Daten zu diesem Endpunkt verfügbar waren
f. Beide Frauen unterzogen sich letztendlich einer Hysterektomie.

HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; OR: Odds Ratio; vs.: versus

Metaanalyse zu Reablationen

Es erfolgte eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Zeitpunkt 5 Jahre mit einem Modell mit festem Effekt.

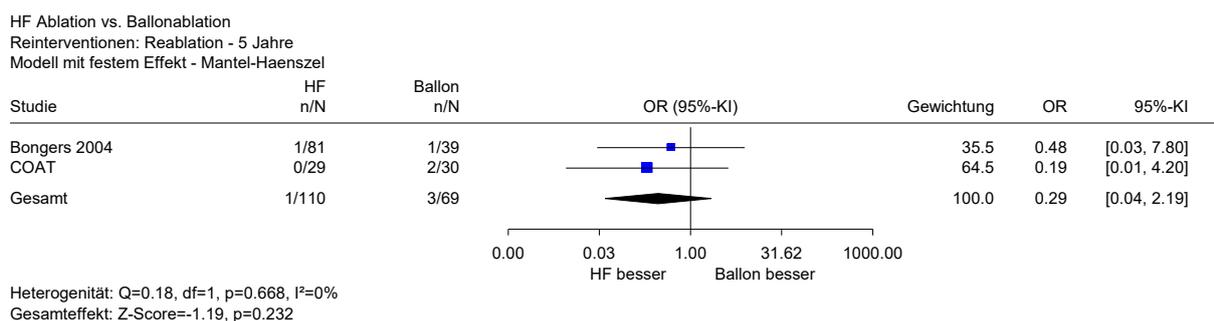


Abbildung 15: HF-Ablation vs. Ballonablation; Patientinnen mit Reablation nach 5 Jahren; alle verfügbaren Patientinnen; Effekt: Odds Ratio

A3.4.12 Unerwünschte Ereignisse

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 53: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: unerwünschte Ereignisse

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erhebende	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
Abbott 2003	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Bongers 2004	niedrig	nein ^b / ja ^c / unklar ^d	ja ^b / unklar ^c / nein ^d	ja	nein ^e	hoch
COAT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Penninx 2016	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a. Falls ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.
b. Auswertungszeitpunkt: intraoperativ
c. Auswertungszeitpunkt: 5 Jahre
d. Auswertungszeitpunkt: 10 Jahre
e. UEs wurden wahrscheinlich nicht vollständig erfasst bzw. berichtet.
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet; UE: unerwünschtes Ereignis

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Eine vollständige Darstellung der berichteten Ergebnisse zu UEs erfolgte bereits in Abschnitt 4.5.2.11.

A3.4.13 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 54: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erhebende	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial ^a
Abbott 2003	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Bongers 2004	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
COAT	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch
Penninx 2016	hoch	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.	hoch

a. Falls ein hohes endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vorliegt, überträgt sich diese Bewertung direkt auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. In diesen Fällen wird auf die Bewertung endpunktspezifischer Kriterien verzichtet.
ITT: Intention to treat; n. b.: nicht bewertet

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 55: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Multi-attribute Utility Assessment)

Instrument Studie	Zeitpunkt (Monate)	HF-Ablation			Ballonablation			HF-Ablation vs. Ballonablation		
		N	Messwerte zum Zeitpunkt		N	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
Multi-attribute Utility Assessment nach Shaw (Wertebereich 0–100, höhere Werte bedeuten höhere Lebensqualität)										
COAT	Baseline	40	38,5	21,9	39	40,6	21,4	–	–	–
	3 ^a	35	46,2	26,8	36	41,4	27,4	4,8 ^b	[–8,0; 17,6]	0,5 ^c
Penninx 2016	Baseline	41	48,9	k. A.	41	43,2	k. A.	–	–	–
	12	41	95,8	k. A.	41	88,3	k. A.	k. A.	k. A.	n. s.

a. Veränderung zu Baseline
b. Differenz der Veränderungen zu Baseline
c. p-Wert aus t-Test
HF: Hochfrequenz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz;
N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. s.: nicht statistisch signifikant zum Niveau 0,05;
SD: Standardabweichung; vs.: versus

Tabelle 56: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-12, SF-36) (mehreseitige Tabelle)

Studie Instrument Subskala	Zeitpunkt	HF-Ablation			Ballonablation			HF-Ablation vs. Ballonablation		
		N	Messwerte zum Zeitpunkt		N	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
Abbott 2003										
SF-12 (0–100, höhere Werte bedeuten eine höhere Lebensqualität)										
Physical Component score (PCS)	Baseline	37	44,9	8,4	18	46,2	10,5	–	–	–
	12 Monate	36	52,1	7,1	15	50,5	11,7	–1,8 ^a	[–7,3; 3,6] ^a	n. s. ^b
Mental Component score (MCS)	Baseline	37	44,5	10	18	38,5	9,7	–	–	–
	12 Monate	36	49,5	10	15	42,0	15,9	–8,1 ^a	[–15,7; –0,34] ^a	0,04 ^b
Bongers 2004										
SF-36 (0–100, höhere Werte bedeuten eine höhere Lebensqualität)										
körperliche Funktionsfähigkeit	Baseline	75	82	19	40	83	16	–	–	–
	6 Monate	59	87	19	31	85	20	k. A.	k. A.	0,54 ^c
	5 Jahre	67	86	22	31	84	25	k. A.	k. A.	0,80 ^c
körperliche Rollenfunktion	Baseline	75	79	30	40	73	27	–	–	–
	6 Monate	59	94	37	31	89	24	k. A.	k. A.	0,56 ^c
	5 Jahre	67	94	17	31	86	28	k. A.	k. A.	0,48 ^c
emotionale Rollenfunktion	Baseline	75	85	26	40	80	26	–	–	–
	6 Monate	59	85	25	31	91	31	k. A.	k. A.	0,97 ^c
	5 Jahre	67	90	21	31	99	6	k. A.	k. A.	0,43 ^c
soziale Funktionsfähigkeit	Baseline	75	76	19	40	76	21	–	–	–
	6 Monate	59	85	20	31	86	21	k. A.	k. A.	0,86 ^c
	5 Jahre	67	88	19	31	84	24	k. A.	k. A.	0,78 ^c
psychisches Wohlbefinden	Baseline	75	72	18	40	72	18	–	–	–
	6 Monate	59	77	16	31	80	19	k. A.	k. A.	0,74 ^c
	5 Jahre	67	76	17	31	81	14	k. A.	k. A.	0,79 ^c
Vitalität	Baseline	75	56	19	40	54	20	–	–	–
	6 Monate	59	64	18	31	70	17	k. A.	k. A.	0,88 ^c
	5 Jahre	67	65	20	31	68	16	k. A.	k. A.	0,91 ^c
Schmerzen	Baseline	75	62	20	40	63	22	–	–	–
	6 Monate	59	73	23	31	71	23	k. A.	k. A.	0,59 ^c
	5 Jahre	67	78	25	31	83	22	k. A.	k. A.	0,79 ^c
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	Baseline	75	73	19	40	76	21	–	–	–
	6 Monate	59	74	21	31	79	18	k. A.	k. A.	0,84 ^c
	5 Jahre	67	77	38	31	71	21	k. A.	k. A.	0,85 ^c

