



## Fortgeschrittenes Lymphödem

Lassen sich durch nicht medikamentöse Verfahren die Symptome lindern?

Health Technology Assessment im Auftrag des IQWiG

HTA-Nummer: HT19-01  
Version: 1.0  
Stand: 25.04.2022  
IQWiG-Berichte – Nr. 1337

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

## Thema

Fortgeschrittenes Lymphödem: Lassen sich durch nicht medikamentöse Verfahren die Symptome lindern?

## HTA-Nummer

HT19-01

## Beginn der Bearbeitung

14.11.2019

## 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: [themencheck@iqwig.de](mailto:themencheck@iqwig.de)

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

**ISSN: 1864-2500**

**Autorinnen und Autoren**

- Heike Raatz, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau
- Blin Nagavci, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau
- Klaus Kaier, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau
- Anne Göhner, Zentrum für Geriatrie und Gerontologie, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau
- Joachim Boldt, Institut für Ethik und Geschichte der Medizin, Universität Freiburg, Freiburg im Breisgau
- Susanne Beck, Kriminalwissenschaftliches Institut, Leibniz Universität Hannover, Hannover
- Valérie Labonté, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau
- Christine Schmucker, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau
- Cordula Braun, Cochrane Deutschland Stiftung und Institut für Evidenz in der Medizin, Freiburg im Breisgau
- Jörg Meerpohl, Institut für Evidenz in der Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg im Breisgau

**Wissenschaftlicher Berater**

- Jochen Karl Rössler, Päd. Hämato-/Onkologie, Inselspital Bern, Schweiz

**Inhaltliches Review**

- Claudia Bollig, Cochrane Deutschland Stiftung und Institut für Evidenz in der Medizin, Freiburg im Breisgau

Die Projektkoordination sowie die Informationsbeschaffung für die Domänen Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie erfolgten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

**Schlagwörter:** Lymphödem, Elephantiasis, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

**Keywords:** Lymphedema, Elephantiasis, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

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 jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A11 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

# Herausgeberkommentar

## Was ist der Hintergrund des HTA-Berichts?

Dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) können Versicherte und sonstige interessierte Einzelpersonen Themen für die Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien im Rahmen des ThemenCheck Medizin vorschlagen. Die Bewertung erfolgt in einem sogenannten Health-Technology-Assessment(HTA)-Bericht. HTA-Berichte sind dadurch gekennzeichnet, dass neben der Bewertung des medizinischen Nutzens und neben der gesundheitsökonomischen Bewertung auch ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte einer Technologie untersucht werden.

In einem 2-stufigen Auswahlverfahren, an dem unter anderem auch Bürgerinnen und Bürger beteiligt sind, werden aus allen eingereichten Vorschlägen jedes Jahr bis zu 5 neue Themen ausgewählt. Laut gesetzlichem Auftrag sollen dies Themen sein, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten von besonderer Bedeutung sind [1]. Das IQWiG beauftragt anschließend externe Wissenschaftlerteams, die die Themen gemäß der Methodik des Instituts bearbeiten, und gibt die HTA-Berichte heraus.

Im November 2019 hat das IQWiG ein Wissenschaftlerteam des Instituts für Evidenz in der Medizin am Universitätsklinikum Freiburg mit der Bearbeitung des ausgewählten Themas „HT19-01: Fortgeschrittenes Lymphödem: Lassen sich durch nicht medikamentöse Verfahren die Symptome lindern?“ beauftragt. Das Team setzte sich aus Methodikerinnen und Methodikern mit Erfahrung in der Erstellung von HTA-Berichten, Expertinnen und Experten mit Kenntnissen und Erfahrungen in der Bearbeitung gesundheitsökonomischer, ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Fragen sowie einer Physiotherapeutin und einem Kliniker mit Erfahrung im Bereich der Lymphologie zusammen.

## Warum ist der HTA-Bericht wichtig?

Ein Lymphödem entsteht, wenn Lymphgefäße oder Lymphknoten geschädigt sind. Es wird zwischen der primären, angeborenen und der sekundären Form, die sich aufgrund einer anderen Erkrankung entwickelt, unterschieden. Häufige Ursache ist zum Beispiel die Entfernung von Lymphknoten im Rahmen einer Krebsbehandlung, etwa bei Brustkrebs. In diesem Fall tritt das sekundäre Lymphödem meist am Arm auf und betrifft rund 17 von 100 Brustkrebspatientinnen [2].

Zuerst schwillt der betroffene Körperteil an, weil sich Lymphflüssigkeit im Körpergewebe ansammelt und nicht mehr richtig abtransportiert werden kann. Dies kann Schmerzen verursachen und zu einer Einschränkung der Beweglichkeit führen. Wenn sich das Ödem

verstärkt, ist das Risiko für Hautinfektionen erhöht. Bleibt die Schwellung über längere Zeit bestehen, kann dies dazu führen, dass die Flüssigkeit sehr tief in das Bindegewebe eindringt. Das kann eine Fibrose hervorrufen – eine Verdichtung und Verhärtung des Gewebes, die sehr schwer zu behandeln ist.

Vor diesem Hintergrund stellte eine Bürgerin die Frage, welche Therapien gegen die durch ein fortgeschrittenes Lymphödem verursachten Hautschäden helfen können.

Im HTA-Bericht sollte demnach der Nutzen nicht medikamentöser Verfahren im Vergleich zueinander, zu einer medikamentösen Behandlung, einer Scheinbehandlung oder keiner Behandlung bei Betroffenen mit fortgeschrittenem Lymphödem (ab Stadium II) beispielsweise hinsichtlich Schwellungen, Schmerzen oder Hautveränderungen untersucht werden.

### **Welche Fragen werden beantwortet – und welche nicht?**

Die Freiburger Autorengruppe konnte 23 Studien identifizieren, in denen ein breites Spektrum an nicht medikamentösen Verfahren bei fortgeschrittenem Lymphödem untersucht wurde. In der Regel wurden Kombinationen von verschiedenen Interventionen wie manuelle Lymphdrainage, Kompressionsbandagierung oder Sport miteinander verglichen. Es konnte keine Studie gefunden werden, in der die komplexe physikalische Entstauungstherapie – die aktuelle Standardtherapie, bestehend aus den 5 Komponenten manuelle Lymphdrainage, Kompressionsbandagierung, Bewegungstherapie, Hautpflege und Schulung zur Selbstbehandlung – in ihrer Gesamtheit untersucht wurde. Zu operativen Verfahren konnte lediglich eine Studie identifiziert werden, in der die Betroffenen in der Interventionsgruppe einem vaskularisierten Lymphknotentransfer unterzogen wurden.

Anhaltspunkte für einen Nutzen im Hinblick auf einzelne patientenrelevante Endpunkte konnten für die Kompressionsbehandlung, Heimprogramme, den vaskularisierten Lymphknotentransfer sowie die intermittierende pneumatische Kompression abgeleitet werden.

Eine vollständige Nutzen-Schaden-Abwägung war jedoch in der Regel nicht möglich, da unerwünschte Ereignisse selten in den Studien erhoben wurden. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse limitiert. In den Studien wurden fast ausschließlich Betroffene mit Armlymphödem nach Brustkrebstherapie untersucht. Zu Patientenpopulationen mit anderen Indikationen und anderen Lokalisationen des Lymphödems, beispielsweise an den Beinen oder im Kopf-Hals-Bereich, wurden nur wenige beziehungsweise keine Studien identifiziert.

Eine Aussage zur Kosteneffektivität war nicht möglich, da nur 2 vergleichende Kostenstudien für die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossen werden konnten. Für 2 Komponenten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie – konkret der manuellen Lymphdrainage mit anschließender Kompressionsbandagierung – konnte die externe Autorengruppe die erwarteten durchschnittlichen Kosten abschätzen. Demnach entstehen

beim Armlymphödem nach Brustkrebs für eine einmonatige Entstauungsbehandlung mit anschließender Erhaltungsphase über 11 Monate durchschnittliche Kosten in Höhe von etwa 7700 €. Sofern in der Erhaltungsphase auch noch ein Gerät zur intermittierenden pneumatischen Kompression für die Anwendung zu Hause angemietet wird, erhöhen sich die Gesamtkosten um etwa 1600 €. Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen die Kosten der Behandlung, auch von ergänzenden Maßnahmen wie einer Wärme- / Kältetherapie oder Übungsbehandlung. Betroffene müssen, sofern sie nicht befreit sind, Zuzahlungen zu Heil- und Hilfsmitteln leisten und meist auch die Kosten für weitere Komponenten wie beispielsweise Hautpflegeprodukte selbst tragen.

Das Lymphödem ist eine Erkrankung, die sich unbehandelt fortschreitend verschlechtert. Daher sind eine frühzeitige Diagnosestellung und konsequente Therapie wichtig, um den möglichen Fortschritt der Erkrankung aufzuhalten und das Risiko für Folgekomplikationen wie eine Fibrose des Bindegewebes der betroffenen Hautregion zu verringern. Häufig ist eine jahrelange oder sogar lebenslange Behandlung notwendig. Vor diesem Hintergrund hat der Gemeinsame Bundesausschuss im März 2017 beschlossen, auf das bisherige Antrags- und Genehmigungsverfahren für einen langfristigen Heilmittelbedarf bei Patientinnen und Patienten mit einem Lymphödem Stadium II zu verzichten [3,4]. Damit besteht ab diesem Schweregrad ein sofortiger Leistungsanspruch ohne zusätzliche individuelle Genehmigungsprozesse seitens der gesetzlichen Krankenkassen auszulösen. Im Hinblick auf den Leistungszugang ergab sich nach Analyse der Literatur zur Domäne Ethik ein weiterer relevanter Aspekt. So besteht die Vermutung, dass Betroffene, deren Lymphödem nicht auf eine Krebserkrankung und -behandlung zurückgeht, schlechter versorgt werden, weil sie nicht in etablierte Nachsorgeprogramme eingebunden sind.

Neben körperlichen Symptomen wie Schwellung, Schmerzen und Bewegungseinschränkungen kann das Lymphödem auch mit psychischen und sozialen Belastungen für die Betroffenen einhergehen und somit zu einer stark eingeschränkten Lebensqualität führen. Die Sichtbarkeit der Schwellungen und Hautveränderungen kann beispielsweise dazu führen, dass sich Betroffene in der Öffentlichkeit unwohl fühlen oder diese sogar gänzlich meiden – die Freiburger Autorengruppe spricht hier von einer Art der Selbststigmatisierung. Hinzu kommt ein hoher organisatorischer Aufwand im Alltag für entstauungsfördernden Sport, Hautpflege und regelmäßige Besuche in physiotherapeutischen Praxen zur manuellen Lymphdrainage und Kompressionsbandagierung. Laut der externen Autorengruppe sei unklar, ob Selbstanwendungen in Form eines Heimprogramms oder der intermittierenden pneumatischen Kompression eine Entlastung für die Betroffenen bedeuten könnten, da auch diese zeitintensiv sind und eine ausführliche Schulung sowie Selbstdisziplin in der selbständigen Anwendung erfordern. Viele Betroffene erhoffen sich deshalb von einer Operation eine Erleichterung oder sogar Heilung. Laut aktueller Leitlinie zum Lymphödem sollte eine „operative Therapie [...] in Betracht gezogen werden, wenn ein Patient trotz



leitliniengerechter konservativer Therapie und Therapieadhärenz einen Leidensdruck oder eine Zunahme von sekundären Gewebeveränderungen aufweist“ [5]. Auf Basis der verfügbaren Studien lässt sich derzeit aber keine Aussage dazu machen, ob oder wie häufig Operationen langfristig weitere Therapien unnötig machen.

### Wie geht es weiter?

Der HTA-Bericht zeigt einen grundsätzlichen Forschungsbedarf auf. Es sind insbesondere hochwertige Studien notwendig, die den Nutzen der einzelnen Komponenten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie untersuchen. Auch sollte das Augenmerk auf operative Verfahren wie beispielsweise die lymphovenöse Anastomose gerichtet werden. Wichtige Voraussetzungen, um die Studienergebnisse vergleichen zu können, sind eine einheitliche Klassifikation des Lymphödems, die Festlegung eines sogenannten „core outcome sets“ und eine zumindest weitestgehende Standardisierung bei der Leistungserbringung, beispielsweise im Hinblick auf Dauer und Ausführung der manuellen Lymphdrainage. Um eine vollumfassende Bewertung vornehmen zu können, ist es von Bedeutung, unerwünschte Ereignisse systematisch zu erfassen. Ein weiteres Forschungsfeld betrifft den Leistungszugang. Hier sollte der Frage nachgegangen werden, ob Betroffene, deren Lymphödem nicht auf eine Krebserkrankung oder -behandlung zurückgeht, tatsächlich schlechter versorgt werden.

### Literatur

1. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V): Gesetzliche Krankenversicherung; (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) [online]. 2021 [Zugriff: 18.02.2022]. URL: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb\\_5/SGB\\_5.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/SGB_5.pdf).
2. DiSipio T, Rye S, Newman B et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14(6): 500-515. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70076-7](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70076-7).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Lymphödeme ab Stadium II als Diagnosen für langfristigen Heilmittelbedarf gelistet [online]. 2017 [Zugriff: 18.02.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/674/>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Heilmittel-Richtlinie (HeilM-RL): Anpassung der ICD-Klassifikation und Delegation an den Unterausschuss Veranlasste Leistungen [online]. 2017 [Zugriff: 18.02.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2906/2017-03-16\\_HeilM-RL\\_Anpassung-ICD-Klassifikation\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2906/2017-03-16_HeilM-RL_Anpassung-ICD-Klassifikation_BAnz.pdf).
5. Gesellschaft Deutschsprachiger Lymphologen. S2k Leitlinie; Diagnostik und Therapie der Lymphödeme; AWMF Reg.-Nr. 058-001 [online]. 2017 [Zugriff: 18.02.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/058-001I\\_S2k\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_Lymphoedeme\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001I_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2019-07.pdf).

# HTA-Kernaussagen

## Fragestellungen des HTA-Berichts

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit nicht medikamentösen Verfahren im Vergleich zueinander, zu einer medikamentösen Behandlung, einer Scheinbehandlung oder keiner Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Lymphödem (ab Stadium II) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten),
- die Bewertung der Kosteneffektivität sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit den medizinischen Interventionen verbunden sind.

## Schlussfolgerung des HTA-Berichts

Für die Nutzenbewertung wurden 23 Studien – 21 RCTs und zwei randomisierte Cross-over Studien – identifiziert. Drei RCTs waren dreiarmlige Studien. Insgesamt wurden 1083 Patientinnen und Patienten in den Studien eingeschlossen. In 19 der 23 Studien wurden nur Frauen untersucht. Nur zwei Studien mit insgesamt 65 Patientinnen und Patienten hatten gemischte Populationen und schlossen 15 männliche Teilnehmer ein, während bei zwei weiteren Studien mit insgesamt 87 Personen die Angaben bezüglich des Anteils an Frauen und Männern fehlten. In 20 der 23 Studien litten die Patientinnen und Patienten an Brustkrebs. In je einer Studie waren die Grunderkrankungen gynäkologische Tumoren, Entzündungen oder Traumata bzw. nicht berichtet worden. Entsprechend liegen vorwiegend Daten für Armlymphödeme vor und wenige bis keine Daten für Lymphödeme an anderen Lokalisationen wie den Beinen, dem Rumpf oder dem Kopf-/Hals-Bereich.

Untersuchte Prüfinerventionen umfassten die manuelle Lymphdrainage, die Kompression, Sport oder Bewegungstherapie, diverse Komponenten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie, Kinesiotape, intermittierende pneumatische Kompression, vaskularisierter Lymphknotentransfer, Lasertherapie, Akupunktur, Thermotherapie und plättchenreiches Plasma. Während in keiner der identifizierten Studien die komplette komplexe physikalische Entstauungstherapie untersucht wurde, fanden sich Studien, in denen zumindest einige Komponenten oder Kombinationen von Komponenten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie evaluiert wurden.

In je einer Studie zu Akupunktur und zu Thermotherapie erhielten die Patientinnen und Patienten keine Co-Interventionen. In allen anderen Studien wurden neben der

Prüfintervention bzw. Vergleichsintervention Co-Interventionen – meist Komponenten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie wie Kompression, Sport oder Hautpflege – durchgeführt.

Anhaltspunkte für einen Nutzen im Hinblick auf einzelne patientenrelevante Endpunkte konnten für den Vergleich Kompression versus Placebo-Kinesiotape, Heimprogramme, den vaskularisierten Lymphknotentransfer sowie die intermittierende pneumatische Kompression versus (längere) manuelle Lymphdrainage abgeleitet werden. Für den Vergleich der Kinesiotape mit der Kompression waren die Effekte je nach Co-Interventionen widersprüchlich. Für alle anderen Prüfinterventionen gab es keine Anhaltspunkte, dass diese einen Vorteil gegenüber der jeweiligen Vergleichsintervention bringen.

In zwei Studien wurde die Behandlung mittels *Kompression* mit Placebo-Kinesiotape bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung verglichen. Für den Vergleich gab es einen Anhaltspunkt, dass Kompression + Co-Interventionen die Schwellung stärker reduzieren als Placebo-Kinesiotape + Co-Interventionen. Die Co-intervention bestand hier aus intermittierender pneumatischer Kompression, manueller Lymphdrainage mit bzw. ohne Hautpflege. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. Eine abschließende Nutzen-Schaden-Abwägung war daher nicht möglich.

In zwei Studien bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung wurde die Wirksamkeit eines *Heimprogramms (selbstangewendete [manuelle] Lymphdrainage, Atemübungen, Sport und Hautpflege bzw. Kompression)* im Anschluss an die konventionelle Therapie untersucht. In der einen Studie war der Vergleich kein Heimprogramm und es fand sich ein Anhaltspunkt, dass das Heimprogramm ergänzend zu den Co-Interventionen Schwellung, Schmerzen und körperliche Funktion stärker verbessert als die Co-Interventionen allein. Die Co-Intervention bestand aus manueller Lymphdrainage, Kompression (Kleidung), Sport und Atemübungen. Für die zweite Studie gab es einen Anhaltspunkt, dass das Heimprogramm mit Co-Intervention verglichen mit der Standardtherapie, bestehend aus einer Informationsbroschüre + Co-Intervention, Schmerzen verbessert. Hier bestand die Co-Intervention aus einem Armschutz. Unerwünschte Ereignisse wurden in beiden Studien nicht untersucht, weshalb eine abschließende Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich war.

Der Vergleich von *Kinesiotape* mit Kompression wurde in sechs Studien bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung untersucht, die entsprechend der Co-Interventionen in vier Gruppen unterteilt wurden. Für diesen Vergleich fanden sich zum Teil entgegengesetzte Richtungen der Effekte, wobei sich nur in zwei Gruppen statistisch signifikante Unterschiede zeigten. In der Gruppe mit nur einer Studie (Co-intervention ist ein Trainingsplan) fanden sich Anhaltspunkte, dass Kinesiotape + Co-Intervention Schwellung, Schmerzen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Griffstärke und den Schulterschmerz- und Einschränkungssindex stärker verbessern als die Co-Intervention allein. In der anderen Gruppe,

in der unter anderem manuelle Lymphdrainage und intermittierende pneumatische Kompression Teil der Co-Interventionen waren, gab es jedoch einen Anhaltspunkt, dass die Kompression dem Kinesiotape überlegen ist im Hinblick auf die Endpunkte Schwellung, Beweglichkeit und Griffstärke – basierend auf den Ergebnissen in drei beziehungsweise jeweils einer Studie. In den anderen zwei Gruppen mit je einer Studie fanden sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden. Mögliche Gründe für diese entgegengesetzten Effekte sind Unterschiede in der Durchführung der Interventionen, Unterschiede in den Co-Interventionen oder auch einfach Zufall. Für den Vergleich von Kinesiotape versus kein Kinesiotape und Kinesiotape versus Placebo-Kinesiotape (+ jeweils Co-Interventionen) fand sich für keinen der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Anhaltspunkt, dass das Kinesiotape einen Vorteil bringt.

Die zwei Studien, die bei Personen mit Brustkrebs die *intermittierende pneumatische Kompression* mit der manuellen Lymphdrainage verglichen, wurden entsprechend den Co-Interventionen separat betrachtet. Eine Studie untersuchte die intermittierende pneumatische Kompression verglichen mit einer (längeren) manuellen Lymphdrainage von 30 Minuten, Co-Interventionen in beiden Studiengruppen waren eine 30-minütige manuelle Lymphdrainage, Kompression, Sport und Hautpflege. Für den Endpunkt Schwellung fand sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen. Für den Endpunkt „Reduktion von lymphödemassoziierten subjektiven Symptomen“ fanden sich keine Unterschiede und unerwünschte Ereignisse wurden nicht untersucht. Eine abschließende Nutzen-Schaden-Abwägung war daher nicht möglich. Eine zweite Studie, mit einem ähnlichen Vergleich, verglich intermittierende pneumatische Kompression mit der manuellen Lymphdrainage und hatte Kompression und Sport als Co-Interventionen. Hier fand sich für keinen der untersuchten Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Eine Studie untersuchte den *vaskularisierten Lymphknotentransfer* verglichen mit keinem vaskularisierten Lymphknotentransfer bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung. Beide Gruppen erhielten für sechs Monate manuelle Lymphdrainage und Kompression als Co-Interventionen und die nächsten sechs Monate keine weiteren Therapien. Am Ende der Nachbeobachtungszeit fand sich ein Anhaltspunkt, dass der Lymphknotentransfer in Kombination mit den Co-Interventionen Schwellung, Schmerzen, Stauungsbeschwerden und Funktion der Extremitäten stärker verbessert als die Co-Interventionen allein. Ebenso gab es einen Anhaltspunkt, dass unerwünschte Ereignisse (Infektionsraten) beim vaskularisierten Lymphknotentransfer seltener auftreten als in der Vergleichsgruppe ohne Lymphknotentransfer. Studien zu anderen operativen Verfahren, wie zum Beispiel der lymphovenösen Anastomose, fanden sich nicht.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials, den kleinen Studiengrößen, der Heterogenität der Studien, z. B. Co-Intervention, Definition der Endpunkte sowie der bestehenden Unsicherheit

bezüglich der Größe klinisch relevanter Veränderungen ist die Relevanz der beobachteten Effekte sehr unsicher. Eine ausführliche Darstellung berichteter Effekte in Relation zu berichteten minimalen klinisch relevanten Unterschieden findet sich im Abschnitt 4.7.

Die Übertragbarkeit der Daten auf andere Patientenpopulationen ist unklar, da die eingeschlossenen Studien fast ausschließlich Personen mit Lymphödemen der oberen Extremität aufgrund von Brustkrebs einschlossen. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den allgemeinen Versorgungskontext in Deutschland unklar: Laut klinischen Experten ist die kombinierte Behandlung mit manueller Lymphdrainage und Kompression wichtig für eine optimale Wirkung. Abgesehen von einer Studie fand sich diese Kombination zwar in allen Studien, in denen die Kompression oder die manuelle Lymphdrainage als Prüf- oder Vergleichsintervention untersucht wurden. Die Kombinationen der verschiedenen Komponenten der komplexen physikalischen Entstauungstherapien sowie die Durchführung der diversen Interventionen variierten jedoch häufig deutlich zwischen den Studien. Allerdings scheint die Versorgung laut klinischen Experten auch in Deutschland, z. T. bedingt durch deutliche (Qualitäts-)Unterschiede, sehr zu variieren. Klare Kriterien für die Beurteilung einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext konnten nicht etabliert werden. Keine der Studien untersuchte die Wirksamkeit der komplexen physikalischen Entstauungstherapie in ihrer Gesamtheit, obwohl sie laut der AWMF-Leitlinie der Standardtherapie entspricht. Es fanden sich auch keine belastbaren Daten zu unerwünschten Ereignissen und insbesondere zu durch die Lymphe verursachten Hautschäden. Eine Grundvoraussetzung für die Generierung einer belastbareren Evidenz ist die Durchführung von methodisch hochwertigeren, randomisiert kontrollierten Studien sowie eine deutlich verbesserte Berichterstattung. Manche Ursachen für ein Verzerrungspotential wie die Verblindung der Endpunkterheber und die Umsetzung des ITT-Prinzips können relativ leicht adressiert werden, während die Verblindung insbesondere der Behandler zumindest sehr schwierig sein dürfte. Obwohl in diesen Bericht nur randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen wurden, fehlen häufig die Ergebnisse zu den Unterschieden zwischen den Studiengruppen. Fast ebenso wichtig dürfte in der Praxis die Entwicklung von „core outcome sets“, die Einigung auf relevante Klassifikationen des Lymphödems sowie die Vorgabe relevanter Subgruppen basierend auf diesen Klassifikationen über die systematisch berichtet werden soll, sein. Zusammen mit einer weiteren Standardisierung der Klassifikation des Lymphödems wäre dies, zusammen mit einer besseren Berichterstattung, eine Grundvoraussetzung für die Entwicklung belastbarer Evidenz.

Eine abschließende gesundheitsökonomische Evaluation war aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Die Schätzung der Interventionskosten erfolgte am Beispiel des Armlymphödems nach Brustkrebs. Die Kosten konnten nur für Teile der komplexen physikalischen Entstauungstherapie – konkret der manuellen Lymphdrainage und der Kompression – geschätzt werden und beliefen sich für eine einmonatige Entstauungsphase mit

anschließender Erhaltungsphase über circa 11 Monate auf rund 7691 € pro Jahr. Die Kosten für die weiteren Komponenten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie (Bewegungstherapie, Hautpflege, Aufklärung und Schulung) sind nicht abgebildet, da die Inanspruchnahme der Leistungen patientenindividuell sehr unterschiedlich ist. Die Kosten der optional zusätzlich möglichen Überlassung eines Gerätes zur intermittierenden pneumatischen Kompression zur Heimbehandlung belaufen sich auf 1595 € für circa 11 Monate. Mit der intermittierenden pneumatischen Kompression belaufen sich die Kosten über 52 Wochen also auf rund 9286 €. Die Erstattung für einen chirurgischen Lymphknotentransfer beträgt circa 3129 €.

Kosten für langfristige zusätzliche Behandlungen zum Beispiel aufgrund von Verschlechterungen oder Komplikationen sowie Fortschreiten der Erkrankung konnten wegen fehlender Daten allerdings nicht geschätzt werden.