Tabelle 56: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-12, SF-36) (mehrseitige Tabelle)

Studie Instrument Subskala	Zeitpunkt	HF-Ablation		Ballonablation		HF-Ablation vs. Ballonablation	
		N	Messwerte zum Zeitpunkt	N	Messwerte zum Zeitpunkt	MWD	[95 %-KI] p-Wert
			MW SD		MW SD		
a. Modell zur Berechnung unklar b. Mann-Whitney-Test c. aus MANOVA mit Messwiederholung und den Faktoren Zeit, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Zeit HF: Hochfrequenz; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. s.: nicht statistisch signifikant zum Niveau 0,05; PCS: Physical Component Score; SD: Standardabweichung; SF-12: Short Form 12 Gesundheitsfragebogen; SF-36: Short-Form-36-Gesundheitsfragebogen; vs.: versus							

A3.4.14 Mortalität

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Mortalität

Tabelle 57: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial: Mortalität

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verbindung Endpunkt- erhebende	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Bongers 2004	niedrig	unklar	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to treat						

Ergebnisse zur Mortalität

Tabelle 58: HF-Ablation vs. Ballonablation: Ergebnisse zur Mortalität

Studie	Zeitpunkt (Jahre)	HF-Ablation		Ballonablation		HF-Ablation vs. Ballonablation	
		N	Patientinnen mit Ereignissen	N	Patientinnen mit Ereignissen	OR	[95 %-KI] p-Wert
			n % ^a		n % ^a		
Bongers 2004	10	83	2 ^b	43	0	0	— ^c 0,405 ^d
a. Die Prozentangaben in dieser Tabelle wurden selbst berechnet. b. keine Todesursachen berichtet c. nicht informativ d. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [42]) HF: Hochfrequenz; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; OR: Odds Ratio; vs.: versus							

A3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt, da sich die Studien nicht den präspezifizierten Kategorien zuordnen ließen. Es lagen auch keine verwertbaren Subgruppenanalysen zu den präspezifizierten Kategorien innerhalb einzelner Studienpopulationen vor.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 3 systematische Übersichten [11-13] identifiziert.

Bofill 2019 [13], die Arbeit, die auch als Basis für die Informationsbeschaffung des vorliegenden Berichts diente, verglich jegliche Verfahren zur Endometriumdestruktion miteinander und beinhaltete damit auch die – deutlich engere – Fragestellung des vorliegenden Berichts. Zwar wurde in Bofill 2019 für den Vergleich HF-Ablation gegenüber S / R eine weitere Studie (Ghazizadeh 2014 [43]) eingeschlossen, die Ergebnisse wurden jedoch in Bofill 2019 nicht verwendet (zum Umgang mit dieser Studie im vorliegenden Bericht siehe Abschnitte A3.1.2.2.5 und A4.3). In Bezug auf die im vorliegenden Bericht betrachteten Vergleiche basierte Bofill 2019 damit auf demselben Studienpool aus insgesamt 6 Studien.

Die systematische Übersicht Bofill 2019 kommt in Bezug auf die hier betrachteten Vergleiche in manchen Aspekten zu denselben Schlussfolgerungen wie der vorliegende Bericht: Beim Vergleich der HF-Ablation gegenüber S / R werden Vorteile hinsichtlich bestimmter schwerwiegender Komplikationen gesehen, wobei die zugrunde liegenden Ereignisse den intraoperativen UEs des vorliegenden Berichts entsprechen. Daten zur Dysmenorrhö wurden – im Unterschied zur vorliegenden Bewertung – bei diesem Vergleich nicht betrachtet. Beim Vergleich der HF-Ablation gegenüber Ballonablation wurde bis zum Zeitraum 1 Jahr nach dem Eingriff ein Vorteil hinsichtlich der Amenorrhörate und unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des PBAC-Scores gesehen. Bei Letzterem bestehen jedoch Unterschiede in der Auswahl der herangezogenen Operationalisierungen gegenüber dem vorliegenden Bericht. Weitere Endpunkte zur Blutungsstärke (Menstruationsdauer, Koagelabgang) wurden in Bofill 2019 nicht betrachtet. Beim PMS stellten die Autorinnen – statt eines Vorteils wie im vorliegenden Bericht – inkonsistente Ergebnisse fest. Grund ist der Einbezug von Ergebnissen einer 2. Studie (COAT), die im vorliegenden Bericht wegen eines zu hohen Anteils fehlender Daten nicht verwertbar waren. In der Gesamtbetrachtung über jegliche Verfahren zur Endometriumdestruktion hinweg kommen die Autorinnen zu dem Schluss, dass Verfahren der 1. und 2. Generation ähnlich wirksam sind, die der 2. Generation jedoch sicherer in Bezug auf die intraoperativen Komplikationen Fluid Overload, Zervixriss und Hämatometra, mit ähnlichen Raten von Uterusperforationen. Darüber hinaus sehen die Autorinnen nicht genug Evidenz für ein Urteil darüber, welche Verfahren innerhalb der Verfahren der 2. Generation anderen überlegen sind.

Duckitt 2015 [12] befasst sich mit dem Nutzen von operativen Interventionen bei Menorrhagie, einschließlich Hysterektomie, Endometriumablation und Curettage. Bezüglich des Vergleichs verschiedener Ablationsmethoden bezieht sich die Arbeit auf die systematische Übersichtsarbeit Bofill 2019, und es werden dieselben Schlüsse wie in jener Arbeit gezogen.

Beelen 2019 [11] befasst sich mit prognostischen Faktoren für ein Therapieversagen der Endometriumablation. Zwar gibt es Überschneidungen im Studienpool mit dem vorliegenden Bericht, jedoch erübrigt sich eine vergleichende Betrachtung der Schlussfolgerungen wegen der abweichenden Fragestellung.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Es liegt derzeit keine deutsche Leitlinie zur Menorrhagie oder zur Endometriumablation vor. Ausgewählte internationale Leitlinien setzen sich zumeist nicht ausführlich mit den Vor- und Nachteilen verschiedener Verfahren der Endometriumablation auseinander [10,44-47]. Allerdings wird die HF-Ablation in den meisten der vorliegenden Leitlinien als eines der Standardverfahren zur Endometriumablation genannt [44-47].

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Studienpool

Die Studie Ghazizadeh 2014 [43] wurde in der systematischen Übersichtsarbeit Bofill 2019 [13] als RCT eingeschlossen, die Ergebnisse wurden jedoch nicht berücksichtigt. Im vorliegenden Bericht wurde die Studie nicht eingeschlossen, weil Zweifel bestanden, dass sie tatsächlich als randomisiert betrachtet werden kann (siehe Abschnitt A3.1.2.2.5). Die Gründe sind die zum Teil großen Unterschiede in den Patientinnencharakteristika und die stark unterschiedlichen Gruppengrößen, für die keine Erklärungen vorliegen, bei gleichzeitigem Fehlen einer Beschreibung der Randomisierungsmethode.

Selbst bei einem Einschluss der Studie Ghazizadeh 2014 wären nicht alle der vorhandenen Ergebnisse zu patientenrelevanten Ereignissen verwertbar gewesen. Denn es blieb teils unklar, wie die Endpunkte zu interpretieren sind.

Endpunkte

Messung der Blutungsstärke per PBAC

Der PBAC ist das am häufigsten in RCTs verwendete Instrument zur Messung der Blutungsstärke [48]. Als Vorteil gilt die schnelle und einfache Handhabung des Instruments bei ausreichender Genauigkeit [49]. Seit der 1. Entwicklung und Validierung des PBAC [50] gab es verschiedene Modifizierungen und 2011 eine aktualisierte Version mit Revalidierung unter Verwendung modernerer Hygieneprodukte [51]. Magnay et al. [51] weisen darauf hin, dass viele der später abgeleiteten PBAC-Versionen nicht validiert sind, sich aber oft dennoch auf die Erstpublikation [50] beziehen. Neben den zugrunde liegenden Hygieneprodukten können sich die verschiedenen PBAC-Versionen in weiteren Merkmalen unterscheiden, z. B. in der Darstellung der Symbole [51].

Abweichungen von den validierten PBAC-Versionen lassen sich bei den vorliegenden Studien nicht ausschließen, da die Angaben nicht detailliert genug vorliegen und beispielsweise Angaben zu spezifischen Hygieneprodukten oder zu Mustern der verwendeten PBAC-Versionen weitgehend fehlen.

Selbst bei einem Verzicht auf Ergebnisse basierend auf PBAC-Scores wäre das Fazit des Berichts nicht infrage gestellt worden, weil in beiden Vergleichen mit der Amenorrhörate auch andere ausreichend aussagekräftige Ergebnisse zur Blutungsstärke vorlagen.

PBAC-Responsekriterium

Im vorliegenden Bericht wurden zur Beschreibung der Blutungsstärke auch Responderanalysen basierend auf dem PBAC herangezogen, mit einem Responsekriterium von < 75 bzw. ≤ 75 Punkten. Dieser Wert ist auch das am häufigsten in RCTs verwendete PBAC-Responsekriterium [48]. Vor dem Hintergrund, dass ein PBAC-Score von > 150 bzw. ≥ 150 Punkten in 5 der 6 eingeschlossenen Studien als Diagnosekriterium der Menorrhagie und gleichzeitig als Einschlusskriterium diente, erscheint das Responsekriterium von 75 PBAC-Punkten adäquat, um eine spürbare Minderung der Symptomlast sicher zu erfassen. Denn dies entspricht in etwa mindestens einer Halbierung der Anzahl der verwendeten Hygieneprodukte, bei den meisten Frauen angesichts der hohen Baselinewerte (siehe Tabelle 16) sogar deutlich mehr.

In der Studie Penninx 2016 (und in einer weiteren Auswertung in Cooper 2002) wurde ein Responsekriterium von < 100 PBAC-Punkten gewählt. Bei diesem Wert ist diskutabel, ob er in jedem Fall bereits eine spürbare Minderung der Symptomlast bedeutet: Bei einer Patientin mit 150 Punkten zu Baseline und 5 Tagen Menstruationsdauer entspricht dies einem vollen Tampon weniger pro Tag. Auf eine Darstellung der Responderanalysen mit einem Responsekriterium von < 100 Punkten wurde im vorliegenden Bericht verzichtet. Die Ergebnisse wiesen jedoch jeweils in dieselbe Richtung wie die der anderen Endpunkte bzw. Operationalisierungen zur Blutungsstärke.

Ergebnisse zum PMS

Beim Vergleich gegenüber Ballonablation ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen der HF-Ablation hinsichtlich des PMS.

Die Ätiologie des PMS ist bisher nicht geklärt [52]. Diskutiert werden unter anderem 2 miteinander zusammenhängende Erklärungsansätze, zum einen eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Progesteron und anderen Gestagenen, zum anderen ein Zusammenhang mit den Neurotransmittern Serotonin und Gamma-Aminobuttersäure [52].

Dass sich ein zusätzlich zur Menorrhagie bestehendes PMS durch eine Ablationsbehandlung verbessern kann, wird von manchen Autorinnen und Autoren [53] vermutet und erscheint zumindest plausibel. Der tatsächliche Wirkmechanismus einer Endometriumablation zur Beeinflussung eines PMS ist jedoch bisher unbekannt [53], und eine Endometriumablation mit dem Ziel, ein PMS zu behandeln, wird derzeit nicht empfohlen [52] und lässt sich auch nicht aus den dargelegten Ergebnissen ableiten.

In der Studie Abbott 2003, der einzigen Studie dieses Vergleichs (HF-Ablation versus Ballonablation) mit Daten zum PMS, wurde die PMS-Ausprägung mithilfe einer VAS erhoben. Da PMS ein komplexes Syndrom aus psychischen, somatischen und Verhaltenssymptomen

darstellt [54], ist die genaue Frage, die dieser VAS-Messung zugrunde lag, von besonderer Relevanz. Die in der Studie verwendete Frage wurde jedoch nicht berichtet. Abhängig von der konkreten Fragestellung zur Erhebung der PMS-Intensität und von der Auffassung der Patientin, welche Symptome ein PMS kennzeichnen, ergaben sich daher möglicherweise unbeabsichtigte Überschneidungen mit anderen erhobenen Symptomen, z. B. Dysmenorrhö. Auch dies könnte den beobachteten Effekt der Verbesserung der PMS-Symptomatik (teilweise) erklären.

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einer Endometriumablation

Eine Endometriumablation ist vergleichsweise wenig invasiv. Die wesentlichen spezifischen UEs, die im Zusammenhang mit einer Endometriumablation erwartbar sind (zum Beispiel Uterusperforation, Hämorrhagie, Hämatometra [55]), treten meist im intra- oder unmittelbar postoperativen Zeitraum auf. Manche Ereignisse können allerdings auch erst einige Monate oder Jahre nach dem Eingriff auftreten, beispielsweise Verklebungen, Fibrosen oder eine Hämatometra, welche häufig mit Schmerzen einhergehen [56]. Jedenfalls bei einer gewissen Schwere dieser späteren Ereignisse ist zu erwarten, dass in vielen Fällen doch noch eine Hysterektomie erfolgt. Es ist also wahrscheinlich, dass später auftretende UEs eines gewissen Schweregrads zu einem gewissen Teil als Hysterektomien erfasst werden. Hinweise darauf, dass die vorliegenden Daten zu Hysterektomien unvollständig sein könnten, liegen nicht vor. Vor diesem Hintergrund erscheinen die beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der Vollständigkeit der UEs im nicht mehr unmittelbar postoperativen Zeitraum in den betreffenden Studien als nicht übermäßig problematisch.