Eine Abschätzung der Kosteneffektivität der Interventionen ist ebenfalls mangels geeigneter Studien nicht möglich. In den beiden identifizierten Kosten-Kosten-Studien werden lediglich Kosten für unterschiedliche Zeithorizonte (Studie zum vaskularisierten Lymphknotentransfer) und Behandlungsfrequenzen (Studie zum Vergleich von Kinesiotape vs. Kompression) berichtet. Konkret verglich die erste Studie den vaskularisierten Lymphknotentransfer + sechs Monate Co-Interventionen versus kein vaskularisierter Lymphknotentransfer, aber mit Co-Interventionen über den gesamten Lebenszyklus. In beiden Studiengruppen waren die Co-Interventionen manuelle Lymphdrainage und Kompression. Die zweite Studie verglich Kinesiotape zweimal pro Woche versus fünfmal pro Woche Kompression (Binde) jeweils mit Co-Interventionen in beiden Studiengruppen. Die Co-Interventionen waren in beiden Studiengruppen Kompression (Kleidung), manuelle Lymphdrainage, Sport und Hautpflege. Beide Studien erbrachten keinen Nachweis der Äquivalenz der Behandlungsoptionen. Aus den Studien lässt sich somit keine Aussage für den vorliegenden Bericht ableiten.

Die ethische und soziale Domäne identifizierten eine Reihe von Ursachen für langfristige Belastungen. Neben den rein gesundheitlichen und finanziellen Belastungen wiesen sie auch auf Belastungen zum Beispiel durch Selbststigmatisierung, aber auch der Durchführbarkeit der Therapien im Alltag hin. Betroffene berichten, dass die Erkrankung mit erheblichen Schmerzen und Mobilitätseinschränkungen einhergeht und zu Einschränkungen im Beruf und Alltag führt. Aktuell besteht der Verdacht, dass Betroffene, deren Lymphödem nicht auf eine Krebserkrankung und -behandlung zurückgeht, schlechter versorgt werden als andere, weil sie nicht von etablierten Nachsorgeprogrammen profitieren. Auch könnte der Zugang zu einer angemessenen Therapie aufgrund der zurückhaltenden Praxis der Kostenträger bei der Genehmigung von stationären Reha-Aufenthalten, budgetrechtlicher Vorgaben sowie ggf. mangelnder Kenntnisse derselbigen bei den Ärztinnen und Ärzten erschwert oder unzureichend sein. Unklarheiten bei der Krankheitsdefinition und unzureichende Diagnostik

könnten weitere Hindernisse für eine adäquate Versorgung sein. Mit steigendem Alter erhöht sich auch die Gefahr von Lymphödem. In Anbetracht dieser Probleme und vor dem Hintergrund einer alternden Gesellschaft könnte z. B. ein kollaborativer Ansatz, bei dem spezialisierte Fachärztinnen und -ärzte Unterstützung, Beratung und Anleitung anbieten, eine Möglichkeit sein, eine adäquate Behandlung zu ermöglichen. Auch die neue Heilmittel-Richtlinie vom 21.01.2021 soll die Verordnung dieser Therapien vereinfachen und könnte den Zugang zu diesen Therapien möglicherweise erleichtern.

Ein Problemfeld aus juristischer Perspektive ist die Frage, wie mit spezifischen Behandlungsmethoden im Rahmen der Aufklärung / Einwilligung und mit Blick auf den Sorgfaltsmaßstab umzugehen ist. Eine umfassende Aufklärung und die Notwendigkeit einer Behandlung nur nach wirksamer Einwilligung ist Teil der Verpflichtung des Behandelnden. Zudem entfällt nur dann eine Strafbarkeit. An dieser Stelle ist die Anwendbarkeit nicht-staatlicher Leitlinien und deren Bedeutung für das Recht diskussionswürdig. Es handelt sich nicht um klassisches staatliches Recht, sondern um Vorgaben bestimmter Berufs- oder Interessengruppen, die aber Auswirkungen auf das Recht haben (etwa mit Blick auf die Fahrlässigkeit) – dies lässt sich durchaus kritisch hinterfragen.

Mit Blick auf die hier untersuchten Interventionen ist zum einen festzustellen, dass operative Maßnahmen aus rechtlicher Perspektive dann eine Behandlungsalternative darstellen, wenn der konservative Therapieansatz nach mindestens sechs Monaten Therapiedauer keine ausreichende Besserung bringt. Die Besserung ist nicht ausreichend, wenn sich das Leiden der Person trotz Durchführung der konservativen Therapie nicht vermindert, eine Zunahme von sekundären Gewebeveränderungen zu verzeichnen ist oder die Therapie die Personen übermäßig belastet. In diesen Fällen sollte darüber aufgeklärt werden, auch wenn die konservativen Behandlungen den Vorzug verdienen. Es greifen dann die rechtlichen Regelungen für medizinisch indizierte Eingriffe, d. h. die entsprechenden Regelungen des Bürgerlichen Gesetzbuches mit spezifischen Folgen auch für die Haftung. Zum anderen ist zu beachten, dass vom Gemeinsamen Bundesausschuss 2017 beschlossen wurde, dass die Diagnose eines Lymphödem ab Stadium II für den langfristigen Heilmittelbedarf gelistet wird, um somit der Person eine langfristige Versorgung der Erkrankung zu gewährleisten. Für die operativen Maßnahmen gibt es keinen entsprechenden Beschluss.

Relevante organisatorische Aspekte betreffen bei diesen häufig lebenslang nötigen Therapien das Setting, in dem sie durchgeführt werden sowie den Bedarf einer interdisziplinären Zusammenarbeit. Die meisten Therapien werden entweder ambulant oder stationär – z. B. im Rahmen einer Rehabilitation durchgeführt und erfordern somit, dass die Patientinnen und Patienten jedes Mal den Weg zu dem entsprechenden Therapeuten auf sich nehmen. Manche Interventionen, insbesondere die Selbstanwendungen mit selbstangewendeter manueller Lymphdrainage, Kompression und anderen Komponenten der komplexen physikalischen

Entstauungstherapie, aber ggf. auch die intermittierende pneumatische Kompression können nach entsprechender Einführung durch geschultes Personal auch zu Hause durchgeführt werden. Ob dies in Anbetracht der Chronizität der Erkrankung eine Erleichterung für die Patientinnen und Patienten bedeutet, ist jedoch unklar, da die Selbstanwendung zeitintensiv ist und Selbstdisziplin erfordert.

Aus sozialer Sicht ist bei der Beurteilung der verschiedenen Therapien zu beachten, dass physikalische Therapien wohl gut akzeptiert werden, wobei es Evidenz gibt, dass das Kinesiotape besser akzeptiert wird, als die Kompression. Dies könnte jedoch von den persönlichen Erfahrungen der Patientinnen und Patienten abhängen. In der ethischen Domäne wird dagegen diskutiert, dass die Aussicht auf eine potentiell kurative Therapie dazu führen könnte, dass Patientinnen und Patienten einen chirurgischen Eingriff einer symptomatischen Therapie vorziehen. Aktuell liegen hierzu keine Daten vor und die Evidenz, die bezüglich der Präferenzen von Patientinnen und Patienten vorliegt beruht auf den Aussagen einiger weniger Studien. Während die Diagnose eines Lymphödems ab Stadium II für den langfristigen Heilmittelbedarf gelistet ist, gibt es keinen entsprechenden Beschluss für operative Maßnahmen. Daher entsprechen operative Maßnahmen aus rechtlicher Sicht erst dann einem Fachstandard, der sich unter anderem an den Leitlinien der AWMF orientiert, wenn der konservative Therapieansatz nach mindestens sechs Monaten Therapie keine ausreichende Besserung bringt. Aus organisatorischer Sicht würde eine kurative, operative Behandlung weniger personelle Ressourcen brauchen als eine lebenslange physikalische Therapie. Ob und in welchem Umfang langfristig keine weiteren Therapien nach Operation nötig sind, lässt sich anhand der vorliegenden Studien jedoch nicht beurteilen. Die Qualifikation des benötigten Fachpersonals wäre eine ganz andere, sodass es hier vermutlich zu Engpässen käme, wenn sich zeigen würde, dass eine operative Therapie einen deutlichen Zusatznutzen hätte und von den Patientinnen und Patienten anderen Therapien vorgezogen würde. Aktuell fehlt aber für alle Interventionen, inklusive der komplexen physikalischen Entstauungstherapie als Ganzem, belastbare Evidenz zum Nutzen und Schaden, sodass diese fundamentale Information bei der Bestimmung der Präferenzen nicht berücksichtigt werden kann.



# Inhaltsverzeichnis

<b>Herausgeberkommentar .....</b>	<b>6</b>
<b>HTA-Kernaussagen .....</b>	<b>10</b>
<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>17</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>23</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>24</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>27</b>
<b>HTA-Überblick.....</b>	<b>31</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>31</b>
<b>1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag.....</b>	<b>31</b>
<b>1.2 Medizinischer Hintergrund.....</b>	<b>31</b>
1.2.1 Definition .....	31
1.2.2 Ursachen und Risikofaktoren der Erkrankung.....	32
1.2.3 Epidemiologie .....	32
1.2.4 Individuelle Krankheitslast .....	33
1.2.5 Differenzierung von Schweregraden .....	33
1.2.6 Diagnose .....	34
1.2.7 Behandlung.....	35
<b>1.3 Versorgungssituation .....</b>	<b>37</b>
<b>1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden.....</b>	<b>37</b>
<b>2 Fragestellungen .....</b>	<b>39</b>
<b>3 Methoden.....</b>	<b>40</b>
<b>3.1 Methoden Nutzenbewertung.....</b>	<b>40</b>
<b>3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung.....</b>	<b>42</b>
3.2.1 Bestimmung der Interventionskosten.....	42
3.2.2 Gesundheitsökonomische Evaluation .....	42
<b>3.3 Methoden ethische Aspekte .....</b>	<b>43</b>
<b>3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....</b>	<b>43</b>
<b>3.5 Interviews mit Betroffenen .....</b>	<b>44</b>

<b>4</b>	<b>Ergebnisse: Nutzenbewertung.....</b>	<b>45</b>
4.1	Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung .....	45
4.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	45
4.3	Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte .....	47
4.4	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	51
4.5	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	51
4.5.1	KPE-Komponente 1 (Lymphdrainage) .....	52
4.5.2	KPE-Komponente 2 (Kompression) .....	57
4.5.3	KPE-Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie) .....	62
4.5.4	Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten .....	64
4.5.5	Kinesiotape .....	67
4.5.6	Intermittierende pneumatische Kompression .....	80
4.5.7	Chirurgische Verfahren.....	84
4.5.8	Laser.....	85
4.5.9	Akupunktur .....	95
4.5.10	Thermotherapie.....	95
4.5.11	PRP (Plättchenreiches Plasma) .....	96
4.6	Landkarte der Beleglage.....	98
4.7	Diskussion der klinischen Relevanz.....	104
<b>5</b>	<b>Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung .....</b>	<b>108</b>
5.1	Interventionskosten.....	108
5.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	109
5.2.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	109
5.2.2	Charakteristika und Ergebnisse der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	110
<b>6</b>	<b>Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte .....</b>	<b>111</b>
6.1	Ergebnisse zu ethischen Aspekten .....	111
6.2	Ergebnisse zu sozialen Aspekten .....	113
6.3	Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten.....	116
6.4	Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten .....	116
<b>7</b>	<b>Zusammenführung der Ergebnisse .....</b>	<b>119</b>
<b>8</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>126</b>
8.1	HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen .....	126
<b>9</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>129</b>

<b>HTA-Details .....</b>	<b>136</b>
<b>A1 Projektverlauf .....</b>	<b>136</b>
<b>A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts.....</b>	<b>136</b>
<b>A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf .....</b>	<b>137</b>
<b>A2 Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll .....</b>	<b>143</b>
<b>A2.1 Nutzenbewertung.....</b>	<b>143</b>
A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	143
A2.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung .....	147
A2.1.3 Informationsbewertung und Synthese.....	148
<b>A2.2 Ökonomische Bewertung .....</b>	<b>152</b>
A2.2.1 Interventionskosten.....	152
A2.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte .....	152
A2.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht	152
A2.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung .....	153
A2.2.2.3 Informationsbewertung.....	154
A2.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese.....	154
<b>A2.3 Ethische Aspekte.....</b>	<b>155</b>
A2.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	155
A2.3.2 Informationsbeschaffung .....	155
A2.3.3 Informationsaufbereitung .....	156
<b>A2.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....</b>	<b>156</b>
A2.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen.....	156
A2.4.2 Informationsbeschaffung .....	157
A2.4.3 Informationsaufbereitung .....	158
<b>A2.5 Domänenübergreifende Zusammenführung.....</b>	<b>159</b>
<b>A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung .....</b>	<b>160</b>
<b>A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung .....</b>	<b>160</b>
A3.1.1 Primäre Informationsquellen .....	160
A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken .....	160
A3.1.1.2 Studienregister.....	162
A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....	164
A3.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken.....	164
A3.1.2.2 Autorenanfragen.....	164

A3.1.2.3	Anhörung .....	164
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	164
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	167
<b>A3.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>168</b>
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	168
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials....	203
<b>A3.3</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte.....</b>	<b>206</b>
A3.3.1	KPE-Komponente 1 (Lymphdrainage) .....	206
A3.3.2	KPE-Komponente 2 (Kompression) .....	219
A3.3.3	KPE-Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie) .....	228
A3.3.4	Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten.....	235
A3.3.5	Kinesiotape .....	242
A3.3.6	Intermittierende pneumatische Kompression .....	262
A3.3.7	Chirurgische Verfahren.....	271
A3.3.8	Laser.....	274
A3.3.9	Akupunktur .....	286
A3.3.10	Thermotherapie.....	289
A3.3.11	PRP (Plättchenreiches Plasma) .....	292
A3.3.12	Metaanalysen .....	295
A3.3.13	Sensitivitätsanalysen .....	295
A3.3.14	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	295
<b>A4</b>	<b>Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung.....</b>	<b>296</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bestimmung der Interventionskosten .....</b>	<b>296</b>
A4.1.1	Komplexe physikalische Entstauungstherapie .....	296
A4.1.2	Weitere Behandlungen.....	300
<b>A4.2</b>	<b>Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....</b>	<b>302</b>
A4.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	302
A4.2.1.1	Primäre Informationsquellen.....	302
A4.2.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	303
A4.2.1.3	Resultierender Studienpool .....	304
A4.2.2	Charakteristika und Ergebnisse der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	305
<b>A5</b>	<b>Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....</b>	<b>307</b>
<b>A5.1</b>	<b>Ethische Aspekte.....</b>	<b>307</b>
A5.1.1	Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie .....	307
A5.1.2	Identifizierte ethische Aspekte.....	308

<b>A5.2 Soziale Aspekte.....</b>	<b>313</b>
A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie.....	313
A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte .....	315
<b>A5.3 Rechtliche Aspekte .....</b>	<b>318</b>
A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten .....	318
A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte .....	318
<b>A5.4 Organisatorische Aspekte .....</b>	<b>332</b>
A5.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie .....	332
A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte.....	332
<b>A6 Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht.....</b>	<b>336</b>
A6.1 Änderungsvorschläge für den Hintergrund .....	336
A6.2 Wirkmechanismen der Komponenten der KPE .....	337
A6.3 Anliegen der Themenvorschlagenden.....	337
A6.4 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext – Population .....	337
A6.5 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext – Interventionen .....	338
A6.6 Evaluation der gesamten KPE statt einzelner Komponenten .....	339
A6.7 Durchführbarkeit und Attraktivität von Heimprogrammen bzw. Selbstanwendungen für die Patientinnen und Patienten .....	339
A6.8 Effekte der intermittierenden pneumatischen Kompression in der Studie von Szolnoky 2009.....	339
A6.9 Effekte der intermittierenden pneumatischen Kompression in der Studie von Szuba 2002 .....	340
A6.10 Effekte der intermittierenden pneumatischen Kompression verglichen mit Baseline.....	340
A6.11 Vergleich operativer und nicht-operativer Interventionen .....	341
A6.12 Andere operative Verfahren als der vaskularisierte Lymphknotentransfer werden nicht erwähnt.....	341
A6.13 Zusätzliche randomisiert kontrollierte Studie zum Lymphödem bei Kopf- und Halstumoren.....	341
A6.14 Informationen zur Betroffenenbefragung.....	342
A6.15 Dauer der Entstauungsphase in der gesundheitsökonomischen Evaluation.....	342
A6.16 Kosten je nach klinischem Verlauf nach operativer und konservativer Therapie .....	342
A6.17 Kosten des vaskularisierten Lymphknotentransfers.....	343
A6.18 Definition des Lymphödems.....	343
A6.19 Vergleich zwischen HTA und deutschen Leitlinien.....	344

<b>A7</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>345</b>
<b>A8</b>	<b>Topics des EUnetHTA Core Models .....</b>	<b>356</b>
<b>A9</b>	<b>Studienlisten.....</b>	<b>357</b>
<b>A9.1</b>	<b>Studienlisten Nutzenbewertung.....</b>	<b>357</b>
A9.1.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	357
A9.1.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	359
A9.1.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen.....	361
<b>A9.2</b>	<b>Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung.....</b>	<b>387</b>
A9.2.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	387
A9.2.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	388
A9.2.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen .....	388
<b>A9.3</b>	<b>Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten .....</b>	<b>392</b>
A9.3.1	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten .....	392
A9.3.2	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten.....	392
A9.3.3	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten.....	394
A9.3.4	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten....	395
<b>A10</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>397</b>
<b>A10.1</b>	<b>Suchstrategien zur Nutzenbewertung.....</b>	<b>397</b>
A10.1.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	397
A10.1.2	Suche in Studienregistern.....	399
<b>A10.2</b>	<b>Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung.....</b>	<b>399</b>
A10.2.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	399
<b>A11</b>	<b>Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der Reviewerin.....</b>	<b>402</b>

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	161
Abbildung 2: Metaanalyse Volumendifferenz zwischen betroffenem und gesundem Arm in ml für MLD vs. keine MLD, Fixed-Effect-Modell .....	295
Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	303

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über verschiedene Krankheitsstadien .....	34
Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte .....	47
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	98
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	146
Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	152
Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung .....	153
Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente .....	162
Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung .....	165
Tabelle 9: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	167
Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	168
Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien .....	177
Tabelle 12: Ein-/ Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	186
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen .....	192
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial .....	203
Tabelle 15: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: KPE-Komponente 1 (Lymphdrainage) .....	206
Tabelle 16: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE Komponente 1 (Lymphdrainage) .....	208
Tabelle 17: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Variation) (Therapieende): KPE Komponente 1 (Lymphdrainage) .....	216
Tabelle 18: Ergebnisse – Kategorische Endpunkte (Therapieende): KPE Komponente 1 (Lymphdrainage) .....	217
Tabelle 19: Ergebnisse – Kategorische Endpunkte (Variation) (Therapieende): KPE Komponente 1 (Lymphdrainage) .....	218
Tabelle 20: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: KPE-Komponente 2 (Kompression) .....	219
Tabelle 21: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 2 (Kompression) .....	220
Tabelle 22: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 2 (Kompression) .....	227



Tabelle 23: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: KPE-Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie) .....	228
Tabelle 24: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie) .....	229
Tabelle 25: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten .....	235
Tabelle 26: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten .....	236
Tabelle 27: Ergebnisse - Kategorische Endpunkte (Variation) (Therapieende): Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten .....	241
Tabelle 28: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Kinesiotape .....	242
Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape .....	243
Tabelle 30: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape .....	260
Tabelle 31: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Intermittierende pneumatische Kompression .....	262
Tabelle 32: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Intermittierende pneumatische Kompression .....	263
Tabelle 33: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Therapieende): Intermittierende pneumatische Kompression .....	270
Tabelle 34: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Chirurgische Verfahren .....	271
Tabelle 35: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Nachbeobachtung nach Therapie): Chirurgische Verfahren .....	272
Tabelle 36: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Laser .....	274
Tabelle 37: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Laser .....	275
Tabelle 38: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Therapieende): Laser .....	281
Tabelle 39: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Nachbeobachtung nach Therapie): Laser .....	283
Tabelle 40: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Akupunktur .....	286
Tabelle 41: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Akupunktur .....	287
Tabelle 42: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Therapieende): Akupunktur .....	288
Tabelle 43: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Thermotherapie .....	289
Tabelle 44: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Nachbeobachtung nach Therapie): Thermotherapie .....	290
Tabelle 45: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: PRP (Plättchenreiches Plasma) .....	292
Tabelle 46: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): PRP (Plättchenreiches Plasma) .....	293

Tabelle 47: Kosten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie in der Entstauungsphase .....	297
Tabelle 48: Kosten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie in der Erhaltungsphase .....	298
Tabelle 49: Interventionskosten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie pro Patientin bzw. Patient und Jahr .....	300
Tabelle 50: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung .....	304
Tabelle 51: Studiencharakteristika und Ergebnisse Gesundheitsökonomische Studien .....	305
Tabelle 52: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten .....	309
Tabelle 53: Übergeordnete Fragestellungen des Fragenkatalogs nach Hofmann.....	312
Tabelle 54: Identifizierte soziale Aspekte .....	315
Tabelle 55: Identifizierte rechtliche Aspekte .....	320
Tabelle 56: Rechtliche Aspekte und Normen.....	329
Tabelle 57: Identifizierte organisatorische Aspekte für die in der Nutzenbewertung identifizierten Interventionen .....	333
Tabelle 58: Domänen des EUnetHTA Core Models.....	356

# Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIK	Apparative intermittierende Kompression
AMG	Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln
AN	Ausschlusskriterium Nutzenbewertung
APTA	American Physical Therapy Association
Aufl.	Auflage
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCLE-SEI	Lymphedema and breast cancer symptom experience index
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGH	Bundesgerichtshof
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BR-Drs.	Bundesrat-Drucksache
CE-Kennzeichnung	Europäische Konformitäts-Kennzeichnung
CES-D	Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CUR	Current use of Technology
DASH	Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Questionnaire
DRG	Diagnosis-related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECO	Economic evaluation
EFF	Clinical Effectiveness
e.g.	e.g.: exempli gratia (zum Beispiel)
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Einschlusskriterium
ELV	Excess in Limb Volume
EN	Einschlusskriterium Nutzenbewertung
EÖ	Einschlusskriterium Ökonomie
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D-5L	5-level EQ-5D Version Fragebogen

ETH	Ethical analysis
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
FACT-B	Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
HVPI	Harmonisierter Verbraucherpreisindex
ICD	International Classification of Diseases
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), 10. Ausgabe
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
Individ.	Individuell
IPK	Intermittierende pneumatische Kompression
IQR	Interquartilsabstand
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISL	International Society of Lymphology
ITT	Intention to treat
jew.	jeweils/ jeweilig
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KPE	Komplexe physikalische Entstauungstherapie
KT	Kinesiotape
LD	Lymphdrainage
LEG	Legal aspects
LK	Lymphknoten
LLLT	Low-Level-Lasertherapie
LSIDS-A	Lymphedema Symptom Intensity and Distress Scale-Arm (physische und psychische Symptome)
LYMQOL	Lymphedema Quality of Life Questionnaire
m	männlich
MCID	Minimal clinically important difference

MDR	Medical Device Regulation
Min.	Minuten
Mind.	Mindestens
MLD	Manuelle Lymphdrainage
Mo	Monate
MPG	Medizinproduktegesetz
MW	Mittelwert
n	Anzahl (Siehe ggf. Details in jew. Tabelle)
N	Anzahl (Siehe ggf. Details in jew. Tabelle)
n.s.	Nicht signifikant
n.b.	Nicht berechenbar
NPRS	Numerical Pain Rating Scale
n.r.	Nicht relevant
NRS	Numeric Rating Scale (numerische Bewertungsskala)
OP	Operation
OR	Odds Ratio
ORG	Organisational aspects
POMS-SF	Profile of Mood States-Short Form Fragebogen
PRP	Platelet-rich plasma (Plättchenreiches Plasma)
Q	Question (Frage)
QALY	Quality-adjusted life year (Qualitätskorrigiertes Lebensjahr)
Q-LES-Q-SF	Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire mit 30 Items
QoL	Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
Random.	Randomisiert
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RL	Richtlinie
Rn	Randnummer
RR	Relatives Risiko
s.o.	Siehe oben
SAF	Safety
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SF-36.m	Short Form Fragebogen mit 36 psychischen Parametern
SF-36.p	Short Form Fragebogen mit 36 physischen Parametern

SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SOC	Social aspects
SPADI	Shoulder Pain and Disability Index
Std	Stunden
StGB	Strafgesetzbuch
SW	Spannweite
TEC	Technical Characteristics of Technology
TN	Teilnehmer/ -innen
ULL-27	Upper Limb Lymphedema-27-Fragebogen
VAS	Visuelle Analogskala
VEP	Volume Excess Percentage
VL	Volumen betroffene Extremität
VLNT	Vascularized Lymph Node Transfer (vaskularisierter Lymphknotentransfer)
VS	Volumen gesunde Extremität
vs.	versus
w	weiblich
Wo	Wochen

# HTA-Überblick

## 1 Hintergrund

### 1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Themen für diese Health-Technology-Assessment (HTA)-Berichte können auf der Website des IQWiG eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und -vertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von HTA-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG als HTA-Bericht veröffentlicht.

Die HTA-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die zum Beispiel über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der HTA-Bericht über die Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) zur Verfügung gestellt. Ebenso wird eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse des HTA-Berichts mit dem Titel „HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“ veröffentlicht. Auf diese Weise sollen die Ergebnisse von HTA-Berichten Auswirkungen auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten haben.

### 1.2 Medizinischer Hintergrund

#### 1.2.1 Definition

Das Lymphödem ist eine eigenständige, zur Progression neigende, chronische Krankheit und beruht auf einer Störung des Lymphflusses durch Schädigung oder Erkrankung des Lymphgefäßsystems [1].

Das Lymphgefäßsystem durchzieht den gesamten Körper und spielt eine wichtige Rolle beim Flüssigkeitstransport [2]. Unter physiologischen Bedingungen herrscht ein Gleichgewicht

zwischen der durch die Blutgefäßwände hindurch filtrierten Flüssigkeit in das Interstitium (vor allem Stütz- und Bindegewebe) und deren Abtransport [2]. Ein insuffizientes Lymphgefäßsystem führt zu einer Ansammlung und Veränderung der interstitiellen Gewebsflüssigkeit. Durch den gestörten Lymphfluss kommt es zu unterschiedlich ausgeprägten, im Anfangsstadium zunächst schmerzlosen, Schwellungen (Ödemen) [3].