Interpretation von Langzeitdaten

Bei der Interpretation der Langzeitdaten, d. h. mehrere Jahre nach dem Eingriff, ist der Effekt der eingetretenen Menopause zu beachten. Dies betrifft vor allem die Endpunkte mit Bezug zur Menstruation (insbesondere Blutungsstärke, Dysmenorrhö und PMS). Angesichts der Altersstruktur der Patientinnen in den eingeschlossenen Studien ist daher erwartbar, dass Unterschiede zwischen den Ablationsbehandlungen zu früheren Zeitpunkten mit der Zeit verwischen. Ein nach einigen Jahren nicht mehr vorhandener Gruppenunterschied zwischen den Vergleichsbehandlungen in Bezug auf diese Endpunkte stellte daher einen früher vorhandenen Effekt nicht infrage und wirkt sich daher auch nicht dahin gehend aus, dass die Aussagesicherheit von Nutzensaussagen herabgestuft wurde (z. B. von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt).

Setting

In 2 Studien (COAT und Penninx 2016) gab es explizite Angaben dazu, dass die Behandlungen in einem ambulanten Setting durchgeführt wurden. In 2 weiteren Studien (Abbott 2003 und Bongers 2004) wurden die Therapien ambulant in Krankenhäusern durchgeführt. In 1 Studie (Corson 2000) erfolgte die HF-Ablation entweder im ambulanten Praxis-Setting oder (vermutlich ambulant) im Krankenhaus, während die S/R (vermutlich ambulant) im Krankenhaus erfolgte. Die 6. Studie (Cooper 2002) lieferte zwar keine expliziten Angaben zum

Setting, der Eingriff erfolgte jedoch vermutlich ebenfalls ambulant, da kein Krankenhausaufenthalt beschrieben wurde. Keine der 6 Studien wurde in Deutschland durchgeführt. Es sind jedoch keine Gründe bekannt, die gegen eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf ein ambulantes Setting in Deutschland sprechen.

A4.4 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 3 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft. Die Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 59 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung“.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

Tabelle 59: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Hologic Deutschland GmbH		
1	Wir begrüßen insgesamt die hohe Qualität und das Ergebnis des Vorberichts des IQWiG.	Keine Änderung des Berichts
2	<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)</p> <p>Im Vorbericht wird relevante Literatur, bestehend aus Reviews und Meta-Analysen zu nachvollziehbaren und relevanten Endpunkten betrachtet. Besonders möchten wir dabei die Zusammenfassung von Bofill (2019)¹ bezüglich des Auftretens von Komplikationen („major complications“) hervorheben, die den größten Nutzen der Hochfrequenzablation gegenüber der Schlingenresektion zusammenfasst:</p> <p>„Clear evidence showed differences in major complications such as perforation and cervical tears or lacerations between groups. Perforation (des Uterus) (...) and cervical tear (Zervix-Riss) or lacerations (Risswunden) (...) were less likely with electrode ablation (Hochfrequenzablation des Endometrium) than with TCRE (Schlingenresektion)“ (Bofill et al., 2019, S. 25)¹.</p> <p>Auch Cooper et al. (2002)² legen dar, dass bei der Hochfrequenzablation weniger Komplikationen beobachtet werden. Klinische Studien zeigen daher eine gleiche oder bessere klinische Wirksamkeit der Hochfrequenzablation des Endometrium im Vergleich zur Schlingenresektion. Ein klarer patientenrelevanter Vorteil ergibt sich aus der geringeren intraoperativen Komplikationsrate.</p>	Keine Änderung des Berichts

Tabelle 59: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
3	<p>Auch in Bezug auf den Endpunkt „Operative Reinterventionen Hysterektomie und Reablation“ wurde im Vorbericht des IQWiG die Gleichwertigkeit der Hochfrequenzablation im Vergleich zur Schlingenresektion/Rollerball dargelegt. Wir möchten darauf hinweisen, dass zusätzlich zu den herangezogenen Studien von Cooper et al. (2002)² und Corson et al. (2000)³ auch in der Studie von Gallinat et al. (2007)⁴ die Rate an operativen Reinterventionen untersucht wurde. Die Studie von Gallinat et al. (2007)⁴ stellt eine einarmige Studie dar, bei der alle Teilnehmerinnen mit der Methode NovaSure behandelt wurden. Hier konnte gezeigt werden, dass Wiederholungen der Endometriumablation oder Hysterektomien als Zweiteingriff nur sehr selten erforderlich sind: Bei 75% der Frauen konnte ein vollständiges Ausbleiben der Regelblutung erreicht werden, bei 98% eine deutliche Reduktion oder Normalisierung der Regelblutung. Bei nur 3,8% der Frauen wurde eine erneute Anwendung der Endometriumablation erforderlich und nur bei 2,9% eine Hysterektomie. Obwohl die Studie keine Vergleichsmethode untersucht, unterstützt das Ergebnis von Gallinat et al. (2007)⁴ zur Rate an operativen Reinterventionen die positiven Ergebnisse zur klinischen Wirksamkeit der Methode NovaSure.</p>	<p>Die Aussage des Stellungnehmenden „<i>Auch in Bezug auf den Endpunkt ‚Operative Reinterventionen Hysterektomie und Reablation‘ wurde im Vorbericht des IQWiG die Gleichwertigkeit der Hochfrequenzablation im Vergleich zur Schlingenresektion/Rollerball dargelegt.</i>“ ist nicht zutreffend; im Vorbericht wurde beschrieben, dass sich nicht ausreichend sicher abschätzen lässt, ob die HF-Ablation einen vergleichbaren Nutzen gegenüber S / R aufweist (vgl. Abschnitt 4.6).</p> <p>Wie in der Stellungnahme dargestellt, wurden für den Endpunkt „Operative Reinterventionen Hysterektomie und Reablation“ verwertbare Daten aus den beiden RCTs Cooper 2002 und Corson 2000 für den Vorbericht herangezogen. Für den Bericht sind nur RCTs relevant (vgl. Abschnitt A2.1.4). Die 1-armige Studie Gallinat 2007 entspricht nicht den Einschlusskriterien der Bewertung.</p> <p>Keine Änderung des Berichts</p>

Tabelle 59: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
4	<p>Wir möchten zusätzlich darauf hinweisen, dass z.T. klinisch relevante Prozessvorteile aus den betrachteten Analysen von Bofill et al. (2019)¹, Cooper et al. (2002)² und Corson et al. (2000)³ im Vorbericht keine Erwähnung gefunden haben. Hierbei handelt es sich um die nachfolgenden Aspekte, die einen deutlichen Vorteil der Hochfrequenzablation für die Anwender und damit Patientinnen zeigen: Operationsbedingungen: Bofill et al. (2019)¹ leiten aus ihren Analysen ab, dass die Dauer der Operation und damit auch die Anästhesiezeiten bei der Hochfrequenzablation deutlich kürzer waren und deutlich häufiger unter Lokalanästhesie durchgeführt werden konnten. Die schnellere und unkompliziertere Anwendung der Hochfrequenzablation wird auch in der Studie von Cooper et al. (2002)² erwähnt. Gemäß Cooper et al. (2002)² liegt die durchschnittliche Anwendungsdauer bei der Hochfrequenzablation bei durchschnittlich 4,2 Minuten und ist damit signifikant kürzer als die Schlingenresektion mit 20 bis 45 Minuten. Weiterhin konnten bei der Hochfrequenzablation mit Netzelektrode unter Vollnarkose im Gegensatz zur Schlingenresektion/ Rollerball signifikant ($p < 0.0001$) kürzere Aufenthaltsdauern im Aufwachraum beobachtet werden.² Die Durchführung unter Lokalanästhesie und verkürzte Anästhesiezeiten generell, führen zu einer geringeren Wahrscheinlichkeit für post-operative Komplikationen wie Übelkeit und Schmerzen nach dem Eingriff.¹</p>	<p>Zur Nutzenbewertung werden patientenrelevante Endpunkte herangezogen (vgl. Kapitel 3 und A2). Bei den aufgeführten Aspekten Operationsdauer, Aufenthaltsdauer im Aufwachraum, Anästhesieart und -dauer handelt es sich nicht um solche.</p> <p>Es ist jedoch denkbar, dass einige der Aspekte den Grad der Invasivität widerspiegeln und als solche Rückschlüsse auf das Komplikationsrisiko zulassen. Komplikationen und UEs werden in Kapitel 3 und Abschnitt 4.5.2.11 beschrieben und daher die Ergebnisse zu den aufgeführten Aspekten nicht weiter dargestellt.</p> <p>Keine Änderung des Berichts</p>
5	<p>Für die Einordnung der Studien sehen wir zudem folgenden Aspekt als relevant an: Es ist davon auszugehen, dass die Operateure, die in klinischen Studien die Schlingenresektion angewendet haben, eine hohe Erfahrung haben, die sich von der Erfahrung in der breiten Anwendung der Schlingenresektion im Versorgungsalltag durchaus abheben kann. Dagegen weist die impedanzgesteuerte Hochfrequenzablation des Endometriums einen hohen Standardisierungsgrad auf und erfordert dadurch weniger Erfahrung und Expertise im Vergleich zur Schlingenresektion. Es ist also mit der impedanzgesteuerten Hochfrequenzablation des Endometriums auch im Versorgungsalltag eine gleichbleibende Wirksamkeit und geringe Komplikationsrate zu erwarten, wie in den Studien gezeigt.</p>	<p>Auch unter der Annahme, dass die Operateure der Schlingenresektion in den Studien über eine große Erfahrung verfügen, kann nicht sicher davon ausgegangen werden, dass dies nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Auch in diesem Versorgungskontext scheint es durchaus möglich, dass die Schlingenresektion durch erfahrene Operateure durchgeführt wird. Die Aussage des Stellungnehmenden, die Hochfrequenzablation sei einfacher in der Anwendung und damit unabhängiger von der Erfahrung des Anwenders, weswegen über den gesamten Versorgungskontext hinweg eine geringere Komplikationsrate zu erwarten sei, kann nicht mit den verfügbaren Daten begründet werden.</p> <p>Keine Änderung des Berichts</p>

Tabelle 59: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehreseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
6	<p>4.5.1.1., Seite 11</p> <p><u>Anmerkung zu PBAC und Amenorrhörate:</u></p> <p>Laut Lethaby et. al. (2013)⁵ sind Schlingenresektion mit Rollerball und Hochfrequenzablation hinsichtlich der Blutungsreduktion (PBAC pictorial bloodloss assessment chart < 75) direkt nach Therapie und auch 12 Monate nach dem Eingriff gleichwertig. Hinsichtlich der Amenorrhörate und somit der klinischen Wirksamkeit sind beide Verfahren ebenfalls mindestens gleichwertig.</p>	<p>Bei der Publikation Lethaby 2013 handelt es sich um eine systematische Übersicht, die eine Vorgängerversion der systematischen Übersicht Bofill 2019 darstellt. Ergebnisse werden in der vorliegenden Nutzenbewertung aus Primärstudien extrahiert, sofern sie relevant und verwertbar sind.</p> <p>Keine Änderung des Berichts</p>
7	<p>4.5.1.12, Seite 14</p> <p><u>Anmerkung zur Patientinnenzufriedenheit:</u></p> <p>Lethaby et. al. (2013)⁵ stellen fest, dass eine Zufriedenheit der Patientinnen mit dem Therapieergebnis bei beiden Verfahren vorliegt. Eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität für die Frauen wurde in der Studie von Cooper et. al. (2002)² belegt. Dazu wurde der SF-12 Fragebogen zur Lebensqualität vor und nach der Behandlung, inklusive Fragen zur Beeinträchtigung durch die Regelblutung, von den Frauen erhoben. 92,8% der mit Hochfrequenzablation behandelten Patientinnen waren nach 12 Monaten mit dem Ergebnis der Behandlung zufrieden oder sehr zufrieden. Auch Ghazizadeh et al. (2014)⁶ konnten zeigen, dass die Patientinnen zufriedener mit dem Therapieergebnis der Hochfrequenzablation des Endometrium waren als die Patientinnen, die eine Hormontherapie oder eine Schlingenresektion des Endometrium erhalten hatten.</p>	<p>Die Publikationen Lethaby 2013 und Ghazizadeh 2014 konnten nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden (s. Index 6, 8).</p> <p>Aus der Studie Cooper 2002 wäre für die vorliegende Bewertung ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zum SF-12 relevant. Hierzu wird in der Publikation lediglich die Aussage „<i>A significant difference was seen in posttreatment responses compared with pretreatment responses in both groups, with no significant difference between groups.</i>“ [15] gemacht. Diese ist so alleinstehend – ohne weitere Angaben bspw. zum Anteil der berücksichtigten Patientinnen – nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.</p> <p>Keine Änderung des Berichts</p>
8	<p>4.5.2.6, Seite 20</p> <p><u>Anmerkung zur Aktivität des täglichen Lebens:</u></p> <p>Im Vorbericht des IQWiG wird angemerkt, dass zu dem Endpunkt „Aktivität des täglichen Lebens“ keine verwertbaren Daten vorliegen. Wir möchten darauf hinweisen, dass gemäß Ghazizadeh et al. (2014)⁶ nach der Behandlung bei 44,8% der Patientinnen in der NovaSure-Gruppe, bei 12,2% in der Mirena-Gruppe und bei 43,3% in der Gruppe mit hysteroskopischer Endometriumresektion keine Blutungen mehr auftraten (p=0,005) und dadurch keine Beeinträchtigung der Aktivität des täglichen Lebens durch die Menorrhagie bei 96,7% der Patienten in der NovaSure-Gruppe, bei 63,2% in der Mirena-Gruppe und bei 96,7% in der Gruppe mit hysteroskopischer Endometriumresektion mehr auftrat (p=0,003).⁶</p>	<p>Die Studie Ghazizadeh 2014 wurde aus der Bewertung ausgeschlossen, weil gravierende Zweifel bestehen, dass es sich um eine randomisierte Studie handelt (vgl. Abschnitt A3.1.2.2.5 und A4.3).</p> <p>Keine Änderung des Berichts</p>
Koch, Martin		
9	<p>Nachdem nun im Vorbericht eine positive Nutzenbewertung vorliegt, wäre die Ermöglichung einer ambulanten Erbringung dieses Eingriff sehr wünschenswert.</p>	<p>Keine Änderung des Berichts</p>