Lymphödeme können an einer oder an beiden Extremitäten (uni- oder bilateral) auftreten und die oberen oder unteren Extremitäten, aber auch andere Körperteile betreffen [4].

### **1.2.2 Ursachen und Risikofaktoren der Erkrankung**

Die Ursache für ein Lymphödem kann angeboren oder erworben sein. Ein angeborenes (primäres) Lymphödem entsteht, wenn die Lymphgefäße nicht vollständig oder fehlerhaft angelegt sind und dadurch ihre Transportkapazität reduziert ist [1]. Ein erworbenes (sekundäres) Lymphödem ist Folge einer Schädigung der Lymphgefäße zum Beispiel durch Verletzung oder durch Bestrahlung, Lymphknotenentfernung, maligne Erkrankungen der Lymphgefäße, seltener bakterielle Infektionen oder Pilzinfektionen oder als Folge chronischer Veneninsuffizienz [1,3].

Risikofaktoren für die Entstehung eines Lymphödems sind entweder genetische Prädisposition oder zum Beispiel Krebserkrankungen und deren Behandlung, höheres Alter, Übergewicht, Autoimmunerkrankungen und entzündliche Arthritis [3].

In tropischen Gebieten kann eine durch Stechmücken übertragene Wurminfektion (Filariasis) ein sekundäres Lymphödem auslösen [1]. Diese Sonderform des sekundären Lymphödems (tropisches Lymphödem, tropische Elephantiasis) wird in diesem HTA-Bericht nicht abgedeckt, da diese im deutschen Versorgungskontext äußerst selten vorkommt.

### **1.2.3 Epidemiologie**

Die Prävalenz (Krankheitshäufigkeit) und die Anzahl der Neuerkrankungen des Lymphödems unterscheiden sich je nach Ursache, Geschlecht und Alter. In der Allgemeinbevölkerung liegt die Anzahl der Erkrankungen an einem chronischen (über 3 Monate bestehenden) Lymphödem pro Jahr bei 133 pro 100 000 Personen [5].

Im Kindes- und Jugendalter dominiert das primäre Lymphödem. Epidemiologischen Angaben zufolge liegt die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr bei 1,15 pro 100 000 Heranwachsenden unter 20 Jahren [6]. Mädchen sind dabei 3-mal so häufig betroffen wie Jungen [7].

Ein Großteil der sekundären Lymphödeme ist auf Brustkrebserkrankungen und deren Behandlung zurückzuführen [3]. Ein systematischer Review, der 72 Studien einschloss, gibt die Neuerkrankungsrate für sekundäre Lymphödeme in den oberen Extremitäten bei Brustkrebspatientinnen mit 16 600 pro 100 000 Betroffene an. Die Neuerkrankungsrate bei



anderen Krebsarten außer Brustkrebs wird mit 15 000 pro 100 000 Betroffene angegeben, wobei die Neuerkrankungsrate je nach Krebsart stark variiert [8].

#### **1.2.4 Individuelle Krankheitslast**

Betroffene leiden neben den körperlichen Veränderungen häufig auch an psychischen Erkrankungen und einer eingeschränkten Lebensqualität [9]. Die betroffenen Extremitäten fühlen sich schwer an und spannen. Die individuelle Last wird durch eine verminderte körperliche Funktionsfähigkeit (Bewegungseinschränkung), eine Beeinträchtigung in der Bewältigung von alltäglichen Aufgaben und durch die therapeutischen Sitzungen noch zusätzlich erhöht [4]. Bei Frauen mit Lymphödem nach Brustkrebsbehandlung zeigen sich häufig neben Angststörungen auch Depressionen, eine sexuelle Dysfunktion, soziale Phobien oder eine Verschlimmerung des bereits bestehenden psychischen Leidens [9].

#### **1.2.5 Differenzierung von Schweregraden**

Das Lymphödem führt durch eine progrediente Gewebsveränderung zu einem chronischen Krankheitsverlauf, der sich in verschiedene Stadien einteilen lässt (siehe auch Tabelle 1) [4].

Anfangs besteht noch keine klinisch nachweisbare Schwellung (Latenzstadium, Stadium 0), Extremitäten können aber bereits subjektiv als schwer wahrgenommen werden. Im ersten Stadium (Stadium I) sammelt sich eine eiweißreiche Flüssigkeit im Gewebe an. Das Volumen einer Extremität kann dabei bis zu fast 20 % zunehmen. Das Ödem ist in diesem Stadium noch weich und bildet sich durch Hochlagern innerhalb von 24 Stunden für gewöhnlich wieder zurück. Im Verlauf der Erkrankung führen fibrosklerotische Vorgänge zur zunehmenden Verhärtung des Gewebes (Stadium II). Ein Lymphödem im Stadium II klingt durch Hochlagern in der Regel nicht mehr ab. Die Volumenzunahme liegt bei 20 bis 40 % und (erste) Hautveränderungen sind sichtbar (dermale Fibrosen). Im Stadium III beträgt die Volumenzunahme über 40 %, zudem bestehen in diesem Stadium deutlich sichtbare Haut- und Gewebsveränderungen (Fettablagerungen, Acanthosis, warzenartige Wucherungen) [4,9]. Lymphödeme der Stadien II und III bezeichnet man auch als „fortgeschrittene Stadien“ [4].

Im Gegensatz zur Stadieneinteilung nach Volumenzuwachs, klassifiziert die American Physical Therapy Association (APTA) Lymphödeme anhand der maximalen Umfangsdifferenz im Vergleich zur anderen Extremität: weniger als 3 cm Differenz (mild, entspricht Stadium I), 3 bis 5 cm Differenz (moderat, entspricht Stadium II) und über 5 cm (schwer, entspricht Stadium III) [9]. Das 3. Stadium des Lymphödems wird auch als invalidisierende „lymphostatische Elephantiasis“ bezeichnet [10], wobei dieser Begriff heutzutage nicht mehr gebräuchlich ist.

Tabelle 1: Übersicht über verschiedene Krankheitsstadien

<b>Stadium [4,9,10]</b>	Stadium 0 (subklinisch)	Stadium I (Anfangsstadium)	Stadium II (fortgeschrittenes Stadium)	Stadium III (invalidisierende lymphostatische Elephantiasis)
<b>Volumenzuwachs</b>		< 20 %	20 bis 40 %	> 40 %
<b>Umfangsdifferenz</b>		< 3 cm	3 bis 5 cm	> 5 cm
<b>Bezeichnung</b>		mild / mild	moderat / moderate	schwer / severe

Im Laufe der Erkrankung können verschiedene Komplikationen auftreten. Zum Beispiel wiederkehrende Infektionen der Haut, die mit Rötung, Schmerz und Druckempfindlichkeit einhergehen. Dazu gehören Entzündungen des interstitiellen Bindegewebes (Phlegmone, engl. „cellulitis“) oder der Lymphbahnen (Lymphangitis) oder Wundrose (Erysipel). Vor allem beim fortgeschrittenen Lymphödem kann ein Lymphangiosarkom auftreten, ein seltener bösartiger Tumor, der unter anderem mit fleckenförmigen blauroten Hautveränderungen einhergeht [9].

### 1.2.6 Diagnose

Die Diagnose eines Lymphödems erfolgt anhand der Anamnese und einer klinischen Untersuchung. Die Anamnese gliedert sich dabei in einen allgemeinen Teil (Befragung nach familiären Belastungen, Operationen, Vorerkrankungen, Hautveränderungen, Insektenbissen) und in einen Ödem-spezifischen Teil (Befragung nach dem zeitlichen Verlauf der Entstehung, Erstlokalisation und Ausbreitungsrichtung des Ödems, Beschwerden und Symptomen) [4].

Anschließend findet eine Inspektion statt, um die Lokalisation der Schwellung und Umfangs- und gegebenenfalls Längendifferenz der betroffenen Extremität festzustellen. Zudem wird die Haut auf zum Beispiel trophische Störungen, Farbe, Hautveränderungen, Lymphzysten oder vertiefte natürliche Hautfalten untersucht. Darüber hinaus findet eine Beurteilung bezüglich Kurzatmigkeit, Schwitzen und Mobilität statt [4].

Zuletzt findet eine Untersuchung der Lymphknoten und des Ödems durch Abtasten (Palpation) statt. Die Lymphknoten werden unter anderem nach Größe und Konsistenz beurteilt. Das Ödem wird nach Konsistenz (teigig weich, prall elastisch, derb fibrotisch, verhärtet) beurteilt. Durch Fingerdruck wird überprüft, ob eine Delle im Ödem bestehen bleibt („pitting edema“). Die Verhärtung des Gewebes wird bestimmt, indem man überprüft, ob am 2. oder 3. Zeh die Haut noch angehoben werden kann (Stemmer Zeichen) [4].

### 1.2.7 Behandlung

Die Behandlung hat das Ziel, die Symptome des Lymphödems zu lindern, das Lymphödem in ein niedrigeres Stadium oder einen Ödem-freien Zustand zurückzuführen und den Verlauf der Erkrankung zu verlangsamen [9].

#### Komplexe physikalische Entstauungstherapie

Die Standardtherapie bei Lymphödem ist die Komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE, engl. „complete decongestive therapy“), die aus 5 Komponenten besteht: (i) manuelle Lymphdrainage (MLD), (ii) Kompressionstherapie mit speziellen Wechselverbänden (und gegebenenfalls Kompressionsstrümpfen), (iii) entstauungsfördernde Sport- oder Bewegungstherapie, (iv) Hautpflege (und gegebenenfalls Hautsanierung) und (v) Aufklärung und Schulung zur Selbsttherapie [4].

(i) Die erste Komponente der KPE, die MLD, ist eine massageähnliche Technik, mit der durch leichten Druck die überschüssige Gewebsflüssigkeit mobilisiert werden soll. Ziel ist unter anderem, durch eine Dehnung der Lymphgefäßwände die Rate der Lymphgefäßpulsationen zu erhöhen. Durch Sogwirkung erhöht sich der Lymphfluss in den Lymphkollektoren, was zum Abtransport der Gewebsflüssigkeit führen soll. In den Stadien II und III des Lymphödems werden zusätzliche Grifftechniken angewandt um Gewebsverhärtungen zu erweichen [4].

(ii) Die an die MLD anschließende Kompressionstherapie mit speziellen Bandagen soll unter anderem den Einstrom der Gewebsflüssigkeit in die Lymphgefäße verstärken und den Lymphfluss in den noch funktionierenden Lymphgefäßen erhöhen [4].

(iii) Mit entstauungsfördernder Sport- oder Bewegungstherapie wird durch Muskelkontraktion der interstitielle Druck erhöht und somit die Lymphgefäßmotorik gesteigert, was zu einer weiteren Entstauung führen soll. Geeignete Sportarten sind unter anderem Nordic Walking, Radfahren, Schwimmen oder Langlauf [4].

(iv) Die Hautpflege dient dem Schutz der durch Bandagen et cetera beanspruchten Haut und besteht aus täglicher Reinigung mit pH-neutralen Seifen und Eincremen mit fett- und feuchtigkeitsspendenden Produkten und gegebenenfalls Desinfektion. Eine Hautsanierung wird bei Notwendigkeit durchgeführt zum Beispiel bei (Super-)Infektion von Wunden, nach Insektenstichen, allergischen Reaktionen oder ekzematoiden Veränderungen [4].

(v) Aufklärung über die Funktion des Lymphsystems, das Krankheitsbild Lymphödem und die Notwendigkeit lebenslanger Therapie und Schulung zu Hautpflege, Atemtechniken, Entstauungsgymnastik und Selbstbandage stellen den 5. Teil der KPE dar [4].

Die KPE gliedert sich in Phase 1 und Phase 2. Phase 1 findet im deutschen Versorgungskontext stationär oder ambulant statt und beinhaltet die Anwendung aller Komponenten 1- bis 2-mal

täglich. Sie dauert bei Lymphödemen im Stadium III bis zu 35 Tage. In Phase 2 werden die einzelnen Komponenten befundadaptiert eingesetzt [4]. Diese Phase dient dazu, die Behandlungsergebnisse aus Phase 1 aufrechtzuhalten [9].

### **Operative Maßnahmen**

Operative Maßnahmen kommen zum Einsatz, wenn eine konservative Therapie nicht erfolgreich war oder um wiederkehrende Entzündungen des interstitiellen Bindegewebes (Phlegmone, engl. „cellulitis“) zu behandeln. Auch Fehlbildungen beim primären Lymphödem können operativ behandelt werden [11]. Operative Maßnahmen sollten Patientinnen und Patienten laut Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erst nach mindestens 6 Monaten KPE (Phase 1 und 2) angeboten werden, da sich in dieser Zeitspanne einerseits transiente Ödeme wieder rückbilden können, andererseits die Gefahr sekundärer Gewebsveränderungen zunimmt [4].

Es stehen 3 operative Vorgehensweisen zur Verfügung: (i) rekonstruktive mikrochirurgische Verfahren wie Transplantation von Lymphgefäßen, Zwischenschaltung von Venen oder Lappenplastiken mit Inkorporation von Lymphgefäßen, (ii) deviierende Verfahren wie Anschluss an kleine Venen (lympho- / lymphonodulo-venöse Anastomosen) oder autogene Lymphknotentransplantate um die Funktion des unterbrochenen Lymphgefäßsystems wieder herzustellen, (iii) Resektionsverfahren wie Fettabsaugung (Liposuktion), Entfernung von Haut, Subkutangewebe oder Faszien, Wundverschluss oder Haut- oder Gewebetransplantation (Lappenplastiken, Spalthauttransplantation). Resektionsverfahren sind nur für Patientinnen und Patienten mit schweren Formen des Lymphödems (Stadien II und III) an Extremitäten oder Genitalien geeignet [4].

### **Andere nicht medikamentöse Verfahren**

Im folgenden Abschnitt werden weitere nicht medikamentöse Verfahren aufgelistet, die bei der Behandlung des Lymphödems zum Einsatz kommen. Aufgrund der Vielzahl der angewandten Verfahren unterliegt diese Aufzählung keiner Vollständigkeit.

(i) Die apparative intermittierende Kompression (AIK) / intermittierende pneumatische Kompression (IPK) kann als ergänzende Therapie zur KPE bei Arm- oder Beinlymphödem angewandt werden. Dazu wird mit einer an eine Pumpe angeschlossenen Manschette in bestimmten Abständen Druck aufgebaut, um Gewebsflüssigkeit zu verschieben [4]. Die Begriffe apparative intermittierende Kompression und intermittierende pneumatische Kompression sind Synonyme. Aus Gründen der Konsistenz wird im Ergebnisteil immer von intermittierender pneumatischer Kompression bzw. IPK die Rede sein.

(ii) Anstelle von Bandagen oder Kompressionsstrümpfen finden auch elastische Bänder (sogenannte Lymph tapes) Anwendung [4]. Die Wirkung der Kompression soll unter anderem auf einer Verschiebung der Flüssigkeit durch die Gewebsspalten, einen verstärkten Einstrom

der interstitiellen Flüssigkeit in die initialen Lymphgefäße, sowie einer Reduzierung des venösen Drucks beruhen [4]. Bei der Kinesiotape soll – bei der ersten Methode – das Anheben der oberflächlichen Haut den Druck reduzieren und die initialen Lymphgefäße öffnen. Bei einer zweiten Methode wird die Kinesiotape auf Muskel angewendet und soll die Wirksamkeit der tiefen Lymphwege verbessert werden, indem dafür gesorgt wird, dass sich der Muskel maximal kontrahieren und entspannen kann [12].

(iii) Softlaser (auch Photobiomodulation [13], engl. „low-level laser therapy“ oder „cold laser therapy“) werden als experimentelle Therapie angewandt um Verletzungen des Weichteilgewebes, chronische Schmerzen und Wunden zu behandeln [9].

(iv) Weitere nicht medikamentöse Verfahren können zum Beispiel Bewegungstherapien im Wasser, Akupunktur, Thermotherapien (Kälte- und Wärmebehandlungen), plättchenreiches Plasma (PRP) oder Tiefenoszillation sein [4,14]. Die Tiefenoszillation soll durch Anwendung eines elektrostatischen Feldes schmerzreduzierend und entödematisierend wirken [4]. In Tierstudien gab es Hinweise darauf, dass PRP unter anderem zu einer verstärkten Bildung und einer erhöhten Dichte von Lymphgefäßen führt und in Ratten zu einer Reduktion des Lymphödems führe [15].

### 1.3 Versorgungssituation

Insgesamt haben die vollstationär behandlungsbedürftigen Fälle von Lymphödem nach ICD-10 I89 in Deutschland von 2000 bis 2017 zugenommen. Im Jahr 2000 wurden vollstationär 2 105 Personen aufgenommen, im Jahr 2017 waren es 5 285 Personen. Gleichzeitig sank die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus von 15,1 Tagen im Jahr 2000 auf 7,7 Tage im Jahr 2017 [16]. Separate Daten für Betroffene mit Lymphödem der Stadien II und III liegen nicht vor.

Lymphödem ab dem Stadium II sind als Diagnosen für den langfristigen Heilmittelbedarf gelistet. Die KPE ist bei den gesetzlichen Krankenkassen abrechnungsfähig [17]. Die KPE führen Physiotherapeutinnen und -therapeuten mit entsprechender Zusatzqualifikation durch [18]. Zu anderen nicht medikamentösen Verfahren sind uns derzeit keine Informationen im Hinblick auf die Versorgungssituation in Deutschland bekannt.

### 1.4 Anliegen der Themenvorschlagenden

Eine Bürgerin stellte die Frage, welche Therapien gegen die durch Lymphödem verursachten Hautschäden bei einem primären Lymphödem im Stadium III helfen können. Die Frage wurde offen formuliert, eine Einschränkung auf eine bestimmte nicht medikamentöse Therapie erfolgte nicht von der Bürgerin.

Aus diesem Vorschlag wurde von den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des ThemenCheck Medizin eine HTA-Fragestellung entwickelt.

Die Fragestellung wurde unter anderem für die Bearbeitung innerhalb eines HTA-Berichts ausgewählt, da das Lymphödem insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Krebs relativ häufig auftritt und die Lebenssituation der Betroffenen sowohl durch körperliche als auch psychische Belastungen stark beeinträchtigt wird.

## 2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit nicht medikamentösen Verfahren im Vergleich zueinander, zu einer medikamentösen Behandlung, einer Scheinbehandlung oder keiner Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Lymphödem (ab Stadium II) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten), die bei der Behandlung mit nicht medikamentösen Verfahren im Vergleich zueinander, zu einer medikamentösen Behandlung, einer Scheinbehandlung oder keiner Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Lymphödem entstehen,
- die Bewertung der Kosteneffektivität einer Behandlung mit nicht medikamentösen Verfahren im Vergleich zueinander, zu einer medikamentösen Behandlung, einer Scheinbehandlung oder keiner Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem Lymphödem sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind.

### 3 Methoden

Dieser HTA-Bericht wurde auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 erstellt [19].

#### 3.1 Methoden Nutzenbewertung

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen und Patienten jeden Alters, die an einem fortgeschrittenen primären oder sekundären Lymphödem (ab Stadium II) litten [4,20]. Die Lokalisation des Lymphödems am Körper oder ob es uni- oder bilateral auftrat war für den Einschluss nicht relevant. Patientinnen und Patienten mit Lymphödem aufgrund von Wurminfektionen (wie z. B. Filariose) oder Lepra sowie Patientinnen und Patienten mit sekundärem Lymphödem nach venösen Grunderkrankungen (z. B. venöse Insuffizienz oder post-thrombotischem Syndrom) wurden ausgeschlossen. Die Prüfinerventionen bildeten die KPE sowie einzelne Komponenten der KPE, operative Maßnahmen oder jegliche andere nicht medikamentösen Verfahren wie zum Beispiel IPK, Lymph-taping, Softlaser, Akupunktur usw. (als Mono- oder Kombinationstherapie). Als Vergleichsintervention galten jeweils andere nicht medikamentöse Verfahren (als Mono- oder Kombinationstherapie), eine medikamentöse Behandlung (als Mono- oder Kombinationstherapie), eine Scheinbehandlung (zum Beispiel Placebo) oder keine Behandlung (zum Beispiel Warteliste). Variationen der gleichen Prüfinerventionen (zum Beispiel die Anwendung unterschiedlicher Drücke bei der Kompression) wurden nicht als Vergleichsintervention untersucht.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet, die anhand von Vorab-Recherchen und Interviews mit Betroffenen identifiziert wurden:

- Mortalität, wie
  - Gesamtmortalität
  - krankheitsbezogene Mortalität
- Morbidität, wie
  - Schwellungen
  - Schmerzen
  - Stauungsbeschwerden
  - Spannungen
  - Beweglichkeit
  - Schwere Folgekomplikationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe



- unerwünschte Ereignisse, wie
  - Art und Anzahl unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit der Intervention
  - Therapieversagen

Ergänzend wurden die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Behandlung – sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet wurden – betrachtet sowie der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand.

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung. Es wurde jeweils der längste Zeitpunkt in der Prüftherapiephase oder direkt nach Ende dieser Phase untersucht. Für kurative Prüfinerventionen wie zum Beispiel operative Therapien wurde zusätzlich der längste Nachbeobachtungszeitpunkt untersucht.

Eine systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Database of Systematic Reviews. Zusätzlich wurden die Referenzlisten der hierfür identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten der letzten 2 Jahre überprüft. Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister (ClinicalTrials.gov und International Clinical Trials Registry Platform Search Portal).

Die Selektion relevanter Studien aus der bibliographischen Recherche und aus den Studienregistern erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst, bei Bedarf wurde eine 3. Person hinzugezogen. Eine Person extrahierte die Daten in standardisierte Tabellen und eine 2. Person überprüfte sie. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials für die patientenrelevanten Endpunkte bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Prüfinervention und dann nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Die ursprünglich geplanten Subgruppenanalysen anhand der gepoolten Studien zu Prüfinervention, Alter, Schweregrad der Erkrankung, Begleittherapien sowie betroffene Extremität ließen sich nicht durchführen, da weniger als 10 Studien gepoolt wurden.

Für jeden Endpunkt wird 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.

### **3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung**

#### **3.2.1 Bestimmung der Interventionskosten**

Zur Bestimmung der Interventionskosten wurde der durchschnittliche Ressourcenverbrauch bestimmt, der jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich ist. Dabei wurden neben der Prüf- und Vergleichsintervention auch die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen wurden – soweit möglich – die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, zum Beispiel aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) oder dem Diagnosis Related Groups (DRG)-Katalog angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauerte, wurden die durchschnittlich pro Person und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten wurden getrennt ausgewiesen.

#### **3.2.2 Gesundheitsökonomische Evaluation**

Um die gesundheitsökonomischen Aspekte der nicht-medikamentösen Therapie des Lymphödems zu erforschen, wurden die Treffer der fokussierten Informationsbeschaffung der systematischen Literatursuche in den Datenbanken MEDLINE und Embase durch eine Person auf ihre Relevanz gesichtet. Das Ergebnis wurde durch eine zweite Person qualitätsgesichert.

Zusätzlich zu den Einschlusskriterien EN1-EN3 der Nutzenbewertung wurden die Einschlusskriterien EÖ1-EÖ3 herangezogen (siehe Tabelle 6). Von Interesse waren Kosten von Teilinterventionen auf kurze und lange Sicht insbesondere in Hinblick auf die mit diesen Interventionen einhergehenden Veränderungen in Symptomschwere, Progression und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Es wurden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität, das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne) berücksichtigt. Da diese Studientypen im Rahmen der Recherche nicht identifiziert wurden, erfolgte der Einschluss vergleichender gesundheitsökonomischer Studien mit einer Aussage zu den Kosten der Intervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen. Die Ein- und Ausschlusskriterien in Hinsicht auf Studienpopulation sowie die Art der Erkrankung waren dieselben wie für die Nutzenbewertung.

### 3.3 Methoden ethische Aspekte

Um ethische Aspekte nicht medikamentöser Therapien des Lymphödems zu identifizieren, wurde zunächst eine orientierende Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und ETHMED und mit Hilfe von Google Scholar und Google durchgeführt.

Einschlusskriterien waren: Publikationsdatum Jahr 2000 oder jünger, betrachtete Patientengruppen schließen Personen mit Lymphödem nach Brustkrebs ein, geographischer Fokus der Studie Europa oder USA. Die Treffer wurden auf relevante ethische Aspekte und Themen im oben beschriebenen Sinn von 1 Person durchgesehen. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert. Aufbauend auf den so gewonnenen Informationen wurde der Hofmannsche Fragenkatalog durchgearbeitet [21]. Ergänzend zu den Literatursuchen wurden die Protokolle der Gespräche mit Betroffenen ausgewertet. Zusätzlich wurden sogenannte „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt [22].

### 3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (zum Beispiel Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf. Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygemba 2016 [23] vorgeschlagenen umfassenden konzeptionellen Rahmen.

Für die Aufarbeitung sozialer Aspekte wurde eine orientierende Recherche in der Datenbank Medline (PubMed) durchgeführt und durch websitebasierte Recherchen ergänzt. Zudem wurden jene Studien auf soziale Aspekte hin gesichtet, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden und die Protokolle zu den Betroffenenengesprächen auf soziale Aspekte hin gesichtet. Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu sozialen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgte durch 1 Person und wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert. Zusätzlich wurden sogenannte „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt [22].

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte wurden in Tabellen extrahiert.

Bei der Betrachtung rechtlicher Aspekte wurden zunächst die bestehenden rechtlichen Regelungen herangezogen und auf den Einzelfall angewendet. Dies betrifft zum einen die Regulierungen und Leitlinien mit Blick auf die Behandlungsmethode, zum anderen die

Bestimmungen bezüglich des Behandlungsvertrags sowie der Erstattung der Behandlungsmethode bei gesetzlich Krankenversicherten. Dabei wurden Aspekte aus dem von Brönneke 2016 entwickelten Leitfaden einbezogen [24]. Die Anwendung der Normen auf die Lebenssachverhalte erfolgte unter Verwendung der gängigen juristischen Auslegungsmethoden. Überdies wurden bei der Darstellung und Bewertung der rechtlichen Situation zur Erläuterung der Normen die relevanten Kommentierungen herangezogen, um darauf aufbauend zentrale Urteile sowie weitere Literatur einbeziehen zu können.

Die Bearbeitung der organisatorischen Domäne erfolgte anhand von orientierenden Recherchen in MEDLINE sowie via Google im Internet. Zusätzlich wurden zur Nutzenbewertung eingeschlossene Studien nach organisatorischen Aspekten durchsucht. Die identifizierten Studien wurden von 1 Person gesichtet. Eine 2. Person führte die Qualitätssicherung durch. Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte wurden in Tabellen extrahiert und narrativ zusammengefasst. Zusätzlich wurden sogenannte „reflective thoughts“ genutzt [22].