Tabelle 59: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Sillem, Martin		
10	Der Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) N20-06 Version 1.0 zur Hochfrequenzablation bei Menorrhagie stellt nach meiner Einschätzung eine vollständige und sachlich einwandfreie Darstellung der Studienlage zur Beantwortung der Fragestellung dar.	Keine Änderung des Berichts
11	Im klinischen Alltag sind jedoch zwei weitere Aspekte zu berücksichtigen, um den klinischen Nutzen der Hochfrequenzablation für Frauen, die unter Hypermenorrhö und Dysmenorrhö leiden, abschätzen zu können. 1. Es muss angenommen werden, dass die Autoren der im Vorbericht zitierten Studien große Routine im Einsatz der Endometriumresektion mit Schlinge und Rollerball haben (insbesondere die souveräne Beurteilung der erforderlichen Resektionstiefe und kurze OP-Zeiten). Da für die Hochfrequenzablation eine solche Erfahrung nicht erforderlich ist, ist anzunehmen, dass die beobachteten Unterschiede zu Gunsten der Hochfrequenzablation im Versorgungsalltag noch viel deutlicher zum Tragen kommen	s. Index 5 Keine Änderung des Berichts
12	2. Zur Behandlung der Dys-/Hypermenorrhö wird sehr häufig auch die Hysterektomie eingesetzt. Dieses Verfahren ist in Bezug auf den erforderlichen Aufwand deutlich besser honoriert, für die Patientin aber auch deutlich invasiver (1). Eine Vergütungsregelung, welche die Kosten des Einmalmaterials adäquat berücksichtigt, wird annehmbar zu einem Rückgang der Hysterektomien zu Gunsten der Hochfrequenzablation führen, mit entsprechender Entlastung von betroffenen Frauen und Kostenträgern.	Vergütungsregelungen sowie Abschätzungen bez. deren Auswirkungen auf die Versorgung der Patientinnen im klinischen Versorgungsalltag gehen über den Gegenstand dieser Nutzenbewertung hinaus. Keine Änderung des Berichts

A5 Literatur

1. Shapley M, Jordan K, Croft PR. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *Br J Gen Pract* 2004; 54(502): 359-363.
2. Fergusson RJ, Bofill Rodriguez M, Lethaby A et al. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 8(8): CD000329. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000329.pub3>.
3. Pschyrembel Online. Webauftritt [online]. [Zugriff: 10.08.2020]. URL: <https://www.pschyrembel.de/>.
4. Robert Koch Institut. Hysterektomie. *GBE kompakt* 2014; 5(1).
5. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management [online]. 2018 [Zugriff: 18.01.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/resources/heavy-menstrual-bleeding-assessment-and-management-pdf-1837701412549>.
6. Bhattacharya S, Middleton LJ, Tsourapas A et al. Hysterectomy, endometrial ablation and mirena for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2011; 15(19): iii-xvi, 1-252. <https://dx.doi.org/10.3310/hta15190>.
7. Hagenfeldt K. The role of prostaglandins and allied substances in uterine haemostasis. *Contraception* 1987; 36(1): 23-35. [https://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(87\)90059-x](https://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(87)90059-x).
8. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Diagnostik und Therapie der Endometriose [online]. 2020 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-0451_S2k_Diagnostik_Therapie_Endometriose_2020-09.pdf.
9. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. Indikation und Methodik der Hysterektomie bei benignen Erkrankungen: Version 1.2. Berlin: DGGG; 2015.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding (update); B: evidence reviews for management of heavy menstrual bleeding [online]. 2018. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88/evidence/b-management-pdf-4782293102>.
11. Beelen P, Reinders IMA, Scheepers WFW et al. Prognostic factors for the failure of endometrial ablation: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2019; 134(6): 1269-1281. <https://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000003556>.
12. Duckitt K. Menorrhagia. *BMJ Clin Evid* 2015; 2015(09): 805.
13. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Grigore M et al. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(1): CD001501. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001501.pub5>.

14. McCausland V, McCausland A. The response of adenomyosis to endometrial ablation/resection. *Hum Reprod Update* 1998; 4(4): 350-359. <https://dx.doi.org/10.1093/humupd/4.4.350>.
15. Cooper J, Gimpelson R, Laberge P et al. A randomized, multicenter trial of safety and efficacy of the NovaSure system in the treatment of menorrhagia. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9(4): 418-428. [https://dx.doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)60513-0](https://dx.doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60513-0).
16. Corson SL, Brill AI, Brooks PG et al. One-year results of the vesta system for endometrial ablation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000; 7(4): 489-497. [https://dx.doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)60361-1](https://dx.doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60361-1).
17. Abbott J, Hawe J, Hunter D et al. A double-blind randomized trial comparing the Cavaterm and the NovaSure endometrial ablation systems for the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Fertil Steril* 2003; 80(1): 203-208. [https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00549-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00549-1).
18. Bongers MY, Bourdrez P, Mol BWJ et al. Randomised controlled trial of bipolar radio-frequency endometrial ablation and balloon endometrial ablation. *BJOG* 2004; 111(10): 1095-1102. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00253.x>.
19. Clark TJ, Samuel N, Malick S et al. Bipolar radiofrequency compared with thermal balloon endometrial ablation in the office: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011; 117(1): 109-118. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182020401>.
20. Penninx JPM, Herman MC, Kruitwagen RFP et al. Bipolar versus balloon endometrial ablation in the office: a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 196: 52-56. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.10.010>.
21. Blackwelder WC. "Proving the null hypothesis" in clinical trials. *Control Clin Trials* 1982; 3(4): 345-353. [https://dx.doi.org/10.1016/0197-2456\(82\)90024-1](https://dx.doi.org/10.1016/0197-2456(82)90024-1).
22. Moore JF, Carugno J. Hysteroscopy [online]. 2021 [Zugriff: 15.04.2021]. URL: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/23322>.
23. Feng L, Zhang Z, Yang Q et al. Preliminary results of a randomized controlled trial of the Cardea™ GEA System versus transcervical resection of the endometrium (TCRE) combined with roller-ball ablation for the treatment of abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21(6): S139. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2014.08.474>.
24. Feng L, Shi H, Yang Q et al. Intermediate results of a multi-center randomized controlled trial of the Cardeatm Global Endometrial Ablation System versus TCRE combined with roller-ball for the treatment of AUB. *Gynecol Surg* 2015; 12: 368-369. <https://dx.doi.org/10.1007/s10397-015-0918-0>.
25. Feng L, Zhang Z, Yang Q et al. Final results of a randomized controlled trial of the Cardea GEA System versus transcervical resection of the endometrium (TCRE) combined with roller-ball ablation for the treatment of abnormal uterine bleeding. *J Minim Invasive Gynecol* 2017; 24(7): S1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2017.08.014>.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
27. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 1995 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
28. 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>
29. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.
30. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (Suppl 1): 25-27.
31. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. Stat Med 2015; 34(7): 1097-1116. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6383>.
32. Maxima Medical Center. Multicentre study comparing two endometrial ablation techniques in the office: bipolar endometrial ablation versus balloon endometrial ablation [online]. 2013 [Zugriff: 25.11.2020]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN17974690>.
33. U.S. Food and Drug Administration. Novasure; Summary of Safety and Effectiveness Data [online]. 2001 [Zugriff: 06.01.2021]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P010013B.pdf.
34. U.S. Food and Drug Administration. Novasure; Instructions for Use [online]. 2001 [Zugriff: 06.01.2021]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P010013C.pdf.
35. Hologic. NovaSure; Gebrauchsanweisung und Betriebshandbuch für den Controller [online]. 2010 [Zugriff: 05.10.2020]. URL: <https://www.hologic.de/app/uploads/2018/01/novasure-ifu.pdf>.
36. Birmingham Women's NHS Foundation Trust. A Study to Compare the Effectiveness of Two Different Outpatient Endometrial Ablation Techniques Used for Heavy Periods (COAT) [online]. 2010 [Zugriff: 06.01.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01124357>.
37. Smith PP, Malick S, Clark TJ. Bipolar radiofrequency compared with thermal balloon ablation in the office: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2014; 124(2 Pt 1): 219-225. <https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000395>.