### **3.5 Interviews mit Betroffenen**

Während der Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls wurden mit Betroffenen patientenrelevante Aspekte, relevante Subgruppen sowie relevante ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte diskutiert. Hierzu wurden mit zwei Betroffenen Einzelinterviews geführt, die mit Hilfe eines vorab erstellten Interviewleitfadens geführt wurden. Die von den Betroffenen berichteten patientenrelevanten Aspekte wurden für die Protokollerstellung des HTAs herangezogen.

## **4 Ergebnisse: Nutzenbewertung**

### **4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung**

Die Informationsbeschaffung identifizierte aus 4005 Treffern 23 randomisiert kontrollierte Studien mit 24 Publikationen als relevant für die Fragestellung der Nutzenbewertung. Zusätzlich ließen sich zwei laufende Studien, eine Studie mit unklarem Status, eine abgebrochene und drei abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifizieren. Darüber hinaus sind drei Studien in Planung. Wann für die laufenden und geplanten Studien Ergebnisse zu erwarten sind, konnte den Registereinträgen nicht entnommen werden.

### **4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Die 23 eingeschlossenen RCTs untersuchten Lymphdrainage, Kompression, Sport- oder Bewegungstherapie, diverse KPE-Komponenten, Kinesiotape, intermittierende pneumatische Kompression, vaskularisierter Lymphknotentransfer, Laser, Akupunktur, Thermotherapie und plättchenreiches Plasma zur Behandlung von Lymphödem bei insgesamt 1223 Personen [12,14,25-46]. Die konkreten Vergleiche (Prüfintervention vs. Vergleichsintervention) können der Tabelle 2 sowie in den HTA-Details der Tabelle 11 entnommen werden.

In 19 der 23 Studien wurden nur Frauen untersucht [12,26,27,29-32,34-40,42-46]. Zwei Studien mit 65 Patientinnen und Patienten hatten eine gemischte Population von der 15 Teilnehmer männlich waren [14,41]. In zwei weiteren Studien mit insgesamt 87 Patientinnen und Patienten fehlten die Angaben bezüglich des Anteils an Frauen und Männern. Nur sieben der 23 Studien berichteten über das Durchschnittsalter für die gesamte Studienpopulation [29,30,34,35,40,41,45]. Das Durchschnittsalter in diesen Studien lag zwischen 49,8 [41] und 66,9 Jahren [30]. Die Studien benutzten unterschiedliche Kriterien, um das Stadium oder den Schweregrad des Lymphödems zu beschreiben. Von den eingeschlossenen Studien machten zehn Studien Angaben für ihre gesamte Studienpopulation [14,29,33,34,40-43,45,46]. Fünf Studien hatten Patientinnen und Patienten mit International Society of Lymphology (ISL)-Stadium 2 eingeschlossen [40-43,46]. Zwei Studien schlossen Patientinnen und Patienten mit ISL-Stadium 2 und 3 ein [14,33] und eine Studie Patientinnen und Patienten mit Stadium 1 bis 3, wobei nur knapp 9 % der Patientinnen und Patienten Stadium 1 hatten [14]. Je eine Studie beschrieb die Ausprägung des Lymphödems in % [45] bzw. in ml [29]. In 20 RCTs lag Brustkrebs als Grunderkrankung vor und in jeweils einer RCT ein Trauma bzw. eine Entzündung [14] bzw. eine gynäkologische Krebserkrankung [40]. Eine RCT machte keine nähere Angaben [41].

Die Zeitspanne in der Prüfinterventionen angewendet wurden lag für die meisten Interventionen zwischen 10 Wochen und 3 Monaten. 4 Studien passten die Zeitspanne individuell an das Therapieansprechen an, ohne genauere Angaben zur durchschnittlichen Dauer anzugeben (1 Studie zu Lymphdrainage [34], 2 Studien zu Laser [34,38], 1 Studie zu

Akupunktur [46]). Eine Studie zu Sport- und Bewegungstherapie [40] untersuchte die Effekte direkt nach 15 Minuten.

Zwei Studien mit potentiell kurativen Effekten (je eine chirurgische Studie [42] und eine Studie zu Laser [38]) sowie eine Studie, deren primäres Ziel die Evaluation des Auftretens von Tumorrezidiven unter Lymphödemtherapie war [37], berichteten über Effekte am Ende einer Nachbeobachtungszeit. In allen drei Studien war der längste Nachbeobachtungszeitpunkt ein Jahr.

### 4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 23 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 2 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Der häufigste Grund für die fehlende Verwertbarkeit von berichteten Effekten beruhte darauf, dass die Studien keine oder ungenügende Angaben zu den relativen Effekten zwischen den Studiengruppen berichteten. Zu den Endpunkten Gesamtmortalität, krankheitsbezogene Mortalität, Hautschäden (z. B. Fibrosierung, Erysipel) und Therapieversagen wurden in keiner Studie Daten berichtet.

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte								
Autor_Jahr	Schwellung	Schmerzen	Stauungsbeschwerden	Spannungen	Beweglichkeit	QoL	Soziales Funktionsniveau	Weitere Endpunkte	Unerwünschte Ereignisse <sup>a</sup>
<b>KPE Komponente 1 (Lymphdrainage)</b>									
<b>MLD vs. Keine MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Bergmann 2014 [45] <sup>b</sup>	•	•	-	-	•	-	-	-	-
Gradalski 2015 [39] <sup>c</sup>	•	-	-	-	-	-	-	-	-
Tambour 2018 [29] <sup>b</sup>	•	•	•	•	•	-	-	•	-
Ridner 2013 [34] <sup>d</sup>	o	-	-	-	-	o	-	o	-
<b>KPE Komponente 2 (Kompression)</b>									
<b>Kompression vs. Keine Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Pekyavas 2014 [12] <sup>e</sup>	o	o	o	o	-	o	-	o	•
<b>Kompression vs. Placebo-KT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Smykla 2013 [32] <sup>f</sup>	•	-	-	-	-	-	-	-	o
Taradaj 2016 [26] <sup>g</sup>	•	-	-	-	•	-	-	•	o

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Studie	Endpunkte								
Autor_Jahr									
	Schwellung	Schmerzen	Stauungsbeschwerden	Spannungen	Beweglichkeit	QoL	Soziales Funktionsniveau	Andere	Unerwünschte Ereignisse <sup>a</sup>
<b>KPE Komponente 3 (Sport)</b>									
<b>Sport vs. Kein Sport (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Chmielewska 2016 [43] <sup>h</sup>	●	-	-	-	-	-	-	-	-
Fukushima 2017 [40] <sup>i</sup>	●	●	●	●	-	-	-	-	-
<b>Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten</b>									
<b>Heimprogramm (LD + Hautpflege + Atemübungen + Sport, jew. in Selbstanwendung) vs. Kein Heimprogramm (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Buragadda 2015 [44] <sup>j</sup>	●	●	-	-	-	-	-	●	-
<b>Heimprogramm (MLD + Kompression + Atemübungen + Sport, jew. in Selbstanwendung) vs. Standardtherapie (Informationsbroschüre) (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Ligabue 2019 [36] <sup>k</sup>	●	●	-	-	-	-	-	-	-
<b>Kinesiotape</b>									
<b>KT vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Melgaard 2016 [35] <sup>l</sup>	●	-	-	-	-	-	-	-	-
Pekyavas 2014 [12] <sup>m</sup>	0	0	0	0	-	0	-	0	●
Smykla 2013 [32] <sup>f</sup>	●	-	-	-	-	-	-	-	0
Tantawy 2019 [27] <sup>n</sup>	●	●	-	-	-	●	●	●	0
Taradaj 2016 [26] <sup>g</sup>	●	-	-	-	●	-	-	●	0
Tsai 2009 [25] <sup>o</sup>	●	-	-	●	-	-	-	●	0
<b>KT vs. Placebo-KT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Smykla 2013 [32] <sup>f</sup>	●	-	-	-	-	-	-	-	0
Taradaj 2016 [26] <sup>g</sup>	●	-	-	-	●	-	-	●	0

(Fortsetzung)



Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Studie	Endpunkte								
Autor_Jahr									
	Schwellung	Schmerzen	Stauungsbeschwerden	Spannungen	Beweglichkeit	QoL	Soziales Funktionsniveau	Andere	Unerwünschte Ereignisse <sup>a</sup>
<b>KT vs. Kein KT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Pekyavas 2014 [12] <sup>l</sup>	o	o	o	o	-	o	-	o	•
<b>Intermittierende pneumatische Kompression</b>									
<b>IPK vs. Keine IPK (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Dunn 2019 [41] <sup>p</sup>	•	-	-	-	-	•	-	-	o
Szuba 2002 [30] <sup>q</sup>	•	-	-	-	o	-	-	-	o
<b>IPK vs. MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Sanal-Toprak 2019 [33] <sup>r</sup>	•	•	•	•	•	-	-	-	-
Szolnoky 2009 [31] <sup>s</sup>	•	-	-	-	-	-	-	•	-
<b>Chirurgische Verfahren</b>									
<b>VLNT vs. Kein VLNT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Dionyssiou 2016 [42] <sup>t</sup>	•	•	•	-	-	-	-	•	•
<b>Laser</b>									
<b>Laser vs. Kein Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Akgul 2020 [14] <sup>p</sup>	•	-	-	•	-	•	-	•	-
Ridner 2013 [34] <sup>q</sup>	o	-	-	-	-	o	-	o	-
<b>Laser vs. Placebo-Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Kilmartin 2020 [38] <sup>u</sup>	•	•	•	-	•	-	-	•	o
<b>Laser vs. MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Ridner 2013 [34] <sup>q</sup>	o	-	-	-	-	o	-	o	-
<b>Laser vs. PRP (+ Co-intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Akgul 2020 [14] <sup>p</sup>	•	-	-	•	-	•	-	•	-
<b>Weitere Interventionen</b>									

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Studie	Endpunkte								
Autor_Jahr	Schwellung	Schmerzen	Stauungsbeschwerden	Spannungen	Beweglichkeit	QoL	Soziales Funktionsniveau	Andere	Unerwünschte Ereignisse <sup>a</sup>
<b>Akupunktur</b>									
<b>Akupunktur vs. Warteliste (keine Co-Intervention)</b>									
Bao 2018 [46]	●	-	-	-	-	-	-	-	o
<b>Thermotherapie</b>									
<b>Thermotherapie vs. Kompression + Hautpflege (keine Co-Intervention)</b>									
Li 2017 [37]	-	-	-	-	-	-	-	-	o
<b>PRP (Plättchenreiches Plasma)</b>									
<b>PRP vs. Kein PRP (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>									
Akgul 2020 [14] <sup>p</sup>	●	-	-	●	-	●	-	●	-
<p>● Daten wurden berichtet und waren verwertbar.  o Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar.  - Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.  a: Es wurden keine schweren unerwünschten Ereignisse berichtet  b: Co-Intervention: Kompression + Sport + Hautpflege  c: Co-Intervention: Kompression + Sport + Atemübungen  d: Co-Intervention: Laser + Kompression  e: Co-Intervention: KT + MLD + Sport + Hautpflege  f: Co-Intervention: MLD + IPK + Hautpflege  g: Co-Intervention: MLD + IPK  h: Co-Intervention: IPK  i: Co-Intervention: Kompression  j: Co-Intervention: MLD + Kompression (Kleidung) + Sport + Atemübungen  k: Co-Intervention: Armschutz  l: Co-Intervention: MLD + Kompression (Kleidung) + Sport + Hautpflege  m: Co-Intervention: MLD + Sport + Hautpflege  n: Co-Intervention: Trainingsplan  o: Co-Intervention: MLD + IPK + Sport + Hautpflege  p: Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege  q: Co-Intervention: MLD + Kompression  r: Co-Intervention: Kompression + Sport  s: Co-Intervention: 30 Min MLD (in Vergleich insgesamt 60 Min MLD) + Kompression + Sport + Hautpflege  t: Co-Intervention: MLD + Kompression (Kleidung)  u: Co-Intervention: MLD + Kompression (Binde + Kleidung) + Sport + IPK Selbstmanagement  IPK: Intermittierende pneumatische Kompression; KT: Kinesiotape; MLD: Manuelle Lymphdrainage; PRP: Plättchenreiches Plasma; QoL: Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); VLNT: Vaskularisierter Lymphknotentransfer</p>									

#### 4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Alle eingeschlossenen Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene. Abgesehen von vier Studien waren in allen Studien sowohl die Patientinnen und Patienten als auch die Behandlerinnen und Behandler entweder nicht verblindet [12,25,29,33,35,41,45] oder es wurde bei fehlenden Angaben aufgrund der Art der Interventionen davon ausgegangen, dass keine Verblindung möglich war [30,31,34,37,39,40,42-44,46]. In zwei dreiarmligen Studien waren die Patientinnen und Patienten nur für den Vergleich von Kinesiotape versus Placebo-Kinesiotape verblindet [26,32]. In einer Studie waren nur die Patientinnen und Patienten verblindet [36]. In einer weiteren Studie waren die Patientinnen und Patienten bezüglich der Behandlung in den Vergleichsinterventionsgruppen verblindet, auch wenn sie nicht bzgl. der eigenen Therapie verblindet waren [14].

In 13 Studien war unklar, ob die Gruppenzuteilung verblindet war [12,26,30,31,33,34,37,39,40,42-45]. Bei einer Studie haben die Autoren festgehalten, dass der Arzt, der die Diagnose gestellt hat, bezüglich der Gruppenzuteilung verblindet war, aber es fehlten Angaben, wie dies sichergestellt wurde [14]. In den restlichen neun Studien war die Gruppenzuteilung verblindet [25,27,29,32,35,36,38,41,46]. Für detailliertere Informationen zum Verzerrungspotential auf Studien- sowie auf Endpunktebene siehe Abschnitt A3.2.2 sowie die jeweiligen Abschnitte zu den detaillierten Ergebnissen zu den patientenrelevanten Endpunkten (Abschnitt A3.3).

#### 4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In der Literatursuche zur Bewertung des Nutzens wurden 23 Studien eingeschlossen, welche die manuelle Lymphdrainage, die Kompression, Sport oder Bewegungstherapie, diverse Komponenten der komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE), Kinesiotape, intermittierende pneumatische Kompression (IPK), vaskularisierter Lymphknotentransfer (VLNT), Lasertherapie, Akupunktur, Thermotherapie und plättchenreiches Plasma (PRP) untersuchten [12,14,25-27,29-46]. Es fanden sich keine Studien, welche den Nutzen der gesamten KPE, anderer operativer Verfahren als der VLNT oder der Tiefenoszilation untersuchten. Für eine Übersicht der jeweils untersuchten Vergleiche siehe Tabelle 2.

Der Ergebnisteil ist entsprechend der jeweils untersuchten Prüfintervention (z. B. MLD, Kinesiotape) unterteilt. Pro Endpunkt (z. B. Schwellung) werden die Ergebnisse aller Studien mit dieser Prüfintervention berichtet.

Die Ergebnisse für die jeweiligen Endpunkte sind nochmals je nach Therapievergleich (z. B. Kinesiotape versus Kompression) und – so nötig – je nach ähnlichen Co-Interventionen gruppiert. So werden z. B. für den Endpunkt Schwellung alle Ergebnisse „Kinesiotape vs. Kompression“ beschrieben. Studien mit unterschiedlichen Co-Interventionen, wie z. B.

„Trainingsplan“ statt „MLD + IPK“ werden aber jeweils in separaten und entsprechend beschrifteten Absätzen zusammengefasst. Eine detailliertere Beschreibung der Co-Interventionen findet sich in Tabelle 11.

Co-Interventionen sind Therapien, die immer in beiden Studiengruppen zur Anwendung kamen. Bei manchen dreiarmligen Studien bei denen die Prüfintervention eine Kombination der Therapien der beiden anderen Studiengruppen darstellte, entsprach die Rolle der Vergleichstherapien je nach Vergleich mal einer Co-Intervention mal einer Vergleichstherapie. So untersuchte die Studie von Ridner 2013 [34] beispielsweise (i) Laser + MLD, (ii) Laser alleine und (iii) MLD. In allen drei Studiengruppen war die Kompression eine Co-Intervention und dies wird auch aus Gründen der Konsistenz in den Ergebnistabellen so dargestellt.

Für den Vergleich der zweiten und dritten Studiengruppe Laser vs. MLD (jeweils mit Kompression als Co-intervention) entspricht Laser der Prüf- und MLD der Vergleichsintervention mit Kompression als Co-Intervention. Bei dem Vergleich der Kombinationstherapie von Laser + MLD (+ Kompression) mit der zweiten Studiengruppe (Laser + Kompression) beispielsweise entspricht Laser zusammen mit der Kompression jedoch einer Co-Intervention. Der einzige Unterschied zwischen den Studiengruppen beruht hier auf der zusätzlichen MLD (in der ersten Studiengruppe). Außer für die Darstellung der Studiencharakteristika und Beschreibung der Interventionen werden Ergebnisse zum Vergleich dieser Studiengruppen entsprechend als „MLD vs. Keine MLD“ aufgeführt.

#### **4.5.1 KPE-Komponente 1 (Lymphdrainage)**

Alle Ergebnisse zur Intervention KPE-Komponente 1 (Lymphdrainage, MLD) aus den Studien finden sich in Tabelle 16 bis Tabelle 19.

##### **4.5.1.1 Schwellung**

##### **MLD vs. Keine MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + Sport + Hautpflege (Tambour 2018 [29] und Bergmann 2014 [45]) und Kompression + Sport + Atemübungen (Gradalski 2015 [39])*

Zu diesem Endpunkt berichteten drei Studien mit ähnlichen Co-Interventionen (siehe oben) Ergebnisse [29,34,39,45]. Alle drei Studien berichteten über den Endpunkt Volumendifferenz zwischen betroffenem und gesundem Arm in ml [29,39,45]. Nur eine Studie berichtete über statistisch signifikante Effekte in beiden Studiengruppen verglichen mit Baseline im Sinne einer Verbesserung zugunsten der Intervention MLD [45]. Die beiden anderen Studien machten hierzu keine Angaben [29,39]. Für keine der Studien fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Studiengruppen. Zwei Studien berichteten genügend Daten für eine Metaanalyse (s. Abschnitt A3.3.12) – die gepoolte mittlere Differenz war nicht statistisch signifikant: -95,22 ml (95 %-KI: -205,31, 14,87, p=0,09) [39,45].

Eine Studie berichtete noch über die Endpunkte Gesamtvolumen sowie den Umfang des betroffenen Arms. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich für beide Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied [29].

Eine Studie berichtete Ergebnisse für den Endpunkt Prozent Volumendifferenz sowie für den kategorischen Endpunkt Grad der Reduktion der Schwellung. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [45].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### *Co-Intervention: Laser + Kompression (Ridner 2013 [34])*

Eine dreiarmlige Studie verglich Laser + MLD vs. MLD vs. Laser für den Endpunkt Umfangsdifferenz in %. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen (MLD vs. keine MLD) fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### **4.5.1.2 Schmerzen**

##### **MLD vs. Keine MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + Sport + Hautpflege (Tambour 2018 [29] und Bergmann 2014 [45]) und Kompression + Sport + Atemübungen (Gradalski 2015 [39])*

Zwei Studien berichteten Ergebnisse zu Schmerzen [29,45].

Eine Studie benutzte für die Evaluation den EQ-5D-5L Fragebogen und berichtete für den Vergleichsinterventionsarm über eine statistisch signifikante Veränderung verglichen mit Baseline im Sinne einer Verbesserung, machte aber keine Angaben für die Prüfintervention. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [29].

Die zweite Studie benutzte eine visuelle Analogskala (VAS) für die Evaluation von Schmerzen. Ergebnisse für die Relevanz der Veränderung verglichen mit Baseline fehlten. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [45]. Angaben zur Spannweite und Richtung des Score fehlten jedoch [45].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.1.3 Stauungsbeschwerden

##### MLD vs. Keine MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)

*Co-Intervention: Kompression + Sport + Hautpflege (Tambour 2018 [29] und Bergmann 2014 [45]) und Kompression + Sport + Atemübungen (Gradalski 2015 [39])*

Nur eine Studie berichtete über Schweregefühl im Arm anhand einer numerischen Bewertungsskala. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [29].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.1.4 Spannungen

##### MLD vs. Keine MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)

*Co-Intervention: Kompression + Sport + Hautpflege (Tambour 2018 [29] und Bergmann 2014 [45]) und Kompression + Sport + Atemübungen (Gradalski 2015 [39])*

Nur eine Studie berichtete über die Endpunkte Spannungen im Arm, Spannungen in der Schulter und Spannungen in der Brust basierend auf einer numerischen Bewertungsskala (0 = keine Spannung, 10 = schlimmste vorstellbare Spannung). Verglichen mit Baseline waren die Effekte im Arm in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für Spannungen in der Brust fand sich nur für die Vergleichsinterventionsgruppe ein statistisch signifikanter Effekt im Sinne einer Verbesserung, für Prüfinterventionsgruppe waren die Effekte nicht statistisch signifikant. Für den Endpunkt Spannungen in der Schulter waren die Effekte für beide Gruppen nicht statistisch signifikant verglichen mit Baseline. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich für den Endpunkt Spannungen in der Schulter ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention. Für die Endpunkte Spannungen im Arm und Spannungen in der Brust waren die Effekte nicht statistisch signifikant [29].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.1.5 Beweglichkeit

##### MLD vs. Keine MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)

*Co-Intervention: Kompression + Sport + Hautpflege (Tambour 2018 [29] und Bergmann 2014 [45]) und Kompression + Sport + Atemübungen (Gradalski 2015 [39])*

Eine Studie berichtete Ergebnisse zu Beweglichkeit anhand des EQ-5D-5L-Scores. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich zwischen den zwei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [29]. Eine zweite Studie berichtete, ob die Beweglichkeit vor und nach Therapie normal blieb, besser wurde oder eingeschränkt blieb. Für den Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter

Unterschied [45]. Die dritte oben genannte Studie berichtet keine Daten zum Endpunkt Beweglichkeit.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### **4.5.1.6 QoL**

##### **MLD vs. Keine MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Laser + Kompression (Ridner 2013 [34])*

Eine dreiarmlige Studie untersuchte gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des ULL-27 Scores. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in den beiden Studiengruppen nicht statistisch signifikant. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Effekt. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Die gleiche Studie untersuchte gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich anhand des FACT-B-Fragebogens. Für den Vergleich mit Baseline waren die Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen waren die Effekte nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### **4.5.1.7 Weitere patientenrelevante Endpunkte**

##### ***Körperliche Funktion***

##### **MLD vs. Keine MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + Sport + Hautpflege (Tambour 2018 [29] und Bergmann 2014 [45]) und Kompression + Sport + Atemübungen (Gradalski 2015 [39])*

Eine Studie berichtete über körperliche Funktion anhand der Domäne Selbstversorgung des EQ-5D-5L sowie der Domäne Alltagstätigkeiten. Angaben für die Relevanz der Effekte verglichen mit Baseline fehlten. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich für beide Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied [29].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

**Gesundheit****MLD vs. Keine MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + Sport + Hautpflege (Tambour 2018 [29] und Bergmann 2014 [45]) und Kompression + Sport + Atemübungen (Gradalski 2015 [39])*

Nur eine Studie berichtete über den aktuellen Gesundheitszustand (VAS-Score). Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [29].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

*Co-Intervention: Laser + Kompression (Ridner 2013 [34])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über den Endpunkt Gesamte Krankheitslast anhand des LSIDS-A Fragebogens. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Die gleiche Studie berichtete über die Anzahl der von Teilnehmerinnen und Teilnehmern berichteten Symptome. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten, aber die Studienautoren halten fest, dass sie sich nicht substantiell verändert hätten. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

**Stimmung****MLD vs. Keine MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + Sport + Hautpflege (Tambour 2018 [29] und Bergmann 2014 [45]) und Kompression + Sport + Atemübungen (Gradalski 2015 [39])*

Eine Studie berichtete über Ängstlichkeit anhand des EQ-5D-5L. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [29].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

*Co-Intervention: Laser + Kompression (Ridner 2013 [34])*

Eine Studie berichtete über psychisches Leiden anhand des POMS-SF Gesamtscore sowie depressive Symptome (CES-D Score). Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten für beide Endpunkte. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen fand sich für beide



Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### **4.5.1.8 Ergänzend betrachtete Endpunkte**

##### **MLD vs. Keine MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + Sport + Hautpflege (Tambour 2018 [29] und Bergmann 2014 [45]) und Kompression + Sport + Atemübungen (Gradalski 2015 [39])*

Eine Studie berichtete noch darüber, wie viele Patientinnen und Patienten den Wert der Behandlungen als „nicht viel bis moderat“ bzw. als „sehr viel“ bewerteten. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [45].

Die gleiche Studie berichtete auch über die Bereitschaft einer Wiederholung der Therapie so nötig. Der Unterschied zwischen den Patientinnen und Patienten die mit „Ja“ bzw. „Nein“ antworteten war nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Studiengruppen [45].

Diese Endpunkte wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da sie sich nicht direkt auf gesundheitsbezogene Endpunkte beziehen.

#### **4.5.2 KPE-Komponente 2 (Kompression)**

Alle Ergebnisse aus den Studien zur Kompression finden sich in Tabelle 21 und Tabelle 22.