38. Corson SL, Brill AI, Brooks PG et al. Interim results of the American Vesta trial of endometrial ablation. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6(1): 45-49.
[https://dx.doi.org/10.1016/s1074-3804\(99\)80039-5](https://dx.doi.org/10.1016/s1074-3804(99)80039-5).
39. Bongers MY, Bourdrez P, Heintz APM et al. Bipolar radio frequency endometrial ablation compared with balloon endometrial ablation in dysfunctional uterine bleeding: impact on patients' health-related quality of life. *Fertil Steril* 2005; 83(3): 724-734.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.019>.
40. Kleijn JH, Engels R, Bourdrez P et al. Five-year follow up of a randomised controlled trial comparing NovaSure and ThermaChoice endometrial ablation. *BJOG* 2008; 115(2): 193-198.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01427.x>.
41. Herman MC, Penninx JPM, Mol BW et al. Ten-year follow-up of a randomised controlled trial comparing bipolar endometrial ablation with balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *BJOG* 2013; 120(8): 966-970. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12213>.
42. Martín Andrés AM, Silva Mato AM. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computational Statistics & Data Analysis* 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).
43. Ghazizadeh S, Panahi Z, Ghanbari Z et al. Comparative efficacy of NovaSure, the levonorgestrel-releasing intrauterine system, and hysteroscopic endometrial resection in the treatment of menorrhagia: a randomized clinical trial. *J Gynecol Surg* 2014; 30(4): 215-218.
<https://dx.doi.org/10.1089/gyn.2012.0041>.
44. 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. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.
45. Marret H, Fauconnier A, Chabbert-Buffet N et al. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152(2): 133-137. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.07.016>.
46. Singh S, Best C, Dunn S et al. No. 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40(5): e391-e415.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2018.03.007>.
47. Royal College of Physicians of Ireland. Clinical Practice Guideline; The investigation and management of menorrhagia [online]. 2018 [Zugriff: 31.03.2021]. URL: <https://www.hse.ie/eng/services/publications/clinical-strategy-and-programmes/the-investigation-and-management-of-menorrhagia.pdf>.
48. Herman MC, Penninx J, Geomini PM et al. Choice of primary outcomes evaluating treatment for heavy menstrual bleeding. *BJOG* 2016; 123(10): 1593-1598.
<https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14054>.

49. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C et al. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. *BMC Womens Health* 2018; 18(1): 142. <https://dx.doi.org/10.1186/s12905-018-0627-8>.
50. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(8): 734-739. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1990.tb16249.x>.
51. Magnay JL, O'Brien S, Gerlinger C et al. Pictorial methods to assess heavy menstrual bleeding in research and clinical practice: a systematic literature review. *BMC Womens Health* 2020; 20(1): 24. <https://dx.doi.org/10.1186/s12905-020-0887-y>.
52. Green LJ, O'Brien PMS, Panay N et al. Management of Premenstrual Syndrome. *BJOG* 2017; 124: e73-e105. <https://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14260>.
53. Lukes AS, McBride RJ, Herring AH et al. Improved premenstrual syndrome symptoms after NovaSure endometrial ablation. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18(5): 607-611. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2011.06.001>.
54. Mishra S, Elliott H, Marwaha R. Premenstrual Dysphoric Disorder [online]. 2021 [Zugriff: 15.04.2021]. URL: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/27663>.
55. Laberge P, Leyland N, Murji A et al. Endometrial ablation in the management of abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37(4): 362-379. [https://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30288-7](https://dx.doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30288-7).
56. Wortman M. Late-onset endometrial ablation failure. *Case Rep Womens Health* 2017; 15: 11-28. <https://dx.doi.org/10.1016/j.crwh.2017.07.001>.
57. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 10. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>.
58. 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.
59. 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]. [Zugriff: 15.01.2020]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Beelen P, Reinders IMA, Scheepers WFW et al. Prognostic factors for the failure of endometrial ablation: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2019; 134(6): 1269-1281. <https://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000003556>.
2. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Grigore M et al. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1(1): CD001501. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001501.pub5>.
3. Duckitt K. Menorrhagia. *BMJ Clin Evid* 2015; 2015(09): 805.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der systematischen Übersicht von Bofill et al. mit Ausschlussgründen

Nicht E2

1. Onoglu A, Taskin O, Inal M et al. Comparison of the long-term histopathologic and morphologic changes after endometrial rollerball ablation and resection: a prospective randomized trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14(1): 39-42. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2006.06.027>.
2. Thabet SM. New attempt using ablative curettage technique for managing benign premenopausal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36(4): 803-809. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01200.x>.

Nicht E5

1. Ghazizadeh S, Panahi Z, Ghanbari Z et al. Comparative efficacy of NovaSure, the levonorgestrel-releasing intrauterine system, and hysteroscopic endometrial resection in the treatment of menorrhagia: a randomized clinical trial. *J Gynecol Surg* 2014; 30(4): 215-218. <https://dx.doi.org/10.1089/gyn.2012.0041>.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche mit Ausschlussgründen

Nicht E2

1. Ibrahim MA, Abdel-Fattah MT. Endometrial Ablation for Dysfunctional Uterine Bleeding in Low-Resource Settings: A Randomized Controlled Trial. *Research Journal of Obstetrics and Gynecology* 2020; 13(1): 1-7. <https://dx.doi.org/10.3923/rjog.2020.1.7>.
2. Riley KA, Benton AS, Deimling TA et al. Surgical Excision Versus Ablation for Superficial Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2019; 26(1): 71-77. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2018.03.023>.

Nicht E5

1. Hudgens J, Johns DA, Lukes AS et al. 12-month outcomes of the US patient cohort in the SONATA pivotal IDE trial of transcervical ablation of uterine fibroids. *Int J Women Health* 2019; 11: 387-394. <https://dx.doi.org/10.2147/ijwh.S201912>.
2. Lukes A, Green MA. Three-Year Results of the SONATA Pivotal Trial of Transcervical Fibroid Ablation for Symptomatic Uterine Myomata. *J Gynecol Surg* 2020; 36(5): 228-233. <https://dx.doi.org/10.1089/gyn.2020.0021>.
3. Miller CE, Osman KM. Transcervical Radiofrequency Ablation of Symptomatic Uterine Fibroids: 2-Year Results of the SONATA Pivotal Trial. *J Gynecol Surg* 2019; 35(6): 345-349. <https://dx.doi.org/10.1089/gyn.2019.0012>.

A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten mit Ausschlussgründen

Nicht E5

1. Römer T. Behandlung rezidivierender Menorrhagien: Endometriumablation versus Hysterektomie. *Gynäkologie* 1998; 11: 256-261.
2. Römer T, Socko P, Kreuz G. Hochfrequenzablation versus transzervikale Endometriumresektion. *Frauenarzt* 2010; 51(10): 942-949.

A7 Bewertung der Qualität der berücksichtigten systematischen Übersichten aus der fokussierten Recherche

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [57].

Tabelle 60: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht Bofill 2019

Bofill 2019 [13]	Bewertung	Erläuterung
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	1. bibliografische Datenbanken 2. Sichtung von Referenzlisten 3. Studienregister 4. Expertenfragen 5. Herstellerfragen 6 "other sources of unpublished or grey literature"
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	MEDLINE, Embase, Cochrane Gynaecology and Fertility Group Specialised Register of controlled trials, PsycINFO, CENTRAL, CINAHL
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	from inception to May 2018 (MEDLINE: 1946 to 22 May 2018 Embase: 1980 to 22 May 2018 PsycINFO: 1806 to 22 May 2018 CINAHL: 1961 to 22 May 2018)
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung der Suchstrategien im Anhang
Frage 1.–4. mit ja: umfassend; mindestens 1 Frage mit nein: fraglich	umfassend	

A8 Suchstrategien

A8.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. PubMed

Suchoberfläche: NLM

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [58] – High specificity strategy

#	Searches
#1	Search: menorrhagia OR hypermenorrhea OR menometrorrhagia OR dysmenorrhea OR heavy periods OR abnormal periods OR heavy menstrua* OR Heavy menstrual bleed* OR abnormal menstrual bleed* OR heavy menses OR abnormal menses OR dysfunctional uterine bleed* OR abnormal uterine bleed* OR uterine dysfunction* OR heavy bleed* Sort by: Publication Date
#2	Search: ablation Sort by: Publication Date
#3	Search: endometrial ablation OR radiofrequency ablation Sort by: Publication Date
#4	Search: #2 OR #3 Sort by: Publication Date
#5	Search: "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] OR search[tiab] OR MEDLINE[tiab] OR systematic review[tiab] OR "meta-analysis"[pt:noexp] Sort by: Publication Date
#6	Search: #1 AND #4 AND #5 Sort by: Publication Date
#7	Search: (#6 AND 2005:2020[DP])

2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	menorrhagia OR hypermenorrhea OR menometrorrhagia OR dysmenorrhea OR heavy periods OR abnormal periods OR heavy menstrua* OR Heavy menstrual bleed* OR abnormal menstrual bleed* OR heavy menses OR abnormal menses OR dysfunctional uterine bleed* OR abnormal uterine bleed* OR uterine dysfunction* OR heavy bleed*
2	endometrial ablation OR radiofrequency ablation OR ablation
3	#2 AND #1
4	#2 AND #1 (2005-2020)

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to March Week 2 2021
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 18, 2021

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [59] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Uterine Hemorrhage/
2	menorrhagia.ti,ab.
3	((uterine or menstrual) adj1 bleeding*).ti,ab.
4	or/1-3
5	exp Ablation Techniques/
6	ablation*.ti,ab.
7	or/5-6
8	and/4,7
9	randomized controlled trial.pt.
10	controlled clinical trial.pt.
11	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
12	drug therapy.fs.
13	or/9-12
14	13 not (exp animals/ not humans.sh.)
15	and/8,14
16	15 not (comment or editorial).pt.
17	16 and (english or german).lg.
18	17 and 20180501:3000.(dt).
19	remove duplicates from 18

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to March 18, 2021
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 18, 2021

#	Searches
1	menorrhagia.ti,ab.
2	((uterine or menstrual) adj1 bleeding*).ti,ab.
3	or/1-2
4	ablation*.ti,ab.
5	and/3-4
6	trial.ti.
7	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
8	or/6-7
9	and/5,8
10	9 not (comment or editorial).pt.
11	10 and (english or german).lg.
12	11 and 20180501:3000.(dt).
13	remove duplicates from 12

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2021 March 18

Es wurden folgende Filter übernommen:

- RCT: Wong [58] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp menstruation disorder/
2	menorrhagia.ti,ab.
3	((uterine or menstrual) adj1 bleeding*).ti,ab.
4	or/1-3
5	endometrium ablation/
6	ablation*.ti,ab.
7	or/5-6
8	and/4,7
9	(random* or double-blind*).tw.
10	placebo*.mp.
11	or/9-10
12	and/8,11
13	12 not medline.cr.
14	13 not (exp animal/ not exp human/)
15	14 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
16	15 and (english or german).lg.
17	16 and 20180501:3000.(dc).
18	remove duplicates from 17

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 3 of 12, March 2021

#	Searches
#1	[mh "Uterine Hemorrhage"]
#2	menorrhagia:ti,ab
#3	((uterine or menstrual) NEAR/1 bleeding*):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh "Ablation Techniques"]
#6	ablation*:ti,ab
#7	#5 or #6
#8	#4 and #7
#9	#8 with Cochrane Library publication date from May 2018 to present, in Trials
#10	#9 not (*clinicaltrials*gov* OR *who*trialsearch* OR *clinicaltrialsregister*eu* OR *anzctr*org*au* OR *trialregister*nl* OR *irct*ir* OR *isrctn*org* OR *controlled*trials*com* OR *drks*de*):so
#11	#10 not ((language next (afn 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)))

A8.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

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

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

Suchstrategie
(menorrhagia OR menstrual bleeding OR uterine bleeding) AND ablation AND AREA [First posted on or after 05/01/2018]

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
menorrhagia AND ablation OR bleeding AND ablation

A9 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen des externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020e. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständiger

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Veldink, Hendrik	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020e) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?