##### **4.5.2.1 Schwellung**

##### **Kompression vs. Keine Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-intervention: KT + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über das Armvolumen in ml. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

##### **Kompression vs. Placebo-KT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: IPK + MLD + Hautpflege (Smykla 2013 [32]), IPK + MLD (Taradaj 2016 [26])*

Zwei dreiarmlige Studien verglichen die prozentuale Ödemreduktion. Verglichen mit Baseline war die prozentuale Volumendifferenz (zwischen betroffenem und gesundem Arm) in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich der prozentualen Ödemreduktion zwischen beiden hier relevanten Studiengruppen mittels

Varianzanalyse fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [26,32].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.2.2 Schmerzen

##### **Kompression vs. Keine Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-intervention: KT + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über diesen Endpunkt anhand eines VAS-Scores. Verglichen mit Baseline war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant, während die Vergleichsinterventionsgruppe einen statistisch signifikanten Effekt im Sinne einer Verbesserung zeigte. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen waren die Effekte nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### 4.5.2.3 Stauungsbeschwerden

##### **Kompression vs. Keine Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-intervention: KT + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über diesen Endpunkt anhand eines VAS-Scores. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen waren die Effekte nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### 4.5.2.4 Spannungen

##### **Kompression vs. Keine Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-intervention: KT + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über diesen Endpunkt anhand eines VAS-Scores. Verglichen mit Baseline war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant, während er in der Vergleichsinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung war. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen waren die Effekte nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### 4.5.2.5 Beweglichkeit

##### **Kompression vs. Placebo-KT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-intervention: IPK + MLD (Taradaj 2016 [26])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über diesen Endpunkt anhand von Messungen der Beweglichkeit der Schulter und des Ellbogens in insgesamt fünf verschiedene Richtungen mittels eines Goniometers. Verglichen mit Baseline war der Effekt für die Bewegungsrichtungen in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen waren die Effekte für alle gemessenen Bewegungen statistisch signifikant im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention. Die Ergebnisse sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet: Es besteht ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Verblindung bei diesem subjektiven Endpunkt und bei den beobachteten Unterschieden ist unklar, ob sie für die Betroffenen einen klinisch relevanten Vorteil bedeuten. Darüber hinaus stellt sich insbesondere bei subjektiven Endpunkten die Frage, inwieweit die Placebo-KT ein adäquates Placebo im Vergleich zur Kompression ist.

In der Gesamtschau fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.2.6 QoL

##### **Kompression vs. Keine Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-intervention: KT + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über diesen Endpunkt anhand der SF-36 Fragebögen zu physischer Gesundheit und zur psychischen Gesundheit. Verglichen mit Baseline war der Effekt für den Endpunkt psychische Gesundheit in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant war. Verglichen mit Baseline waren die Effekte für den Endpunkt physische Gesundheit in beiden Studiengruppen nicht statistisch signifikant. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen waren die Effekte für beide Endpunkte nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden relevanten Studiengruppen fehlten für beide Endpunkte [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### 4.5.2.7 Weitere patientenrelevante Endpunkte

##### **Kompression vs. Keine Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-intervention: KT + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

##### ***Einschränkung der Alltagstätigkeiten***

Eine dreiarmlige Studie berichtete über Einschränkungen der Alltagstätigkeiten anhand eines VAS-Scores. Verglichen mit Baseline waren der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung war. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

##### ***Taubheit***

Die gleiche dreiarmlige Studie berichtete über Taubheit anhand eines VAS-Scores. Verglichen mit Baseline war der Effekt in beiden Studiengruppen nicht signifikant. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

##### ***Steifheit***

Die gleiche dreiarmlige Studie berichtete über Steifheit anhand eines VAS-Scores. Verglichen mit Baseline war der Effekt in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen waren die Effekte nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

##### ***Unbehagen***

Die gleiche dreiarmlige Studie berichtete über den Endpunkt Unbehagen anhand eines VAS-Scores. Verglichen mit Baseline war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung war. Für den Vergleich zwischen den drei Studiengruppen waren die Effekte nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

**Kompression vs. Placebo-KT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)***Co-intervention: IPK + MLD (Taradaj 2016 [26])***Griffstärke**

Eine dreiarmlige Studie berichtete über den Endpunkt Griffstärke gemessen in Newton. Verglichen mit Baseline war der Effekt in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen den Studiengruppen waren die Effekte statistisch signifikant im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention. Die Ergebnisse sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet: Es besteht ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Verblindung bei diesem subjektiven Endpunkt und es ist unklar, ob die beobachteten Unterschiede für die Betroffenen einen klinisch relevanten Vorteil bedeuten. Darüber hinaus stellt sich insbesondere bei subjektiven Endpunkten die Frage, inwieweit die Placebo-KT ein adäquates Placebo im Vergleich zur Kompression ist.

In der Gesamtschau fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

**4.5.2.8 Unerwünschte Ereignisse****Kompression vs. Keine Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)***Co-intervention: KT + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine Studie dreiarmlige berichtete über die Endpunkte Juckreiz sowie über durch die Behandlung bedingte Wundbildung. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12]. Basierend auf eigenen Berechnungen fand sich für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Es ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Schaden, wobei zu bedenken ist, dass in beiden Studiengruppen KT zur Anwendung kam.

**Kompression vs. Placebo-KT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)***Co-Intervention: IPK + MLD + Hautpflege (Smykla 2013 [32]), IPK + MLD (Taradaj 2016 [26])*

Zwei dreiarmlige Studien berichteten über gesundheitsbedingte Studienabbrüche. In der ersten Studie wurden 3 Personen aufgrund von nicht therapiebedingten Komplikationen in andere Krankenhäuser verlegt und brachen die Studie ab. Eine dieser Personen verstarb an einem Schlaganfall. In der Vergleichsinterventionsgruppe wurde nur eine Person von den Analysen ausgeschlossen, da die Studienautoren davon ausgingen, dass der hohe BMI zu einer Erhöhung der Standardabweichung führen würde [32]. In der zweiten Studie brach eine Person die Therapie aufgrund von Beschwerden bei der Kompressionstherapie ab. In der Vergleichsinterventionsgruppe brachen zwei Personen die Therapie aufgrund von Unbehagen zum Zeitpunkt der IPK ab und zwei weitere Personen wurden von der weiteren Teilnahme

aufgrund von viralen Infekten ausgeschlossen. Die Autoren berichten nicht über eine Effektschätzung [26].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### **4.5.2.9 Ergänzend betrachtete Endpunkte**

##### **Kompression vs. Keine Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-intervention: KT + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über die Patientenzufriedenheit mit der Behandlung in der Nacht anhand eines VAS-Scores. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten. Basierend auf eigenen Berechnungen fand sich für den Vergleich der beiden relevanten Studiengruppen ein statistisch signifikanter Effekt im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [12].

Dieser Endpunkt wurde nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da er sich nicht direkt auf gesundheitsbezogene Endpunkte bezieht.

#### **4.5.3 KPE-Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie)**

Alle Ergebnisse aus den Studien zu Sport und Bewegungstherapie finden sich in Tabelle 24. Für die Kurzbeschreibung dieser Komponente wurde immer der Begriff „Sport“ benutzt und nicht differenziert, ob es sich um Sport oder Krankengymnastik oder andere Übungen handelt. Eine detailliertere Beschreibung der Interventionen findet sich in Tabelle 11.

##### **4.5.3.1 Schwellung**

##### **Sport vs. Kein Sport (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression (Fukushima 2017 [40])*

Eine dreiarmlige randomisierte Cross-Over-Studie berichtete Ergebnisse zum Endpunkt Volumendifferenz vor und nach Intervention und verglich jeweils Sport mit hoher Belastung + Kompression vs. Sport mit geringer Belastung + Kompression vs. Kompression alleine. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in allen drei Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich Sport (geringe Belastung) + Kompression vs. Kompression waren die Effekte nicht statistisch signifikant. Für den Vergleich Sport (hohe Belastung) + Kompression vs. Kompression war der Unterschied statistisch signifikant [40].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

*Co-Intervention: IPK (Chmielewska 2016 [43])*

Eine Studie berichtete Ergebnisse zum Umfang an elf verschiedenen Stellen der oberen Extremität (jeweils die Basis der Finger, Metacarpophalangealgelenk, Handgelenk, 5 cm über dem Handgelenk, lateralen Epicondylus, 10 cm über dem lateralen Epicondylus, 10 cm unter dem lateralen Epicondylus, Axillarlinie). Verglichen mit Baseline waren die Effekte in der Prüflnterventionsgruppe nur an der Basis des dritten Fingers, sowie 10 cm über und 10 cm unter dem lateralen Epicondylus statistisch signifikant. Für die Vergleichsintervention waren die Veränderungen verglichen mit Baseline für alle Lokalisationen außer Basis des ersten, dritten und vierten Fingers, Metacarpophalangealgelenk, sowie 10 cm unter dem lateralen Epicondylus statistisch signifikant [43].

Angaben für den Vergleich der beiden Studiengruppen fehlten. Aufgrund eigener Berechnungen fand sich für den Vergleich der beiden Studiengruppen an allen Lokalisationen kein signifikanter Unterschied [43].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

**4.5.3.2 Schmerzen****Sport vs. Kein Sport (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)***Co-Intervention: Kompression (Fukushima 2017 [40])*

Eine dreiarmlige randomisierte Cross-Over-Studie berichtete Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzen anhand der Veränderung eines VAS-Score vor und nach Intervention und verglich jeweils Sport mit hoher Belastung + Kompression vs. Sport mit geringer Belastung + Kompression vs. Kompression alleine. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in allen drei Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen Sport (geringe Belastung) + Kompression vs. Kompression und für den Vergleich Sport (hohe Belastung) + Kompression vs. Kompression war der Unterschied jeweils nicht statistisch signifikant [40].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

**4.5.3.3 Stauungsbeschwerden****Sport vs. Kein Sport (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)***Co-Intervention: Kompression (Fukushima 2017 [40])*

Eine dreiarmlige randomisierte Cross-Over-Studie berichtete Ergebnisse zum Endpunkt Schweregefühl anhand der Veränderung eines VAS-Scores vor und nach Intervention und verglich jeweils Sport mit hoher Belastung + Kompression vs. Sport mit geringer Belastung + Kompression vs. Kompression alleine. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in allen drei Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich der

Studiengruppen Sport (geringe Belastung) + Kompression vs. Kompression und für den Vergleich Sport (hohe Belastung) + Kompression vs. Kompression fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede [40].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.3.4 Spannungen

##### **Sport vs. Kein Sport (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression (Fukushima 2017 [40])*

Eine dreiarmlige randomisierte Cross-Over-Studie berichtete Ergebnisse zum Endpunkt Hautelastizität vor und nach Intervention. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in allen drei Studiengruppen nicht statistisch signifikant. Für den Vergleich der Studiengruppen Sport (geringe Belastung) + Kompression vs. Kompression und den Vergleich Sport (hohe Belastung) + Kompression vs. Kompression fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede [40].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.4 Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse von Studien berichtet, die unterschiedliche Kombinationen von KPE-Komponenten miteinander verglichen. Alle Ergebnisse aus den Studien zu den diversen Kombinationen finden sich in Tabelle 26 und Tabelle 27.

##### 4.5.4.1 Schwellung

##### **Heimprogramm (LD + Hautpflege + Atemübungen + Sport, jew. in Selbstanwendung, im Anschluss an konventionelle Therapie) vs. Kein Heimprogramm (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Atemübungen (Buragadda 2015 [44])*

Eine Studie untersuchte diesen Endpunkt anhand des Armvolumens in cm<sup>3</sup>. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich der Effekte zwischen den Studiengruppen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [44].

Die gleiche Studie untersuchte diesen Endpunkt anhand des gemessenen Umfangs (in cm) an 5 verschiedenen Messstellen am Arm (Handgelenk, mittlerer Unterarm, Ellbogen, Mitte des Arms, Achsel) nach sechs Wochen. Die Berichterstattung in der Studie ist etwas unklar. Einerseits halten die Autoren fest, dass der Vergleich innerhalb der Studiengruppen und zwischen den Studiengruppen signifikante Verbesserungen bezüglich der Umfänge zeigte. Danach halten sie allerdings spezifisch fest, dass der Umfang des proximalen Arms nach dem Test signifikant reduziert war verglichen mit dem Wert vor dem Test. Es stellt sich die Frage,



ob sie nicht vor und nach Therapie meinten [44]. Basierend auf eigenen Berechnungen waren die Unterschiede zwischen den Studiengruppen an allen Messpunkten statistisch signifikant im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention.

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.

**Heimprogramm (MLD + Kompression (Binde) + Atemübungen + Sport, jew. in Selbstanwendung, im Anschluss an konventionelle Therapie) vs. Standardtherapie (Informationsbroschüre) (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Armschutz (Ligabue 2019 [36])*

Eine Studie untersuchte diesen Endpunkt anhand der Volumendifferenz im Arm sowie in der Hand jeweils in %. Verglichen mit Baseline waren die Effekte für beide Endpunkte in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Verglichen mit Baseline waren die Effekte für beide Endpunkte in der Vergleichsinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant. Für den Vergleich der Effekte zwischen beiden Studiengruppen fand sich für beide Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied [36].

Die gleiche Studie berichtete für diesen Endpunkt auch über die Veränderung des Armumfangs in cm. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen nicht statistisch signifikant. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [36].

Zusätzlich berichtete die Studie noch über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung der Volumendifferenz im Arm sowie in der Hand jeweils basierend auf einer MCID von 5 %. Die Patientinnen und Patienten wurden hierfür in drei Studiengruppen unterteilt „stabil“, „schlechter“ und „besser“. Für Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich für den Endpunkt Veränderungen der Volumendifferenz im Arm statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich für den Endpunkt Veränderung der Volumendifferenz in der Hand kein statistisch signifikanter Unterschied [36].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.4.2 Schmerzen

**Heimprogramm (LD + Hautpflege + Atemübungen + Sport, jew. in Selbstanwendung, im Anschluss an konventionelle Therapie) vs. Kein Heimprogramm (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Atemübungen (Buragadda 2015 [44])*

Eine Studie untersuchte Schmerzen anhand eines VAS-Scores. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [44].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.

**Heimprogramm (MLD + Kompression (Binde) + Atemübungen + Sport, jew. in Selbstanwendung, im Anschluss an konventionelle Therapie) vs. Standardtherapie (Informationsbroschüre) (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Armschutz (Ligabue 2019 [36])*

Eine Studie untersuchte diesen Endpunkt anhand einer numerischen Bewertungsskala. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Verglichen mit Baseline waren die Effekte für die Vergleichsintervention nicht statistisch signifikant. Für den Vergleich der Studiengruppen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [36].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.4.3 Weitere patientenrelevante Endpunkte

##### **Körperliche Funktion**

**Heimprogramm (LD + Hautpflege + Atemübungen + Sport, jew. in Selbstanwendung, im Anschluss an konventionelle Therapie) vs. Kein Heimprogramm (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Atemübungen (Buragadda 2015 [44])*

Eine Studie untersuchte die Funktionseinschränkungen der Schulter, des Arms und der Hand anhand des DASH-Fragebogens. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich zwischen den Studiengruppen waren die Effekte statistisch signifikant im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [44].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.

#### 4.5.5 Kinesiotape

Alle Ergebnisse aus den Studien zur Kinesiotape finden sich in Tabelle 29 und Tabelle 30.

##### 4.5.5.1 Schwellung

##### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Trainingsplan (Tantawy 2019 [27])*

Eine Studie berichtete zu diesem Endpunkt anhand der Summe der Armumfänge in cm. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [27].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.

*Co-Intervention: MLD + IPK (Taradaj 2016 [26]), MLD + IPK + Hautpflege (Smykla 2013 [32]), MLD + IPK + Sport + Hautpflege (Tsai 2009 [25])*

Eine Studie berichtete über diesen Endpunkt anhand der Volumendifferenz zwischen den Armen in ml. Verglichen mit den Werten am Ende einer einmonatigen Kontrollperiode ohne Therapie war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe, nicht statistisch signifikant, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung war. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen verglichen die Studienautoren nur die Differenz der Veränderungen während der Kontrollperiode (ohne Therapie) und der Veränderungen unter Therapie (nach der Kontrollperiode) hier fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [25]. Eigene Berechnungen zeigten für den Vergleich der beiden Studiengruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Eine dreiarmlige weitere Studie berichtete zu diesem Endpunkt anhand des Volumens des betroffenen Arms in cm<sup>3</sup>. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Der Unterschied zwischen den Studiengruppen wurde anhand der prozentualen Reduktion des Volumens der oberen Extremität berichtet, wobei die berichteten Werte nicht ganz nachvollziehbar sind. Für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Überlegenheit des Vergleichsinterventionsarms [26].

Eine weitere, auch dreiarmlige, Studie verglich die prozentuale Ödemreduktion. Verglichen mit Baseline war die prozentuale Volumendifferenz (zwischen betroffenem und gesundem Arm) in beiden relevanten Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich der prozentualen Ödemreduktion zwischen beiden relevanten Studiengruppen mittels Varianzanalyse fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Überlegenheit der Vergleichsintervention [32].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

*Co-Intervention: MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über das Armvolumen in ml. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

**Kinesiotape 2x pro Woche vs. Kompression (Binde) 4x pro Woche (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)***Co-Intervention: Kompression (Kleidung) + MLD + Sport + Hautpflege (Melgaard 2016 [35])*

Eine Studie berichtete zu diesem Endpunkt und maß den Umfang in cm an sieben verschiedenen Stellen des betroffenen Arms (Metacarpophalangealgelenk, Handgelenk, Handgelenk + 8 cm und + 15 cm, Ellbogen, Ellbogen + 10 cm, Deltoideus). Verglichen mit Baseline fanden sich nur für die Prüflinterventionsgruppe und da nur für die Messung am Metacarpophalangealgelenk und am Ellbogen + 10 cm statistisch signifikante Unterschiede. Für alle anderen Messorte und für alle Messungen in der Vergleichsinterventionsgruppe waren die Effekte verglichen mit Baseline nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen fehlten [35]. Basierend auf eigenen Berechnungen fanden sich für keinen der Messorte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

**Kinesiotape vs. Placebo-Kinesiotape (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)***Co-Intervention: IPK + MLD + Hautpflege (Smykla 2013 [32]) und IPK + MLD (Taradaj 2016 [26])*

Eine Studie berichtete zu diesem Endpunkt anhand des Armvolumens des betroffenen Arms in cm<sup>3</sup>. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Der Unterschied zwischen den Studiengruppen wurde anhand der prozentualen Reduktion des Volumens der oberen Extremität berichtet, wobei die berichteten Werte nicht ganz nachvollziehbar sind. Für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [26].

Die zweite, dreiarmlige Studie verglich die prozentuale Ödemreduktion. Verglichen mit Baseline war die prozentuale Volumendifferenz (zwischen betroffenem und gesundem Arm) in beiden Studiengruppen statistisch signifikant, im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich der prozentualen Ödemreduktion zwischen beiden hier relevanten Studiengruppen mittels Varianzanalyse fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [32].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### **Kinesiotape vs. Keine Kinesiotape (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über das Armvolumen in ml. Das Volumen veränderte sich statistisch signifikant verglichen mit Baseline in beiden Studiengruppen. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich der hier relevanten Studiengruppen am Ende der Intervention fehlen [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### **4.5.5.2 Schmerzen**

##### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Trainingsplan (Tantawy 2019 [27])*

Eine Studie berichtete über diesen Endpunkt anhand der EORTC QLQ-C30 Schmerzskala. Für den Vergleich mit Baseline waren die Effekte in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung, während sie in der Vergleichsinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant waren. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich ein statistisch signifikanter Effekt im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [27].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.

*Co-Intervention: MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über Schmerzen gemessen mit einem VAS-Score. Verglichen mit Baseline fand sich für die Prüfinterventionsgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Verbesserung. Für die Vergleichsinterventionsgruppe die Veränderung verglichen mit Baseline nicht statistisch signifikant. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

##### **Kinesiotape vs. Keine Kinesiotape (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über Schmerzen gemessen mit einem VAS-Score. Verglichen mit Baseline fand sich für beide Studiengruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### 4.5.5.3 Stauungsbeschwerden

##### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über das Schweregefühl anhand eines VAS-Score. Verglichen mit Baseline waren die Veränderungen in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

##### **Kinesiotape vs. Keine Kinesiotape (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine Studie berichtete über das Schweregefühl anhand eines VAS-Score. Verglichen mit Baseline waren die Veränderungen in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### 4.5.5.4 Spannungen

##### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + IPK (Taradaj 2016 [26]), MLD + IPK + Hautpflege (Smykla 2013 [32]), MLD + IPK + Sport + Hautpflege (Tsai 2009 [25])*

Eine Studie berichtete über Spannungen anhand eines VAS-Score. Verglichen mit dem Ende der Kontrollperiode (ein Monat ohne Therapie) waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [25].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

*Co-Intervention: MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über Spannungen anhand eines VAS-Score. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### **Kinesiotape vs. Keine Kinesiotape (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über Spannungen anhand eines VAS-Score. Verglichen mit Baseline fand sich in der Prüfinterventionsgruppe kein statistisch signifikanter Effekt, während sich in der Vergleichsinterventionsgruppe ein statistisch signifikanter Effekt im Sinne einer Verbesserung fand. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### **4.5.5.5 Beweglichkeit**

##### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + IPK (Taradaj 2016 [26]), MLD + IPK + Hautpflege (Smykla 2013 [32]), MLD + IPK + Sport + Hautpflege (Tsai 2009 [25])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über diesen Endpunkt und maß die Beweglichkeit in der Schulter anhand der Flexion, Abduktion, der horizontalen Flexion und der horizontalen Extension sowie der Ellbogenflexion. Verglichen mit Baseline waren die Effekte für alle Endpunkte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen den beiden hier relevanten Studiengruppen fand die Studie für alle Messorte statistisch signifikanten Unterschiede im Sinne einer Überlegenheit der Vergleichsintervention [26].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

##### **Kinesiotape vs. Placebo-Kinesiotape (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: IPK + MLD + Hautpflege (Smykla 2013 [32]) und IPK + MLD (Taradaj 2016 [26])*

Eine Studie berichtete über diesen Endpunkt und maß die Beweglichkeit in der Schulter anhand der Flexion, Abduktion, der horizontalen Flexion und der horizontalen Extension sowie der Ellbogenflexion. Verglichen mit Baseline fanden sich für alle Endpunkte in beiden Studiengruppen statistisch signifikante Effekte im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen den beiden hier relevanten Studiengruppen fand die Studie für alle Messorte keine statistisch signifikanten Unterschiede [26].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.5.6 QoL

##### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Trainingsplan (Tantawy 2019 [27])*

Eine Studie berichtete über diesen Endpunkt anhand des EORTC QLQ-C30. Verglichen mit Baseline fanden sich in beiden Studiengruppen statistisch signifikante Effekte im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich beider Studiengruppen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [27].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.

*Co-Intervention: MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über die gesundheitsbezogene Lebensqualität hinsichtlich physischer Gesundheit (SF-36.p) und hinsichtlich psychischer Gesundheit (SF-36.m). Verglichen mit den Baselinewerten fanden sich nur für den Endpunkt SF-36.m in der Vergleichsinterventionsgruppe statistisch signifikante Effekte im Sinne einer Verbesserung, während sich für die Prüfinterventionsgruppe sowie für den Endpunkt SF-36.p in beiden Studiengruppen keine statistisch signifikanten Effekte fanden. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen war der Unterschied für beide Endpunkte nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

##### **Kinesiotape vs. Keine Kinesiotape (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine Studie berichtete über die gesundheitsbezogene Lebensqualität hinsichtlich physischer Gesundheit (SF-36.p) und hinsichtlich psychischer Gesundheit (SF-36.m). Verglichen mit den Baselinewerten fand sich für den Endpunkt SF-36.m. ein statistisch signifikanter Effekt in beiden Studiengruppen im Sinne einer Verbesserung, während sich für den Endpunkt SF-36.p in beiden Studiengruppen kein statistisch signifikanter Effekt fand. Es gibt keine Ergebnisse für den Vergleich der Therapien am Ende der Intervention, aber für den Vergleich aller drei Studiengruppen, war der Unterschied für beide Endpunkte nicht statistisch signifikant [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### 4.5.5.7 Soziales Funktionsniveau

##### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Trainingsplan (Tantawy 2019 [27])*

Eine Studie berichtete Ergebnisse zu diesem Endpunkt anhand der Domäne aus dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen. Verglichen mit Baseline fand sich in beiden Studiengruppen ein



statistisch signifikanter Effekt im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede [27].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### **4.5.5.8 Weitere patientenrelevante Endpunkte**

##### ***Schulter Schmerzen und Einschränkungen***

##### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Trainingsplan (Tantawy 2019 [27])*

Eine Studie berichtete über Schulter Schmerzen und Einschränkungsindex nach SPADI. Verglichen mit Baseline fand sich ein statistisch signifikanter Effekt in der Prüfinterventionsgruppe im Sinne einer Verbesserung, während sich in der Vergleichsinterventionsgruppe kein statistisch signifikanter Effekt fand. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [27].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.

##### ***Alltagstätigkeiten***

##### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über die Einschränkungen von Alltagstätigkeiten gemessen mit einem VAS-Score. Verglichen mit Baseline war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant war. Es gibt es keine Ergebnisse für den Vergleich der Therapien am Ende der Intervention. Jedoch war der Unterschied zwischen den drei Studiengruppen nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

##### **Kinesiotape vs. Keine Kinesiotape (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über die Einschränkungen von Alltagstätigkeiten gemessen mit einem VAS-Score. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen nicht statistisch signifikant. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

### **Griffstärke**

#### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Trainingsplan (Tantawy 2019 [27])*

Eine Studie berichtete über diesen Endpunkt anhand der Griffstärke in kg. Verglichen mit Baseline fand sich ein statistisch signifikanter Effekt in der Prüfinterventionsgruppe im Sinne einer Verbesserung, während sich in der Vergleichsinterventionsgruppe kein statistisch signifikanter Effekt fand. Für den Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [27].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.

*Co-Intervention: MLD + IPK (Taradaj 2016 [26]), MLD + IPK + Hautpflege (Smykla 2013 [32]), MLD + IPK + Sport + Hautpflege (Tsai 2009 [25])*

Eine dreiarmlige Studie untersuchte die Griffstärke in Newton. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Überlegenheit der Vergleichsintervention [26].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.

#### **Kinesiotape vs. Placebo-Kinesiotape (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: IPK + MLD + Hautpflege (Smykla 2013 [32]) und IPK + MLD (Taradaj 2016 [26])*

Eine dreiarmlige Studie untersuchte die Griffstärke in Newton. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant [26].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

### **Unbehagen/ Fülle-Gefühl**

#### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + IPK (Taradaj 2016 [26]), MLD + IPK + Hautpflege (Smykla 2013 [32]), MLD + IPK + Sport + Hautpflege (Tsai 2009 [25])*

Eine Studie berichtete über Fülle-Gefühl und über Unbehagen anhand eines VAS-Score. Für beide Endpunkte fanden sich statistisch signifikante Veränderungen im Vergleich zu den Werten am Ende einer einmonatigen Kontrollperiode ohne Therapie im Sinne einer

Verbesserung. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen verglichen die Studienautoren nur die Differenz der Veränderungen während der Kontrollperiode (ohne Therapie) und der Veränderungen unter Therapie (nach der Kontrollperiode) hier fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [25]. Basierend auf eigenen Berechnungen für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Das Unbehagen /Unbequemlichkeit scheint in einer weiteren Patientenbefragung zur Einschätzung der Bandagen bzw. Kinesiotape erneut anhand eines VAS-Score gemessen worden zu sein und hier waren die Unterschiede statistisch signifikant [25].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen für Fülle-Gefühl oder Unbehagen.

### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über den Endpunkt Unbehagen anhand einer VAS-Skala. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

### **Kinesiotape vs. Keine Kinesiotape (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über den Endpunkt Unbehagen anhand einer VAS-Skala. Verglichen mit Baseline war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung war. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

## **Taubheit**

### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über den Endpunkt Taubheit anhand einer VAS-Skala. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen nicht statistisch signifikant. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter

Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### **Kinesiotape vs. Keine Kinesiotape (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über den Endpunkt Taubheit anhand einer VAS-Skala. Für den Vergleich mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen nicht statistisch signifikant. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### **Steifheit**

#### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über den Endpunkt Steifheit anhand einer VAS-Skala. Verglichen mit Baseline war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant war. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### **Kinesiotape vs. Keine Kinesiotape (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über den Endpunkt Steifheit anhand einer VAS-Skala. Für den Vergleich mit Baseline war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant war. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### 4.5.5.9 Unerwünschte Ereignisse

##### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

Co-Intervention: Trainingsplan (Tantawy 2019 [27])

Eine Studie berichtete über sieben Drop-Outs – drei in der Prüfinterventionsgruppe, wovon einer nur unregelmäßig erschien und zwei ohne spezifische Gründe, und vier in der Vergleichsinterventionsgruppe, davon je einer aufgrund von Unbehagen und aufgrund eines gesundheitlichen Problems und zwei aus persönlichen Gründen [27].

Eine Schadensbewertung anhand der berichteten Daten ist nicht möglich.

*Co-Intervention: MLD + IPK (Taradaj 2016 [26]), MLD + IPK + Hautpflege (Smykla 2013 [32]), MLD + IPK + Sport + Hautpflege (Tsai 2009 [25])*

Eine Studie berichtete über Jucken und über Wunden vom Tragen der KT bzw. Bandagen. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich für den Endpunkt Jucken kein statistisch signifikanter Unterschied. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen für den Endpunkt Anzahl der Wunden, die sich aufgrund von Bandagen oder Kinesiotape entwickelten, fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Unterlegenheit der Prüfintervention [25]. Bzgl. der Frequenz von Juckreiz und der Anzahl an Wunden besteht Unsicherheit, was hier genau erfasst wurde. Im Text wird festgehalten, dass mehr Wunden in der Kinesiotape Studiengruppe auftraten. Das lässt vermuten, dass hier die Zahl der Wunden in Relation zu der Zahl der Patientinnen und Patienten gesetzt wurde, hätte aber erfordert, dass die damit verbundene Clusterbildung in den Analysen berücksichtigt wird.

Eine Schadensbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

Eine dreiarmlige Studie berichtete über die Studienabbrüche aufgrund von gesundheitlichen Gründen. In der Prüfinterventionsgruppe brachen sechs Personen die Therapie aufgrund von entzündlichen Hautreaktionen unter Kinesiotape ab und eine Person wurde aufgrund eines Herzinfarkts ausgeschlossen. In der Vergleichsinterventionsgruppe brach eine Person die Therapie aufgrund von Unbehagen und schlechter Toleranz der Kompressionstherapie ab. Systematische Angaben zu unerwünschten Ereignissen fehlten [26].

Eine Schadensbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

Eine Studie berichtet über die Gründe für Studienabbrüche. In der Prüfinterventionsgruppe waren die gesundheitlichen Gründe für einen Abbruch bei 4 von 26 Personen eine allergische Hautreaktion und eine Frau hatte einen Herzinfarkt. In der Vergleichsinterventionsgruppe wurde nur eine Person von den Analysen ausgeschlossen, da die Studienautoren davon ausgingen, dass der hohe BMI die Standardabweichung stark erhöht hätte. Systematische Angaben zu unerwünschten Ereignissen fehlten [32].

Eine Schadensbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

*Co-Intervention: MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarms Studie berichtete über Juckreiz und Wundbildung jeweils anhand eines VAS-Scores. Angaben für den Vergleich zwischen beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12]. Basierend auf eigenen Berechnungen für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich für beide Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Schaden.

**Kinesiotape vs. Placebo-Kinesiotape (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: IPK + MLD + Hautpflege (Smykla 2013 [32]) und IPK + MLD (Taradaj 2016 [26])*

Eine dreiarms Studie berichtete über Studienabbrüche aufgrund von gesundheitlichen Gründen (s. auch Vergleich Kinesiotape vs. Kompression). In der Prüfinterventionsgruppe brachen sechs Personen die Therapie aufgrund von entzündlichen Hautreaktionen unter Kinesiotape ab und eine Person wurde aufgrund eines Herzinfarkts ausgeschlossen. In der Vergleichsinterventionsgruppe brachen zwei Personen die Therapie aufgrund von Unbehagen zum Zeitpunkt der IPK ab und zwei weitere Personen wurden von der weiteren Teilnahme aufgrund von viralen Infekten ausgeschlossen. Die Autoren berichten nicht über relative Effekte [26].

Eine dreiarms Studie berichtet über die Gründe für Studienabbrüche (s. auch Vergleich Kinesiotape vs. Kompression). In der Prüfinterventionsgruppe waren die gesundheitlichen Gründe für einen Abbruch bei 4 von 26 Personen eine allergische Hautreaktion, und eine Frau hatte einen Herzinfarkt. In der Vergleichsinterventionsgruppe wurde eine Person aufgrund eines hohen BMI von der Analyse ausgeschlossen. Systematische Angaben zu unerwünschten Ereignissen fehlten [32].

Eine Schadensbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

**Kinesiotape vs. Keine Kinesiotape (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine Studie berichtete über Juckreiz und Wundbildung jeweils anhand eines VAS-Scores. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden relevanten Studiengruppen fehlten [12]. Basierend auf eigenen Berechnungen für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich für beide Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Schaden.

#### 4.5.5.10 Ergänzend betrachtete Endpunkte

##### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + IPK (Taradaj 2016 [26]), MLD + IPK + Hautpflege (Smykla 2013 [32]), MLD + IPK + Sport + Hautpflege (Tsai 2009 [25])*

Eine Studie untersuchte die Dauer der Verwendung tagsüber, sowie nachts – jeweils in Stunden – die Schwierigkeit und die Unbequemlichkeit (inconvenience) der Nutzung der Bandagen. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich für die Dauer der Verwendung tagsüber ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer längeren Nutzung der Prüfintervention. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen bzgl. des Endpunktes „Verwendung in der Nacht“ fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [25].

Bezüglich der Schwierigkeit und Unbequemlichkeit der Nutzung fanden sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [25].

Da diese Endpunkte nicht direkt gesundheitsrelevant sind, wurden sie bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

##### **Kinesiotape vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmige Studie berichtete über den Endpunkt Patientenzufriedenheit mit der Behandlung bei Nacht anhand eines VAS-Score. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12]. Basierend auf eigenen Berechnungen für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Endpunkt Patientenzufriedenheit ist nicht direkt gesundheitsrelevant und wurde daher bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

##### **Kinesiotape vs. Keine Kinesiotape (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + MLD + Sport + Hautpflege (Pekyavas 2014 [12])*

Eine dreiarmige Studie berichtet zum Endpunkt Patientenzufriedenheit im Hinblick auf die Behandlung bei Nacht anhand eines VAS-Scores. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [12]. Basierend auf eigenen Berechnungen für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Der Endpunkt Patientenzufriedenheit ist nicht direkt gesundheitsrelevant und wurde daher bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### **4.5.6 Intermittierende pneumatische Kompression**

Alle Ergebnisse aus den Studien zur intermittierenden pneumatischen Kompression finden sich in Tabelle 32 und Tabelle 33.

##### **4.5.6.1 Schwellung**

###### **IPK vs. Keine IPK (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Dunn 2019 [41]) und MLD + Kompression (Szuba 2002 [30])*

Eine Studie berichtete über den Endpunkt anhand der Prozent Volumenreduktion. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [30].

Eine weitere Studie untersuchte den Endpunkt anhand der Volumenreduktion in ml. Für den Vergleich mit Baseline wurde die statistische Relevanz der Effekte nicht berichtet. Für den Vergleich zwischen den Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [41].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

###### **IPK vs. MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + Sport (Sanal-Toprak 2019 [33])*

Eine Studie berichtete über die Umfangsdifferenzen in cm an 5 verschiedenen Messorten an der oberen Extremität (Metacarpophalangealgelenk, Handgelenk, 15 cm distal vom medialen Epicondylus, medialer Epicondylus und 15 cm proximal vom medialen Epicondylus). Verglichen mit Baseline fanden sich für alle Messorte in beiden Studiengruppen statistisch signifikante Unterschiede im Sinne einer Verbesserung. Beim Vergleich der beiden Studiengruppen waren die Effekte alle nicht statistisch signifikant [33].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Szolnoky 2009 [31])*

Eine Studie verglich IPK vs. eine 30-minütige MLD. In beiden Studiengruppen erhielten die Patientinnen und Patienten die genannten Co-Interventionen inklusive einer 30-minütigen MLD, so dass die Personen im Vergleichsinterventionsarm eine komplette KPE-Behandlung inklusive einer 60-minütigen MLD erhielten. Die Studie berichtete zu diesem Endpunkt anhand der Volumenreduktion in ml bzw. Prozent Volumen für den Vergleich der beiden



Studiengruppen. Verglichen mit Baseline fand sich in beiden Studiengruppen eine statistisch signifikante Veränderung im Sinne einer Verbesserung. Bei dem Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Sinne einer Überlegenheit der IPK verglichen mit einer (längeren) MLD [31].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### **4.5.6.2 Schmerzen**

##### **IPK vs. MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + Sport (Sanal-Toprak2019 [33])*

Eine Studie berichtete Ergebnisse zu Schulterschmerzen anhand eines VAS-Scores. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Beim Vergleich der beiden Studiengruppen waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant [33].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### **4.5.6.3 Stauungsbeschwerden**

##### **IPK vs. MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + Sport (Sanal-Toprak 2019 [33])*

Eine Studie berichtete zu Schweregefühl anhand eines VAS-Score. Für den Vergleich mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Beim Vergleich der beiden Studiengruppen war der Unterschied nicht statistisch signifikant [33].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### **4.5.6.4 Spannungen**

##### **IPK vs. MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + Sport (Sanal-Toprak 2019 [33])*

Eine Studie berichtete über Spannungsgefühl anhand eines VAS-Score. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen beiden Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [33].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.6.5 Beweglichkeit

##### **IPK vs. Keine IPK (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Dunn 2019 [41]) und MLD + Kompression (Szuba 2002 [30])*

Eine Studie untersuchte den Bewegungsumfang an Schulter, Ellenbogen, Handgelenk sowie die Supination des Unterarms bei den Personen, die am Anfang der Studie eine Bewegungseinschränkung hatten. Verglichen mit Baseline verbesserte sich die Beweglichkeit für die Gesamtpopulation, d. h. Personen beider Studiengruppen zusammen, statistisch signifikant. Laut Studienautoren wurden beide Studiengruppen zusammengefasst, da sich in der Vergleichsinterventionsgruppe bei Baseline kaum Personen mit eingeschränkter Beweglichkeit fanden. Angaben pro Studiengruppe für den Vergleich mit Baseline oder den Vergleich miteinander fehlten [30].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist nicht möglich.

##### **IPK vs. MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression + Sport (Sanal-Toprak 2019 [33])*

Eine Studie berichtete über die Beweglichkeit der Schulter gemessen in Grad (Abduktion, Adduktion, Flexion, Extension, sowie interne und externe Rotation). Verglichen mit Baseline fanden sich – außer für die Prüfinterventionsgruppe bzgl. Extension und Innenrotation, sowie der Vergleichsinterventionsgruppe bzgl. Innen- und Außenrotation – statistisch signifikante Veränderungen im Sinne von Verbesserungen. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen berichten die Autoren nicht explizit über Unterschiede, halten aber in einer generellen Aussage bzgl. des Vergleichs der beiden Therapien fest, dass keine der anderen überlegen gewesen sei [33]. Basierend auf eigenen Berechnungen waren die Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen nicht statistisch signifikant.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.6.6 QoL

##### **IPK vs. Keine IPK (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Dunn 2019 [41]) und MLD + Kompression (Szuba 2002 [30])*

Eine Studie berichtete zu diesem Endpunkt anhand des Q-LES-Q-SF Fragebogens. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant [41].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.6.7 Weitere patientenrelevante Endpunkte

##### ***Reduktion von lymphödemassoziierten subjektiven Symptomen***

##### **IPK vs. MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Szolnoky 2009 [31])*

Eine Studie berichtete über die Reduktion von lymphödemassoziierten subjektiven Symptomen anhand eines Scores. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Beim Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [31]. Angaben zu den Punktschätzern und Konfidenzintervalle fehlten.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.6.8 Unerwünschte Ereignisse

##### **IPK vs. Keine IPK (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Dunn 2019 [41]) und MLD + Kompression (Szuba 2002 [30])*

Eine Studie berichtete, dass eine Person in der Vergleichsinterventionsgruppe wiederholt Kopfschmerzen und Blutdruckerhöhungen hatte [30]. Dies betrifft entsprechend vermutlich den Zeitraum nach Abschluss der Studie, als allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern die Möglichkeit geboten wurde, IPK zuhause zu nutzen.

Die zweite Studie berichtete, dass eine Person die Studie abbrach, weil die IPK zu unangenehm war. Im Arm der Kontrollintervention brachen drei Personen die Studie ohne berichtete Gründe ab [41].

Eine Schadenbewertung anhand der berichteten Daten ist nicht möglich.

#### 4.5.6.9 Ergänzend betrachtete Endpunkte

##### **IPK vs. Keine IPK (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Dunn 2019 [41]) und MLD + Kompression (Szuba 2002 [30])*

Eine Studie untersuchte zusätzlich wie die Benutzerfreundlichkeit der IPK bewertet wurde. Bei einem maximalen Punktwert von 60 lag der MW bei 58, wobei eine Person (von 10) vorzeitig aus der Studiengruppe ausschied, da die IPK zu unangenehm war [41].

Da dieser Endpunkt nicht direkt gesundheitsrelevant ist, wurde er bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### 4.5.7 Chirurgische Verfahren

Nur eine Studie untersuchte ein chirurgisches Verfahren und zwar den vaskularisierten Lymphknotentransfer. Alle Ergebnisse aus der Studie zum vaskularisierten Lymphknotentransfer finden sich in Tabelle 35.

##### 4.5.7.1 Schwellung

###### VLNT vs. Kein VLNT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)

*Co-Intervention: MLD + Kompression (Kleidung) (Dionyssiou 2016 [42])*

Eine Studie untersuchte die Volumendifferenz in Prozent zwischen betroffener und gesunder Extremität bei vaskularisiertem Lymphknotentransfer zusätzlich zu den Co-Interventionen verglichen mit den Co-Interventionen alleine. Die Co-Interventionen wurden für sechs Monate durchgeführt, in der anschließenden Nachbeobachtungszeit wurde in beiden Studiengruppen keine weitere Therapie durchgeführt. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sie einen statistisch signifikanten Unterschied im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [42].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.

##### 4.5.7.2 Schmerzen

###### VLNT vs. Kein VLNT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)

*Co-Intervention: MLD + Kompression (Kleidung) (Dionyssiou 2016 [42])*

Eine Studie untersuchte den Endpunkt Schmerzen anhand einer VAS-Skala. Verglichen mit Baseline war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant war. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fanden sich statistisch signifikante Effekte im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [42].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.

##### 4.5.7.3 Stauungsbeschwerden

###### VLNT vs. Kein VLNT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)

*Co-Intervention: MLD + Kompression (Kleidung) (Dionyssiou 2016 [42])*

Eine Studie untersuchte den Endpunkt Stauungsbeschwerden anhand einer VAS-Skala. Für den Vergleich mit Baseline war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung, während der Effekt der Vergleichsinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant war. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fanden sich statistisch signifikante Effekte im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [42].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.

#### **4.5.7.4 Weitere patientenrelevante Endpunkte**

##### ***Körperliche Funktion***

##### **VLNT vs. Kein VLNT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression (Kleidung) (Dionyssiou 2016 [42])*

Eine Studie untersuchte den Endpunkt Funktion der Extremität anhand einer VAS-Skala. Für den Vergleich mit Baseline war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant war. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fanden sich statistisch signifikante Effekte im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [42].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen.

#### **4.5.7.5 Unerwünschte Ereignisse**

##### **VLNT vs. Kein VLNT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression (Kleidung) (Dionyssiou 2016 [42])*

Eine Studie berichtete über Infektionsraten. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fanden sich statistisch signifikante Effekte im Sinne einer Überlegenheit der Prüfintervention [42].

Es fand sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen bzw. geringeren Schaden.

#### **4.5.8 Laser**

Alle Ergebnisse aus den Studien zur Behandlung mit Laser finden sich in Tabelle 37 bis Tabelle 39.

##### **4.5.8.1 Schwellung**

##### **Laser vs. Kein Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Akgul 2020 [14]) und MLD + Kompression (Ridner 2013 [34])*

Eine dreiarmlige Studie verglich Laser + MLD vs. MLD vs. Laser berichtete über diesen Endpunkt anhand der Umfangsdifferenz in %. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist nicht möglich.

Eine weitere dreiarmlige Studie verglich Laser + Co-Intervention vs. PRP + Co-Intervention vs. Nur Co-Intervention und berichtete über die Umfangsdifferenz der unteren Extremität in ml. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten[14]. Basierend auf eigenen Berechnungen waren die Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen nicht statistisch signifikant.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

### **Laser vs. Placebo-Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression (Binde + Kleidung) + Sport + IPK Selbstmanagement (Kilmartin 2020 [38])*

Eine Studie untersuchte diesen Endpunkt anhand des Prozentsatzes der Personen mit einer Volumendifferenz von mindestens 5 %. Dieser Cut-off diente der Definition eines Lymphödems. Angaben für den Vergleich mit Baseline für den Zeitpunkt nach Ende der Therapie fehlten. Für den Vergleich mit Baseline am Ende der Nachbeobachtungszeit waren die Effekte in beiden Studiengruppen vermutlich nicht statistisch signifikant. Da die Studienautoren diese p-Werte in ihrem Fließtext je nach Endpunkt zum Teil für die Beurteilung der Effekte verglichen mit Baseline zum Teil aber auch für die Beurteilung der Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen heranziehen, ist dies nicht eindeutig. Aufgrund der Darstellung in den Tabellen gehen wir aber davon aus, dass es sich um einen Vergleich mit Baseline handeln soll. Aufgrund der zweideutigen Berichterstattung ist es unklar, ob die Effekte zwischen den beiden Studiengruppen verglichen wurden [38]. Basierend auf eigenen Berechnungen für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich für beide Zeitpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

### **Laser vs. MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression (Ridner 2013 [34])*

Eine dreiarmlige Studie verglich Laser + MLD vs. MLD vs. Laser und berichtete über diesen Endpunkt anhand der Umfangsdifferenz zwischen den Armen in %. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant, im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist nicht möglich.

**Laser vs. PRP (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Akgul 2020 [14])*

Eine weitere dreiarmlige Studie Laser + Co-Intervention vs. PRP + Co-Intervention vs. Nur Co-Intervention und berichtete über die Umfangsdifferenz der unteren Extremität in ml. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [14]. Basierend auf eigenen Berechnungen waren die Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen nicht statistisch signifikant.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

**4.5.8.2 Schmerzen****Laser vs. Placebo-Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression (Binde + Kleidung) + Sport + IPK Selbstmanagement (Kilmartin 2020 [38])*

Eine Studie untersuchte Schmerzen / Unwohlsein zwischen betroffener und gesunder Extremität [38]. Angaben für den Vergleich mit Baseline für den Zeitpunkt nach Ende der Therapie fehlten. Für den Vergleich mit Baseline am Ende der Nachbeobachtungszeit waren die Effekte in beiden Studiengruppen vermutlich nicht statistisch signifikant. Da die Studienautoren diese p-Werte in ihrem Fließtext je nach Endpunkt zum Teil für die Beurteilung der Effekte verglichen mit Baseline zum Teil aber auch für die Beurteilung der Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen heranziehen, ist dies nicht eindeutig. Aufgrund der Darstellung in den Tabellen gehen wir aber davon aus, dass es sich um einen Vergleich mit Baseline handeln soll. Aufgrund der zweideutigen Berichterstattung ist es unklar, ob die Effekte zwischen den beiden Studiengruppen verglichen wurden [38]. Basierend auf eigenen Berechnungen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen am Ende der Nachbeobachtung.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

**4.5.8.3 Stauungsbeschwerden****Laser vs. Placebo-Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression (Binde + Kleidung) + Sport + IPK Selbstmanagement (Kilmartin 2020 [38])*

Eine Studie untersuchte die Flüssigkeitsansammlung anhand einer Likert-Skala zwischen betroffener und gesunder Extremität und definierte einen Unterschied von  $\geq 2$  cm als Flüssigkeitsansammlung. Angaben für den Vergleich mit Baseline für den Zeitpunkt nach Ende der Therapie fehlten. Für den Vergleich mit Baseline am Ende der Nachbeobachtungszeit

waren die Effekte in beiden Studiengruppen vermutlich nicht statistisch signifikant. Da die Studienautoren diese p-Werte in ihrem Fließtext je nach Endpunkt zum Teil für die Beurteilung der Effekte verglichen mit Baseline zum Teil aber auch für die Beurteilung der Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen heranziehen, ist dies nicht eindeutig. Aufgrund der Darstellung in den Tabellen gehen wir aber davon aus, dass es sich um einen Vergleich mit Baseline handeln soll. Aufgrund der zweideutigen Berichterstattung ist es unklar, ob die Effekte zwischen den beiden Studiengruppen verglichen wurden [38]. Basierend auf eigenen Berechnungen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen am Ende der Therapie und am Ende der Nachbeobachtung.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### **4.5.8.4 Spannungen**

##### **Laser vs. Kein Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Akgul 2020 [14]) und MLD + Kompression (Ridner 2013 [34])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über den Endpunkt Spannungsgefühl anhand einer numerischen Bewertungsskala. Verglichen mit Baseline fanden sich in beiden Studiengruppen statistisch signifikante Veränderungen im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [14]. Basierend auf eigenen Berechnungen für den Vergleich der beiden Studiengruppen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

##### **Laser vs. PRP ( + Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Akgul 2020 [14])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über den Endpunkt Spannungsgefühl anhand einer numerischen Bewertungsskala. Verglichen mit Baseline fanden sich in beiden Studiengruppen statistisch signifikante Veränderungen im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [14]. Basierend auf eigenen Berechnungen für den Vergleich der beiden Studiengruppen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.



#### 4.5.8.5 Beweglichkeit

##### **Laser vs. Placebo-Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression (Binde + Kleidung) + Sport + IPK Selbstmanagement (Kilmartin 2020 [38])*

Eine Studie untersuchte eingeschränkte Mobilität anhand des Prozentsatzes der Personen, die 2 oder mehr Symptome einer eingeschränkten Mobilität der Extremität berichteten. Angaben für den Vergleich mit Baseline für den Zeitpunkt nach Ende der Therapie fehlten. Für den Vergleich mit Baseline am Ende der Nachbeobachtungszeit war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant war. Da die Studienautoren diese p-Werte in ihrem Fließtext je nach Endpunkt zum Teil für die Beurteilung der Effekte verglichen mit Baseline zum Teil aber auch für die Beurteilung der Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen heranziehen, ist dies nicht eindeutig. Aufgrund der Darstellung in den Tabellen gehen wir aber davon aus, dass es sich um einen Vergleich mit Baseline handeln soll. Aufgrund der zweideutigen Berichterstattung ist es unklar, ob die Effekte zwischen den beiden Studiengruppen verglichen wurden [38]. Basierend auf eigenen Berechnungen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen am Ende der Therapie und am Ende der Nachbeobachtung.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.8.6 QoL

##### **Laser vs. Kein Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Akgul 2020 [14]) und MLD + Kompression (Ridner 2013 [34])*

Eine dreiarmlige Studie untersuchte gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des ULL-27 Scores. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in den beiden Studiengruppen nicht statistisch signifikant. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Effekt. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Die gleiche Studie untersuchte gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich anhand des FACT-B-Fragebogens. Für den Vergleich mit Baseline waren die Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen waren die Effekte nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten dieser Studie ist daher nicht möglich.

Eine weitere dreiarmlige Studie untersuchte den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des LYMQOL – Fragebogens. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [14]. Basierend auf eigenen Berechnungen waren die Unterschiede zwischen den Effekten in den beiden Studiengruppen nicht statistisch signifikant.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### **Laser vs. MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression (Ridner 2013 [34])*

Eine dreiarmlige Studie untersuchte gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des ULL-27 Scores. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in den beiden Studiengruppen nicht statistisch signifikant. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Die gleiche Studie untersuchte gesundheitsbezogene Lebensqualität zusätzlich anhand des FACT-B-Fragebogens. Für den Vergleich mit Baseline waren die Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen waren die Effekte nicht statistisch signifikant. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten dieser Studie ist daher nicht möglich.

#### **Laser vs. PRP (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Akgul 2020 [14])*

Eine weitere dreiarmlige Studie untersuchte den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des LYMQOL – Fragebogens. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [14]. Basierend auf eigenen Berechnungen waren die Unterschiede zwischen den Effekten in den beiden Studiengruppen nicht statistisch signifikant.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.5.8.7 Weitere patientenrelevante Endpunkte

##### **Gesundheit**

##### **Laser vs. Kein Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Akgul 2020 [14]) und MLD + Kompression (Ridner 2013 [34])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über den Endpunkt Gesamte Krankheitslast anhand des LSIDS-A Fragebogens. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Die gleiche Studie berichtete über die Anzahl der von Teilnehmerinnen und Teilnehmern berichtete Symptome. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten, aber die Studienautoren halten fest, dass sie sich nicht substantiell verändert hätten. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

##### **Laser vs. Placebo-Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression (Binde + Kleidung) + Sport + IPK Selbstmanagement (Kilmartin 2020 [38])*

Eine Studie untersuchte die Anzahl der berichteten Lymphödem Symptome anhand des BCLE-SEI-Fragebogens. Angaben für den Vergleich mit Baseline für den Zeitpunkt nach Ende der Therapie fehlten. Für den Vergleich mit Baseline am Ende der Nachbeobachtungszeit war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant war. Da die Studienautoren diese p-Werte in ihrem Fließtext je nach Endpunkt zum Teil für die Beurteilung der Effekte verglichen mit Baseline zum Teil aber auch für die Beurteilung der Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen heranziehen, ist dies nicht eindeutig. Aufgrund der Darstellung in den Tabellen gehen wir aber davon aus, dass es sich um einen Vergleich mit Baseline handeln soll. Aufgrund der zweideutigen Berichterstattung ist es unklar, ob die Effekte zwischen den beiden Studiengruppen verglichen wurden [38]. Basierend auf eigenen Berechnungen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen am Ende der Therapie und am Ende der Nachbeobachtung.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

**Laser vs. MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression (Ridner 2013 [34])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über den Endpunkt Gesamte Krankheitslast anhand des LSIDS-A Fragebogens. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Die gleiche Studie berichtete über die Anzahl der von Teilnehmerinnen und Teilnehmern berichtete Symptome. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten, aber die Studienautoren halten fest, dass sie sich nicht substantiell verändert hätten. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

**Gehdistanz****Laser vs. Kein Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Akgul 2020 [14]) und MLD + Kompression (Ridner 2013 [34])*

Eine dreiarmlige Studie untersuchte den 6 Minuten Gehtest (Gehdistanz in Metern). Verglichen mit Baseline war der Effekt verglichen mit Baseline in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant, im Sinne einer Verbesserung, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant war. Angaben für den Vergleich aller drei Studiengruppen sowie für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [14]. Basierend auf eigenen Berechnungen waren die Unterschiede zwischen den Studiengruppen nicht statistisch signifikant.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

**Laser vs. PRP (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Akgul 2020 [14])*

Eine dreiarmlige Studie untersuchte den 6 Minuten Gehtest (Gehdistanz in Metern). Verglichen mit Baseline war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant, im Sinne einer Verbesserung, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant war. Angaben für den Vergleich aller drei Studiengruppen sowie für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [14]. Basierend auf eigenen Berechnungen waren die Unterschiede zwischen den Studiengruppen nicht statistisch signifikant.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

### **Stimmung**

#### **Laser vs. Kein Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Akgul 2020 [14]) und MLD + Kompression (Ridner 2013 [34])*

Eine Studie untersuchte das psychische Leiden anhand des POMS-SF Gesamtscore sowie des CES-D Score. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten für beide Endpunkte. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich für beide Endpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich zwischen beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### **Laser vs. Placebo-Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression (Binde + Kleidung) + Sport + IPK Selbstmanagement (Kilmartin 2020 [38])*

Die gleiche Studie untersuchte auch die Stimmung (Traurigkeit) sowie Selbstwahrnehmung anhand des BLCE-SEI-Fragebogens. Angaben für den Vergleich mit Baseline für den Zeitpunkt nach Ende der Therapie fehlten für beide Endpunkte. Für den Vergleich mit Baseline am Ende der Nachbeobachtungszeit war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant war. Da die Studienautoren diese p-Werte in ihrem Fließtext je nach Endpunkt zum Teil für die Beurteilung der Effekte verglichen mit Baseline, zum Teil aber auch für die Beurteilung der Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen heranzogen, ist dies nicht eindeutig. Aufgrund der Darstellung wird davon ausgegangen, dass es sich um einen Vergleich mit Baseline handelte. Aufgrund der zweideutigen Berichterstattung ist es unklar, ob die Effekte zwischen den beiden Studiengruppen verglichen wurden [38]. Basierend auf eigenen Berechnungen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen am Ende der Therapie und am Ende der Nachbeobachtung für beide Endpunkte.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### **Laser vs. MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: Kompression (Ridner 2013 [34])*

Eine Studie untersuchte das psychische Leiden anhand des POMS-SF Gesamtscore sowie des CES-D Score. Angaben für den Vergleich mit Baseline fehlten für beide Endpunkte. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich für beide Endpunkte kein statistisch signifikanter

Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [34].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### **4.5.8.8 Unerwünschte Ereignisse**

##### **Laser vs. Placebo-Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression (Binde + Kleidung) + Sport + IPK Selbstmanagement (Kilmartin 2020 [38])*

Eine Studie berichtete über diesen Endpunkt. In der Prüfinterventionsgruppe brach eine Person die Therapie aufgrund von Hautbeschwerden am Rumpf ab und einer verließ nach Abschluss der Therapie das Land. In der Vergleichsinterventionsgruppe gab es vier Drop-outs: einer brach die Therapie aufgrund einer Operation ab und nach Abschluss der Therapie gab es einen Drop-out aufgrund einer Handgelenksfraktur und zwei Personen verpassten die Abschlusskontrolle [38]. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen fehlten.

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist daher nicht möglich.

#### **4.5.8.9 Ergänzend betrachtete Endpunkte**

##### **Laser vs. Placebo-Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression (Binde + Kleidung) + Sport + IPK Selbstmanagement (Kilmartin 2020 [38])*

Des Weiteren berichtete die Studie über den Prozentsatz der Einhaltung der KPE-Therapie. Angaben für den Vergleich mit Baseline für den Zeitpunkt nach Ende der Therapie fehlten. Für den Vergleich mit Baseline am Ende der Nachbeobachtungszeit war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verschlechterung war. Da die Studienautoren diese p-Werte in ihrem Fließtext je nach Endpunkt zum Teil für die Beurteilung der Effekte verglichen mit Baseline zum Teil aber auch für die Beurteilung der Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen heranziehen, ist dies nicht eindeutig. Aufgrund der Darstellung in den Tabellen gehen wir aber davon aus, dass es sich um einen Vergleich mit Baseline handeln soll. Aufgrund der zweideutigen Berichterstattung ist es unklar, ob die Effekte zwischen den beiden Studiengruppen verglichen wurden [38]. Basierend auf eigenen Berechnungen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen am Ende der Therapie und am Ende der Nachbeobachtung.

Der Endpunkt ist nicht direkt gesundheitsrelevant und wird daher bei der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### **4.5.9 Akupunktur**

Nur eine Studie untersuchte die Behandlung mit Akupunktur. Alle Ergebnisse aus der Studie zur Akupunktur finden sich in A3.3.9.

##### **4.5.9.1 Schwellung**

###### **Akupunktur vs. Warteliste (keine Co-Intervention, Bao 2018 [46])**

Eine Studie berichtete über diesen Endpunkt anhand der Umfangsdifferenz zwischen den Armen in cm sowie die Responderrate, definiert als die Zahl der Personen mit einer Abnahme der Armumfangsdifferenz >30%. Angaben über den Vergleich mit Baseline fehlten für beide Endpunkte. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fanden sich für beide Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede [46].

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

##### **4.5.9.2 Unerwünschte Ereignisse**

###### **Akupunktur vs. Warteliste (keine Co-Intervention, Bao 2018 [46])**

Eine Studie berichtete über die Zahl der Ereignisse bei allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern. Während die Teilnehmerinnen und Teilnehmer noch auf der Warteliste waren, wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet. Nach Abschluss der Studie wurde auch den Teilnehmerinnen und Teilnehmern auf der Warteliste eine Behandlung mit Akupunktur angeboten. Bei 77 Patientinnen und Patienten, die eine Akupunktur erhielten kam es 45-mal zu Druckstellen, je zweimal zu Hämatomen, Schmerzen und 1-mal zu einer Hautinfektion. Die Studienautoren berichten über die prozentuale Häufigkeit von Ereignissen pro Person, ohne aber anzugeben, ob Personen mehr als ein Ereignis hatten. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen fehlten [46].

Eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten ist nicht möglich.

#### **4.5.10 Thermotherapie**

Nur eine Studie untersuchte die Behandlung mit Thermotherapie. Alle Ergebnisse aus der Studie zur Thermotherapie finden sich in Tabelle 44.

##### **4.5.10.1 Unerwünschte Ereignisse**

###### **Thermotherapie vs. Kompression + Hautpflege (keine Co-Intervention, Li 2017 [37])**

Eine Studie untersuchte, ob bei Personen mit Thermotherapie verglichen mit Kompression nach einem Jahr folgende Nebenwirkungen auftraten – vergrößerte Lymphknoten jeweils in Leber, Milz, Nieren, Brust, Achsel und supraclaviculär sowie Verbrühung, lokale Infektionen, Pyrexie, Beschwerden und Schmerzen [37]. Weder für die Prüfinterventions- noch für die Vergleichsinterventionsgruppe wurden unerwünschte Ereignisse berichtet.

Eine Schadenbewertung ist anhand der berichteten Daten nicht möglich.

#### **4.5.11 PRP (Plättchenreiches Plasma)**

Nur eine Studie untersuchte die Behandlung mit PRP. Alle Ergebnisse aus der Studie zur Behandlung mit plättchenreichem Plasma finden sich in Tabelle 46.

##### **4.5.11.1 Schwellung**

###### **PRP vs. Kein PRP (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege (Akgul 2020 [14])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über die Umfangsdifferenz der unteren Extremitäten bei einer Behandlung mit plättchenreichem Plasma zusätzlich zu MLD + Kompression + Sport + Hautpflege. Verglichen mit Baseline war der Effekt in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [14]. Basierend auf eigenen Berechnungen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

##### **4.5.11.2 Spannungen**

###### **PRP vs. Kein PRP (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Hautpflege + Sport (Akgul 2020 [14])*

Eine dreiarmlige Studie berichtete über Spannungsgefühl gemessen anhand einer numerischen Bewertungsskala. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich zwischen allen drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich zwischen den beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [14]. Basierend auf eigenen Berechnungen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

##### **4.5.11.3 QoL**

###### **PRP vs. Kein PRP (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Hautpflege + Sport (Akgul 2020 [14])*

Eine dreiarmlige Studie untersuchte gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des LYMQOL-Scores. Verglichen mit Baseline waren die Effekte in beiden Studiengruppen statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung. Für den Vergleich aller drei Studiengruppen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Angaben für den Vergleich



der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [14]. Basierend auf eigenen Berechnungen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### **4.5.11.4 Weitere patientenrelevante Endpunkte**

##### ***Gehdistanz***

##### **PRP vs. Kein PRP (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)**

*Co-Intervention: MLD + Kompression + Hautpflege + Sport (Akgul 2020 [14])*

Eine Studie untersuchte anhand des 6 Minuten Gehtests die Gehdistanz in Metern. Verglichen mit Baseline war der Effekt in der Prüfinterventionsgruppe statistisch signifikant im Sinne einer Verbesserung, während der Effekt in der Vergleichsinterventionsgruppe nicht statistisch signifikant war. Angaben für den Vergleich aller drei Studiengruppen sowie für den Vergleich der beiden hier relevanten Studiengruppen fehlten [14]. Basierend auf eigenen Berechnungen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen.

Es fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### 4.6 Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Morbidität					Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte		Weitere Endpunkte	Unerwünschte Ereignisse
Schwellung	Schmerzen	Stauungsbeschwerden	Spannungen	Beweglichkeit	QoL	Soziales Funktionsniveau		
<b>MLD vs. Keine MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: Kompression + Sport + Hautpflege ([29] und [45]); Kompression + Sport + Atemübungen [39]								
↔	↔	↔	↔	↔	-	-	↔ Körperliche Funktion ↔ Gesundheit ↔ Stimmung	-
<b>MLD vs. Keine MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: Laser + Kompression [34]								
o	-	-	-	-	o	-	o Gesundheit o Stimmung	-
<b>Kompression vs. Keine Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-intervention: KT + MLD + Sport + Hautpflege [12]								
o	o	o	o	-	o	-	Alle: o	↔
<b>Kompression vs. Placebo-KT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: IPK + MLD + Hautpflege [32]; IPK + MLD [26]								
↗	-	-	-	↔	-	-	↔ Griffstärke	o

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Morbidität					Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte		Weitere Endpunkte	Unerwünschte Ereignisse
Schwellung	Schmerzen	Stauungsbeschwerden	Spannungen	Beweglichkeit	QoL	Soziales Funktionsniveau		
<b>Sport vs. Kein Sport (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: Kompression [40]								
↔ <sup>a</sup>	↔	↔	↔	-	-	-	-	-
<b>Sport vs. Kein Sport (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: IPK [43]								
↔	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Heimprogramm (LD + Hautpflege + Atemübungen + Sport, jew. Selbstanwendung) vs. Kein Heimprogramm (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: MLD + Kompression (Kleidung) + Sport + Atemübungen [44]								
↗	↗	-	-	-	-	-	↗ Körperliche Funktion	-
<b>Heimprogramm (MLD + Kompression + Atemübungen + Sport, jew. Selbstanwendung) vs. Standardtherapie (Informationsbroschüre) (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: Armschutz [36]								
↔	↗	-	-	-	-	-	-	-
<b>KT vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: Trainingsplan [27]								
↗	↗	-	-	-	↗	↔	↗ SPADI ↗ Griffstärke	o

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Morbidität					Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte		Weitere Endpunkte	Unerwünschte Ereignisse
Schwellung	Schmerzen	Stauungs- beschwerden	Spannungen	Beweglichkeit	QoL	Soziales Funktionsniveau		
<b>KT vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b> Co-Intervention: MLD + IPK [26]; MLD + IPK + Hautpflege [32]; MLD + IPK + Sport + Hautpflege [25]								
↘	-	-	↔	↘	-	-	↔ Füllegefühl ↔ Unbehagen ↘ Griffstärke	o Wunden o Jucken o gesundheitliche Beschwerden
<b>KT vs. Kompression (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b> Co-Intervention: MLD + Sport + Hautpflege [12]								
o	o	o	o	-	o	-	Alle: o	↔ Juckreiz ↔ Wundbildung
<b>KT vs. Kompression (Binde) (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b> Co-Intervention: Kompression (Kleidung) + MLD + Sport + Hautpflege [35]								
↔	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>KT vs. Placebo-KT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b> Co-Intervention: IPK + MLD + Hautpflege [32]; IPK + MLD [26]								
↔	-	-	-	↔	-	-	↔ Griffstärke	o
<b>KT vs. Kein KT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b> Co-Intervention: Kompression + MLD + Sport + Hautpflege [12]								
o	o	o	o	-	o	-	Alle: o	↔ Juckreiz ↔ Wundbildung

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Morbidität					Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte		Weitere Endpunkte	Unerwünschte Ereignisse
Schwellung	Schmerzen	Stauungsbeschwerden	Spannungen	Beweglichkeit	QoL	Soziales Funktionsniveau		
<b>IPK vs. Keine IPK (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege [41]; MLD + Kompression [30]								
↔	-	-	-	0	↔	-	-	0
<b>IPK vs. MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: 30 Min MLD (in Vergleichsintervention insgesamt 60 Min MLD) + Kompression + Sport + Hautpflege [31]								
↗	-	-	-	-	-	-	↔	-
<b>IPK vs. MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: Kompression + Sport [33]								
↔	↔	↔	↔	↔	-	-	-	-
<b>VLNT vs. Kein VLNT (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: MLD + Kompression [42]								
↗	↗	↗	-	-	-	-	↗ Körperliche Funktion	↗

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Morbidität					Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte		Weitere Endpunkte	Unerwünschte Ereignisse
Schwellung	Schmerzen	Stauungsbeschwerden	Spannungen	Beweglichkeit	QoL	Soziales Funktionsniveau		
<b>Laser vs. Kein Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege [14]; MLD + Kompression [34]								
↔	-	-	↔	-	↔	-	↔ Gehdistanz o Gesundheit o Stimmung	-
<b>Laser vs. Placebo-Laser (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: MLD + Kompression (Binde + Kleidung) + Sport + IPK Selbstmanagement [38]								
↔	↔	↔	-	↔	-	-	↔ Gesundheit ↔ Stimmung	o
<b>Laser vs. MLD (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: Kompression [34]								
o	-	-	-	-	o	-	o Gesundheit o Stimmung	-
<b>Laser vs. PRP (+ Co-intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: MLD + Kompression + Sport + Hautpflege [14]								
↔	-	-	↔	-	↔	-	↔ Gehdistanz	-
<b>Akupunktur vs. Warteliste (keine Co-Intervention, [46])</b>								
↔	-	-	-	-	-	-	-	o

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte (Fortsetzung)

Morbidität					Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte		Weitere Endpunkte	Unerwünschte Ereignisse
Schwellung	Schmerzen	Stauungsbeschwerden	Spannungen	Beweglichkeit	QoL	Soziales Funktionsniveau		
<b>Thermotherapie vs. Kompression + Hautpflege (keine Co-Intervention, [37])</b>								
-	-	-	-	-	-	-	-	o
<b>PRP vs. Kein PRP (+ Co-Intervention in beiden Studiengruppen)</b>								
Co-Intervention: MLD + Kompression + Hautpflege + Sport [14]								
↔	-	-	↔	-	↔	-	↔ Gehdistanz	-
<p>↗: Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden  ↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen (höheren) Schaden  ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis  o: Berichtete Daten sind nicht für Nutzenbewertung verwertbar  -: keine Daten berichtet  a: statistisch signifikante Effekte für Sport mit hoher Belastung, aber nicht für Sport mit geringer Belastung  IPK: Intermittierende pneumatische Kompression; KT: Kinesiotape; MLD: Manuelle Lymphdrainage; PRP: Plättchenreiches Plasma; QoL: Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); SPADI: Shoulder Pain and Disability Index; VLNT: Vaskularisierter Lymphknotentransfer; vs.: versus</p>								

#### 4.7 Diskussion der klinischen Relevanz

Die Bewertung des Nutzens sollte idealerweise nicht nur anhand der statistischen Signifikanz der Effekte bewertet werden, sondern auch anhand der klinischen Relevanz der Effekte. Ein 2018 publizierter systematischer Review untersuchte, was klinisch relevante Werte (minimal clinically important differences, MCIDs) beim Management des Lymphödems sind [47]. Der Review unterschied je nach Therapiephase drei unterschiedliche Messzeitpunkte: 1. Die unmittelbare Veränderung nach einer einzelnen Intervention, 2. Die Veränderungen nach intensiver Therapie und 3. Die Veränderungen während der Erhaltungstherapiephase.

In diesem Bericht findet sich nur eine dreiarmlige Studie, welche unmittelbare Veränderungen direkt nach einer einzelnen Therapie berichtet, d. h. Sport mit hoher bzw. niedriger Belastung jeweils + Kompression vs. Kompression [40]. Die Unterschiede zwischen den Studiengruppen waren hier aber für alle Endpunkte außer Schwellung nicht statistisch signifikant [40]. Nur für den Endpunkt Schwellung fanden sich statistisch signifikante Unterschiede für den Vergleich Sport (hohe Belastung) vs. Kompression. Alle anderen eingeschlossenen Studien berichteten über die Effekte während oder nach dem Ende einer intensiven Therapie, da die Untersuchung der Veränderungen während oder nach einer Erhaltungstherapie nicht Gegenstand dieses Berichts war.

##### Schwellung

Der systematische Review zu MCIDs identifizierte drei Studien, welche über klinisch relevante Effekte für den Endpunkt Volumen berichteten [47]. Eine der Studien wählte arbiträr eine 50 %-ige Lymphödemvolumenreduktion als klinisch relevanten Effekt [48]. Die Studie beschrieb, dass der Prozentsatz der Personen, die eine 50 %-ige Volumenreduktion des Lymphödems erreichten, sich je nach Baselinevolumen unterschied. Sie hatten je nach Baselinevolumen drei Studiengruppen gebildet: Personen mit einem Baselinevolumen des Lymphödems von  $\leq 250$  ml, Personen mit einem Baselinevolumen des Lymphödems von  $> 250$ - $500$  ml und drittens Personen mit einem Baselinevolumen des Lymphödems von  $> 500$  ml [48]. Das bedeutet, dass in der Studiengruppe der Personen mit dem kleinsten Baselinevolumen für eine 50 %-Volumenveränderung höchstens 125 ml erreicht werden mussten. In der Studiengruppe mit dem höchsten Baselinevolumen musste entsprechend das Volumen um mehr als 250 ml reduziert werden, um eine 50 %-ige Reduktion verglichen mit Baseline zu erreichen.

Eine zweite Studie wählte eine Volumenreduktion des Arms von mindestens 200 ml als klinisch relevant, eine Begründung für die Wahl dieses Cut-off fehlt allerdings [49]. Die 3. Studie wurde auch in diesem systematischen Review eingeschlossen und berichtet über klinisch relevante Veränderungen verglichen mit Baseline ohne ihre Kriterien für diese Entscheidung zu beschreiben [34].



Für die Phase der Erhaltungstherapie berichtet der systematische Review aber auch über niedrigere Veränderungen, die herangezogen wurden. So wurde die „Stabilität“ des Lymphödems in zwei Studien für die obere Extremität mit Zunahmen von weniger als 10 % in drei bzw. sechs Monaten und in einer dritten Studie für die untere Extremität von weniger als 15 % in drei Monaten definiert. Fünf Studien definierten eine Zunahme des relativen Volumens der Extremitäten von  $\geq 5$  % während der Intervention als Verschlechterung und für je eine Studie lag der Cut-off bei 3 % bzw. bei 20 % [47]. Eine der in diesen Bericht eingeschlossenen Studien zu Heimprogrammen nutzte auch einen MCID von 5 % für die Interpretation der Daten [36].

Insbesondere niedrige Cut-offs für MCIDs müssen in Relation zu den minimal messbaren Unterschieden (minimal detectable change, MDC) gesetzt werden. Therapieeffekte, die unterhalb des MDCs liegen würden entsprechend innerhalb des Bereichs eines Messfehlers fallen und man kann nicht davon ausgehen, dass diese Veränderung einem echten Therapieeffekt entspricht.

Die Messfehler werden je nach genutzter Messmethode – insbesondere bei subjektiven Messmethoden – und Erfahrung des Untersuchers unterschiedlich ausfallen [47]. Der systematische Review zu MCIDs untersuchte auch die Verlässlichkeit der Volumenmessungen und die vorgeschlagenen Cut-offs unterschieden sich auch hier deutlich. So reichen z. B. die geschätzten MDCs für das Volumen des gesamten Arms basierend auf 3 Studien von 55 ml bis 218,4 ml [47]. Da jede der Studien andere Messmethoden benutzte, ist nicht klar, wie repräsentativ diese Schätzungen für die einzelnen Messmethoden sind. Basierend auf einer Studie wird die Variabilität der Volumenmessungen (Volumenschätzung basierend auf Umfangsmessungen und truncated cone Methode) an der unteren Extremität für wiederholte Messungen durch einen einzelnen Untersucher auf 270 ml und zwischen verschiedenen Untersuchern auf 1000 ml geschätzt [47].

#### *Diverse KPE-Komponenten*

Eine Studie untersuchte den zusätzlichen Nutzen eines Heimprogramms mit selbstangewendeter Lymphdrainage, Atemübungen und Krankengymnastik im Anschluss an eine konventionelle Therapie [44]. Basierend auf eigenen Berechnungen fand sich eine Differenz des gesamten Armvolumens von  $-187,7 \text{ cm}^3$  (95 %-KI:  $-294,05$ ;  $-81,35$ ) zwischen den beiden Studiengruppen [44]. Geht man von MCIDs zwischen 125 ml bis 250 ml aus, wären diese alle im Konfidenzintervall mit enthalten, so dass in allen Szenarien davon auszugehen ist, dass ein Teil der behandelten Personen einen klinisch relevanten Nutzen aufgrund der Therapie hatten.

*Kinesiotape vs. Kompression*

Für den Vergleich von KT versus Kompression *inklusive der Co-Intervention eines Trainingsplans* berichtete eine Studie über statistisch signifikante Unterschiede in der Summe der Armumfänge zwischen den beiden Studiengruppen [27]. Aufgrund eigener Berechnungen betrug der Unterschied -9.9 cm (95 %-KI: 16,29; -3,51). Der identifizierte systematische Review berichtete nicht über MCIDs für den Endpunkt für eine Intensivtherapiephase, aber die Autoren identifizierten eine Studie zu MCIDs während der Erhaltungstherapiephase, die von einem MCID einer 25 %-igen Reduktion der Summe der Armumfänge ausging [47]. Allerdings wurde hier an 7 Stellen der Umfang gemessen statt an 8 wie in der Studie von Tantawy [27,47].

Für den Vergleich von KT versus Kompression *inklusive der Co-Intervention MLD + IPK und ggf. weiterer Co-interventionen* zeigten zwei der drei Studien statistisch signifikante Effekte im Sinne einer besseren Reduktion der Schwellung nach Kompression [25,26,32]. In einer Studie wurden statistisch signifikante Effekte für die Prozentvolumenreduktion der betroffenen oberen Extremität von 45,02 % für den Arm mit Kompressionstherapie verglichen mit Kinesiotape (22,45 %) berichtet [26]. Angaben zu den Konfidenzintervallen fehlten, so dass man nicht beurteilen kann, ob es einen angenommen klinisch relevanten Effekt von 50 % Reduktion mit einschließt. Ähnliches gilt für eine 2. eingeschlossene Studie, bei der für den Kompressionsarm eine prozentuale Ödemreduktion von 53,21 % und für den KT-Arm von 24,45 % berichtet wurde [32]. Die Differenz zwischen den Mittelwerten hätte über der MCID gelegen. Der Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen wurde allerdings mittels einer Varianzanalyse berechnet [32], so dass hier weder Mittelwerte noch Konfidenzintervalle vorliegen und parametrische Tests eventuell nicht angemessen waren. Entsprechend lässt sich auch hier die klinische Relevanz der Unterschiede nicht beurteilen. In der 3. Studie waren die Effekte – wenn auch besser im Arm mit Kompression – nicht statistisch signifikant unterschiedlich [25].

*Kompression vs. Placebo-KT [26,32]*

Die obigen Studien, die KT mit Kompression für die prozentuale Ödemreduktion mittels Varianzanalyse berichten, berichteten auch über den Vergleich Kompression vs. Placebo-KT. Hier fand sich für die Prüfinterventionsgruppe ein Mittelwert von 53,21 % bzw. 45,02 % und für die Placebo-KT ein Mittelwert von 24,78 % bzw. 24,04 %. Auch hier gelten die gleichen Überlegungen bzgl. der mangelnden Interpretierbarkeit der klinischen Relevanz der Effekte.

*IPK vs. MLD [31]*

Eine Studie verglich IPK mit MLD für 30 Minuten und jeweils MLD für 30 Minuten, Kompression, Sport und Hautpflege als Co-Interventionen. Verglichen mit Baseline findet sich eine Volumenreduktion von 7,93 % für die IPK und von 3,06 % für die MLD. Die Differenz zwischen den beiden Studiengruppen betrug 4,87 %. Auch hier fehlen jeweils Angaben zu den

Konfidenzintervallen, verglichen mit der oben genannten klinisch relevanten Reduktion von 50 % ist dieser Werte aber deutlich kleiner, so dass bei diesem Cut-off ein klinisch relevanter Effekt unwahrscheinlich wäre.

#### *Chirurgie – Vaskularisierter Lymphknotentransfer (VLNT) [42]*

In der eingeschlossenen Studie zum vaskularisierten Lymphknotentransfer wird in der Prüfinterventionsgruppe über die Reduktionen des prozentualen Lymphödemvolumens berichtet, verglichen mit Baseline betrug der Unterschied 20,88 % bzw. 6,77 %. Der Unterschied zwischen den Studiengruppen betrug 14,11 %. Angaben zur Streuung werden nicht berichtet, so dass eine Beurteilung, ob das Konfidenzintervall die MCID mit einschließt, nicht möglich ist.

#### **Weitere patientenrelevante Endpunkte**

Sowohl die Studie zum VLNT [42], zum Heimprogramm [44] als auch die Studie zu diversen KPE-Komponenten [36] untersuchten den Schmerz anhand von VAS bzw. NRS-Skalen von 0 bis 10, während eine Studie zu Kinesiotape Schmerzen anhand der Skala des EORTC QLQ-C30 Fragebogens untersuchte [27]. Der systematischer Review zu MCIDs fand aber keine Studien, die VAS-Scores oder NRS bzw. den EORTC QLQ-C30 Fragebogen als Instrumente zur Messung der Stärke der Schmerzen untersuchten [47]. Auch für die Endpunkte Stauungsbeschwerden (Skala von 0 bis 10) [42], Beweglichkeit (Prozent Beweglichkeit, Messung mit Goniometer) [26], Griffstärke (Newton [26] bzw. kg [27]), SPADI-Fragebogen zu Schmerzen und Einschränkungen der Schulter [27], DASH-Fragebogen zu Einschränkungen von Arm, Schulter und Hand [44], Funktion der Extremität (VAS) [42] und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30 des EORTC Fragebogens) [27] wird in dem systematischen Review nicht über MCIDs berichtet.

Der systematische Review berichtete über MCIDs für Infektionsraten, fand aber keine Studien, die MCIDs für die intensive Therapiephase definierten. Für die Phase der Erhaltungstherapie wurde in 2 Studien eine Infektionsrate von höchstens einer bzw. keiner Infektion in den letzten 3 Monaten als Kriterium für die Stabilität des Lymphödems genommen, während eine Studie eine Jahresinzidenz für Hospitalisationen aufgrund von Zellulitis von < 29 % pro Jahr anstrebte [47]. Für die Studie zu VLNT wurde der Mittelwert der infektiösen Episoden pro Jahr und Person berechnet und reduzierte sich für die Prüfinterventionsgruppe um 1,66 verglichen mit dem Jahr vor der Therapie ( $p < 0,001$ ) und für die Vergleichsinterventionsgruppe um 0,44 ( $p = 0,016$ ) [42]. Für den Vergleich der beiden Studiengruppen fand sich aufgrund einer eigenen Berechnung eine Differenz von -0,883 für die Inzidenzraten am Studienende. Konfidenzintervalle wurden nicht berichtet [42], so dass die Relation mit den vorgeschlagenen MCIDs nicht beurteilt werden kann.

## 5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

### 5.1 Interventionskosten

Bei der Behandlung des Lymphödems ist es essenziell, die individuellen Umstände der Betroffenen miteinzubeziehen. Somit kann es bei den nachfolgenden aufgelisteten Interventionskosten zu Abweichungen oder zusätzlichen, nicht aufgelisteten Kosten im Vergleich zum klinischen Alltag kommen. Darüber hinaus wird angenommen, dass unabhängig von der Therapieform bereits ein Lymphödem diagnostiziert wurde. Das heißt, dass Kosten für sämtliche prätherapeutischen diagnostischen Maßnahmen zur Feststellung eines Lymphödems nicht berücksichtigt werden. Die Behandlung eines Lymphödems zieht sich in der Regel über einen langen Zeitraum hin (oft lebenslang).

Eine exemplarische Darstellung der Interventionskosten des Lymphödemmanagements für den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt A4.1.

Zur Bestimmung der Kosten einer hypothetischen Ödembehandlung wurde von einem Lymphödem einer oberen Extremität, wie es z. B. nach einer Brustkrebstherapie vorkommen kann, ausgegangen. Die folgende Illustration typischer Kosten möglicher Behandlungsabläufe erfolgt rein deskriptiv. Die hier angegebenen Kosten beziehen sich immer auf die Erstattungen aus Sicht der Leistungserbringer.

Grundsätzlich sind alle Kosten erstattungsfähig, allerdings gibt es bei Heil- Hilfs-, Arznei- und Verbandsmitteln im ambulanten Bereich diverse Zuzahlungsregelungen in Bezug auf die Gesamthöhe (meist 10 % der Kosten) und der ärztlichen Verordnung (oftmals 10 Euro je Verordnung), die wiederum diversen Deckelungen unterliegen (bspw. maximal 10 Euro je Verordnung). Zudem besteht für chronisch Kranke die Möglichkeit, sich von Zuzahlungen befreien zu lassen. Die Behandlungsabläufe sind der relevanten Leitlinie "Diagnostik und Therapie der Lymphödeme" entnommen [50]. Die Kosten entnehmen sich den jeweils relevanten Preislisten.

Zur Behandlung des Ödems wird dieses zunächst in einer intensiven ambulanten oder stationären Entstauungstherapie mit täglicher manueller Lymphdrainage und anschließender Kompressionsbandagierung (da noch keine stabile Situation vorliegt, die das Anpassen eines maßgeschneiderten Kompressionsstrumpfs erlauben würde) so weit wie noch möglich zurückgeführt. Die Kosten für diese einmonatige Behandlung belaufen sich auf 1.532,72 € (siehe auch Tabelle 47 und Tabelle 49).

Nach dieser initialen Phase beginnt eine Erhaltungstherapie mit weniger häufigen (angenommener Fall: 3x / Woche) manuellen Lymphdrainagen und dem Tragen eines geeigneten Kompressionsarmstrumpfes angenommen. Die Kosten hierfür belaufen sich auf 6158,52 € für 11 Monate (siehe für Details zu allen Angaben in diesem Absatz A4.1.1).

Ergänzend sehen die geltende Gesetzeslage und die aktuelle Fachliteratur auch vor, dass der Patientin oder dem Patienten zuhause ein Apparat zur intermittierenden pneumatischen Kompression zur unterstützenden Therapie zur Verfügung gestellt werden kann. Die Miete für dieses Gerät beläuft sich auf rund 1595 € für 11 Monate, die Gesamtjahreskosten der Behandlung dann auf 8359,56 € (ebenfalls A4.1.1).

Insgesamt belaufen sich die Gesamtkosten pro Patientin / Patient und Jahr für die KPE (einmonatige Entstauungsphase mit einer anschließenden Erhaltungsphase über ca. 11 Monate) auf 7691,24 € bzw. auf 9286,24 €, wenn zusätzlich ein Gerät für die IPK angemietet wird. Nicht eingeschlossen sind die Kosten für die weiteren Komponenten der KPE (entstauungsfördernder Sport / Bewegungstherapie, Hautpflegeprodukte, Aufklärung und Schulung zur individuellen Selbsttherapie), da die Inanspruchnahme der Leistungen patientenindividuell sehr unterschiedlich ist. Die Kosten für diese Komponenten müssen häufig von den Patientinnen und Patienten selber getragen werden.

Unbekannt ist die Häufigkeit von Wiederverschlechterungen z. B. durch noncompliance bei der Erhaltungstherapie, aber auch durch Infektionen nach Hautverletzungen, die nicht ganz zu vermeiden sind und jeweils zur Ödemprogression führen. Hiernach ist jeweils eine erneute Entstauungsphase erforderlich.

Eine operative Therapie sollte laut Leitlinien in Betracht gezogen werden, wenn eine Person trotz leitliniengerechter konservativer Therapie und Therapieadhärenz einen Leidensdruck oder eine Zunahme von sekundären Gewebeveränderungen aufweist. Die chirurgische Therapie versucht, den gestörten Lymphabfluss dauerhaft wiederherzustellen und damit die Notwendigkeit einer Entstauungstherapie zumindest zu reduzieren. Abgerechnet wird die Maßnahme für das Lymphödem nach (partieller) Mastektomie (mit Lymphadenektomie, Stadium II) über die DRG J22Z. Die Erstattung hierfür beträgt 3128,71 €. Anschließend können weitere Kosten aufgrund der post-operativen Rehabilitation sowie je nach Therapieerfolg weiterhin benötigter Behandlungen des Lymphödems entstehen.

## **5.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen**

### **5.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Insgesamt wurden durch die Informationsbeschaffung 224 potentiell relevante Studien identifiziert. Davon wurden zwei RCTs, die auch in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden als relevant eingestuft und für eine Bewertung eingeschlossen [35,42]. Bei beiden Studien handelt es sich um vergleichende Kosten-Kosten-Studien. Die Sichtung von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten ergab keine weiteren Treffer.

### 5.2.2 Charakteristika und Ergebnisse der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Für die gesundheitsökonomische Evaluation konnten nur zwei Kosten-Kosten-Studien identifiziert werden [35,42].

In Tabelle 51 (Abschnitt A4.2.2) werden die Studiencharakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studie dargestellt. Beide Studien untersuchten relativ kleine Patientenkohorten (N=36 [42] und N=10 [35] Patientinnen und Patienten) und bezogen sich auf Gesundheitssysteme europäischer Länder (Dänemark und Griechenland) [35]. Die beiden Studien sind relativ rezent (aus dem Jahr 2016) und evaluierten Patientinnen und Patienten, die an einem Lymphödem als Folge von Brustkrebstherapie litten. In einer Studie wurde der chirurgische Lymphknotentransfer mit anschließender MLD und Kompression mit der alleinigen MLD und Kompression verglichen [42]. Die zweite Studie verglich Kinesiotape und Kompression mit Bandagen – jeweils mit Kompression (Kleidung), MLD, Sport und Hautpflege in beiden Studiengruppen [35].

Dionyssiou et al. [42] berichten für 36 Brustkrebspatientinnen in Griechenland die Kosten des Lymphknotentransfers mit postoperativer MLD und Kompression für 6 Monate (6.944 €) und vergleichen diese Kosten mit den Kosten der MLD und Kompression über den gesamten Lebenszyklus (34,9 Jahre, 28.115 €). Für eine Äquivalenz bezüglich des Nutzens dieser Behandlungsalternativen wird in der Studie kein Nachweis erbracht weswegen die Kosten für unterschiedliche Zeithorizonte (6 Monate vs. den gesamten Lebenszyklus) als nicht vergleichbar anzusehen sind.

Melgaard et al. [35] berichten für 10 Brustkrebspatientinnen in Dänemark über die Behandlungsalternativen Kompression mit Bandage + Co-Interventionen (5 Tage die Woche für 4 Wochen, 1.122 €) und Kinesiotape + Co-Interventionen (2 Mal die Woche für 4 Wochen, 458 €). Auch hier wird für eine Äquivalenz der Behandlungsalternativen in der Studie kein ausreichender Nachweis erbracht. Beide Studien beinhalten Material- und Personalkosten aus Perspektive des jeweiligen Gesundheitssystems. Die hier dargestellten Kostenwerte wurden mittels des Harmonisierten Verbraucherpreisindex (HVPI) des Statistischen Bundesamts auf das Jahr 2020 inflationiert.

## **6 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

### **6.1 Ergebnisse zu ethischen Aspekten**

Ethische Aspekte in Bezug auf die Anwendung therapeutischer Verfahren wie der hier untersuchten nicht-medikamentösen Verfahren zur Behandlung des Lymphödems umfassen unter anderem Fragen nach dem medizinischen Risiko-Nutzen-Profil, Belastungen und Vorteilen einer Behandlung aus Patientensicht, wie z. B. Durchführbarkeit im Alltag, Auswirkungen auf die Selbstbestimmungsfähigkeit von Patientinnen und Patienten und Fragen der Benachteiligung oder Bevorzugung bestimmter Patientengruppen, der gerechten Zugangsmöglichkeiten zur Therapie und der Kosten der Therapie für die Versichertengemeinschaft. Insofern lassen sich viele der Fragestellungen und Untersuchungen des HTA-Berichts, wie zum Beispiel die Kernfrage nach der Wirksamkeit der nicht-medikamentösen Therapien, auch als ethische Fragen verstehen. Der Fokus in diesem explizit „Ethische Aspekte“ betitelten Bereich soll auf solchen Themen liegen, die in der Literatur explizit als „ethische“ Aspekte der Lymphödemtherapie benannt und behandelt worden sind oder die auf Problemstellungen eingehen, die in den anderen Bereichen dieses Berichts nur schwer angemessen zu integrieren sind.

Einschlusskriterien bei der Recherche waren: Publikationsdatum Jahr 2000 oder jünger, betrachtete Patientengruppen schließen Personen mit Lymphödem nach Brustkrebs ein, geographischer Fokus der Studie Europa oder USA. Die so identifizierten etwa 60 Treffer wurden auf relevante ethische Aspekte und Themen im oben beschriebenen Sinn durchgesehen. Die sich daraus ergebende Liste relevanter Publikationen findet sich in Abschnitt A9.3.1. Es wurden vier Publikationen eingeschlossen. Die anhand dieser Literatur gewonnenen Informationen wurden mit Hilfe des Hofmannschen Fragenkatalogs systematisiert [51]. Fünf relevante ethische Aspekte lassen sich benennen.

#### **1. Relevanz und Schwierigkeit der Erfassung krankheitsbedingter psychischer und sozialer Belastungen**

In der Literatur wird hervorgehoben, dass Lymphödeme nicht nur körperliche Beeinträchtigungen mit sich bringen, sondern auch psychisch und sozial belastend sind [52]. Diese psychosozialen Folgen seien gravierend und könnten darüber hinaus von existierenden Kategorienrastern quantitativer Studien möglicherweise nur unzureichend abgebildet werden, geben Fu und Kang zu bedenken [52]. Die Gesprächsprotokolle mit den Betroffenen bestätigen, dass die Erkrankung zu erheblichen Schmerzen und Mobilitätseinschränkungen führt, ein Beruf nicht mehr in Vollzeit ausgeübt werden kann, die Bewältigung des Alltags erschwert ist und es zu Situationen kommt, die als peinlich wahrgenommen werden.

## **2. Nicht-adäquate Versorgung bestimmter Gruppen von Patientinnen und Patienten**

Es ist zu vermuten, dass Betroffene, deren Lymphödem nicht auf eine Krebserkrankung und -behandlung zurückgeht, schlechter versorgt werden als andere, weil sie nicht von etablierten Nachsorgeprogrammen profitieren. Publiizierte Hinweise darauf finden sich für Großbritannien [53]. Nach Einschätzung des wissenschaftlichen Beraters des Berichts lässt sich der Befund auf die Situation in Deutschland übertragen.

Angesichts der zurückhaltenden Praxis der Kostenträger bei der Genehmigung von stationären Reha-Aufenthalten werden außerdem möglicherweise nicht alle Betroffenen angemessen versorgt, wenn die Phase ihrer Erkrankung und Behandlung eine stationäre Therapie erfordert. Dies betrifft vermutlich besonders Patientinnen und Patienten, denen Ressourcen fehlen, um gegen Ablehnungsbescheide Widerspruch einzulegen. Herausforderungen dieser Art schildert der „Verein zur Förderung der Lymphoedemtherapie“ anhand einzelner Fälle [54]. Auch die Protokolle der Gespräche mit Betroffenen schildern entsprechende Erfahrungen.

Dieser ethische Aspekt ist gleichzeitig von sozialer Relevanz. Er wird aufgenommen und weiter ausgeführt im Abschnitt 6.2 „Soziokulturelle Aspekte der Interventionsimplementierung und Nutzungsorganisation“.

Die nicht-adäquate Versorgung bestimmter Gruppen von Betroffenen kann unter anderem daraus resultieren, dass die Krankheitsdefinition unklar und die Diagnostik unzureichend ist. Dieser Punkt wird unter sozialen Aspekten im Abschnitt 6.2 thematisiert.

## **3. Selbststigmatisierung und Rückzug aus sozialen Aktivitäten**

Die Erkrankung kann dazu führen, dass Betroffene sich aus sozialen Situationen und Relationen zurückziehen. Dies lässt sich als eine Art der Selbststigmatisierung beschreiben: Betroffene denken, dass man auf sie ablehnend reagieren müsse oder werde, und ziehen sich deshalb aus sozialen Aktivitäten zurück. Dies könnte gesundheitliche Folgewirkungen wie z. B. Depressivität haben [55].

## **4. Alltagsbeeinträchtigung durch physikalische Therapien und operative Verfahren als potentielle Alternative**

Die physikalischen Therapieverfahren müssen regelmäßig und lebenslang angewendet werden. Sie gehen mit Belastungen im Alltag und psychosozialen Belastungen einher. Vor diesem Hintergrund könnten operative Verfahren, bei denen solche Belastungen möglicherweise eine geringere Rolle spielen, eine aus Patientensicht attraktive Alternative darstellen. Dionyssiou 2016 [42] stellen dar, dass ein langfristiger Vorteil des mikrochirurgischen Verfahrens die permanente Reduktion des Volumens der Extremität beinhaltet. Ihre Studie sieht keine weitere Therapie bis zum Follow-Up nach 12 Monaten vor,



was zeigt, dass sie eine kurative Therapie angestrebt haben. Der Vorteil, es nur mit einem einmaligen Eingriff zu tun zu haben, könnte aus Sicht von Patientinnen und Patienten auch dann dazu führen, dass operative Verfahren bevorzugt werden, wenn die Bewertung des unmittelbar körperlichen Nutzens und Schadens der operativen Verfahren oder quantitative QoL-Parameter keine Vorteile gegenüber den physikalischen Verfahren zeigen. Die Patientenorganisation „Verein zur Förderung der Lymphoedemtherapie e.V.“ stellt operative Verfahren entsprechend mit positivem Interesse vor [54].

Auf die Fragestellung, welche Akzeptanz Betroffene unterschiedlichen Formen der Therapie entgegenbringen, wird im Abschnitt 6.2 weiter eingegangen.

## **5. Unterversorgung durch budgetrechtliche Vorgaben**

Die budgetrechtlichen Regelungen, denen Leistungserbringer wie Ärztinnen und Ärzte, Reha-Kliniken und Physiotherapeutinnen und -therapeuten unterliegen, können dazu führen, dass physikalische Therapien nicht im erforderlichen Umfang oder nicht im erforderlichen Setting (stationär statt ambulant) durchgeführt werden. Auch wenn die Regelungen eigentlich eine gute Versorgung ermöglichen, kann es zur Unterversorgung kommen, wenn z. B. Ärztinnen und Ärzte diese Regelungen nicht im Detail kennen [54]. Der „Verein zur Förderung der Lymphoedemtherapie“ schildert auf seiner Internetseite im Detail, welchen ökonomischen Schwierigkeiten Ärztinnen und Ärzte ausgesetzt sein können, wenn sie Lymphödem-Therapien verschreiben [54].

## **6.2 Ergebnisse zu sozialen Aspekten**

Die Informationsaufbereitung orientiert sich an dem von Mozygemba 2016 [23] vorgeschlagenen, umfassenden konzeptionellen Rahmen und beruht auf 22 eingeschlossenen Publikationen. Neben den bereits skizzierten ethischen Aspekten wie dem medizinischen Risiko-Nutzen-Profil und Belastungen bzw. Vorteilen der Interventionen aus Patientensicht, fokussiert dieses Teilkapitel 3 soziale Aspekte nicht medikamentöser Interventionen zur Behandlung von Lymphödemen: (1) Soziales Konstrukt und Verständnis von Lymphödemen, (2) patientenseitiges Verständnis der Interventionen und deren Nutzung (3) internationale, soziokulturelle Aspekte der Interventionsimplementierung und Nutzungsorganisation. Mit 22 Publikationen ist die Publikationslage zu sozialen Aspekten, mit Blick auf die im Folgenden identifizierten Forschungs- und Versorgungsdesiderate, durchaus aussagekräftig.

### **Soziales Konstrukt und Verständnis von Lymphödemen**

Trotz Nachweisen, dass Lymphödeme neben körperlichen Einschränkungen auch psychische und soziale Belastung mit sich bringen (z. B. [56-59]) besteht bis heute ein Mangel an globalem Bewusstsein für die Anzahl von an Lymphödemen erkrankten Personen, die Auswirkungen der Erkrankung (z. B. versteckte Mortalität) und das Wissen um effektive Behandlungsmöglichkeiten [60]. Wenngleich Diagnostik und Therapie von Lymphödemen in

nationalen und internationalen Leitlinien definiert werden (in Deutschland z. B. AWMF), identifiziert eine aktuelle, internationale Analyse das Finden einer klaren, internationalen Definition von Lymphödem als nach wie vor zentrales Problem [60,61]. Insgesamt führen die international unklare Definition von Lymphödem und die damit einhergehende Unklarheit bei der Diagnose, international zu einem Mangel an Investitionen in Behandlung und Erforschung der Ursachen und der Behandlung von Lymphödem und damit zu einem niedrigen kulturellen, wissenschaftlichen, ökonomischen und sozialen Kapital [61].

### **Verständnis der Interventionen und deren Nutzung**

Darüber hinaus scheint auch das Wissen und das Verständnis von Patientinnen und Patienten mit Blick auf Lymphödem und deren Behandlung aktuell eingeschränkt zu sein: Mehrere identifizierte Studien zeigen, dass Patientinnen und Patienten wenig über Lymphödem wissen, bevor sie selbst daran erkranken – und selbst erkrankte Patientinnen und Patienten teils mangelhafte Kenntnisse über Lymphödem-Risiken, die Arten von (brustkrebsbezogenen) Lymphödem, Behandlungsansätzen und -methoden sowie über selbst verabreichte Therapien haben [62-67]. Da die rechtzeitige Diagnose von Lymphödem und die Aufklärung über Behandlungsmöglichkeiten elementare Schritte sind, um die physischen und emotionalen Dimensionen der Erkrankung anzuerkennen und die Behandlung zu verbessern [62,68], gilt es Wissen über Lymphödem und deren Behandlung zu fördern. Die Studien der Nutzenbewertung liefern einzelne Hinweise auf die Akzeptanz der verschiedenen Interventionen bei der Zielgruppe, wobei diese ggf. von persönlichen Erfahrungen der Patientinnen und Patienten abhängen: So waren die Akzeptanz von pneumatischen Kompressionsgeräten sowie die von physikalischer Therapie mit und ohne manuelle Lymphdrainage gut [41,45]. Die Akzeptanz von Kinesiotape überstieg die von Bandagen [25].

### **Soziokulturelle Aspekte der Interventionsimplementierung und Nutzungsorganisation**

Vielfach wurde das Lymphödem-Management mit Krebstherapie verknüpft, erst in den letzten Jahren wurden auch andere Ursachen verstärkt in den Fokus genommen [60]. Auch die im Rahmen dieser Recherche identifizierten Publikationen fokussieren in erster Linie brustkrebsbezogene Lymphödem und entstammen primär dem angloamerikanischen Raum. Diagnose und Therapie scheinen aktuell beeinflusst durch die soziokulturelle Verortung und die damit verbundenen Diagnose- und Behandlungsoptionen: So berichten z. B. Moffatt et al. [60], dass in jenen Ländern, in denen Lymphödem primär als tropische Filariasis-verursachte Erkrankung anerkannt sind, es die Tendenz gibt, dass alle erkrankten Personen unter filariasis-verursachtem Lymphödem eingestuft und entsprechend behandelt werden. Filariasis ist eine seltene Ursache des Lymphödems und ist daher auch nicht Gegenstand dieses Berichts (siehe Abschnitt 3.1). Umgekehrt würden in einigen anderen Ländern die Kosten für Lymphödembehandlungen nur übernommen, wenn gleichzeitig eine Krebsbehandlung vorliegt oder es sich um eine durch klinische Untersuchung bestätigte Primärform handelt [60].

Auch in Bezug auf die Entscheidungsfindung zwischen Patientinnen und Patienten und Behandelnden zeigt sich das bereits skizzierte mangelnde Bewusstsein zu Lymphödem und deren Behandlung – sowohl auf Seite der Patientinnen und Patienten als auch auf Seite der Behandelnden: Erste Schwellungen werden demnach sowohl von Patientinnen und Patienten als auch Fachleuten häufig so lange ignoriert, bis es zu Komplikationen kommt [60]. Darüber hinaus zeigen verschiedene Untersuchungen, dass Ärztinnen und Ärzte (1) nicht routinemäßig bzw. ausreichend über Lymphödem informieren [58,65], (2) über schlechte Kenntnisse zu chirurgischen Eingriffen verfügen [69] und (3) durch diese mangelnde Aufklärung über Behandlungsmöglichkeiten und Risikoreduktion ein zentrales Hindernis für erfolgreiches Selbstmanagement erzeugen [70]. Auch sind sich viele medizinische Fachkräfte zentraler Elemente von Prävention und Behandlung von Lymphödem nicht bewusst [71]. In einer Befragung gab z. B. in der Türkei der Großteil der Hausärztinnen und -ärzte an, dass Lymphödem während ihres Studiums nicht thematisiert wurden [72] und Pflegekräfte in Großbritannien zeigten sich besorgt über ihre mangelnden Kenntnisse [73]. In Großbritannien werden Patientinnen und Patienten mit Lymphödem üblicherweise – sofern verfügbar – an einen Spezialisten überwiesen [74]. Auch in der Türkei überwiesen z. B. 55 % der Hausärztinnen und -ärzte, Frauen mit brustkrebsbezogenem Lymphödem an einen Allgemeinchirurgen, gefolgt von Onkologen (28 %) und Spezialisten für physikalische Medizin und Rehabilitation (17 %) [72]. Der bereits skizzierte Mangel an Wissen kann eine Überweisung aber verzögern, was wiederum zu einer Verschlechterung der Symptome und langwierigen Behandlungen führen kann [74]. Für Deutschland konstatiert Lulay 2017 eine hohe Dunkelziffer lymphologischer Patientinnen und Patienten und eine insgesamt unbefriedigende Versorgungssituation, z. B. bei sekundären Lymphödem und therapieresistenten Verläufen [75]. Diese Situation, sowie aus budgetrechtlichen Vorgaben möglicherweise entstehende Unterversorgungssituationen, werden auch aus ethischer Perspektive kritisch hinterfragt (siehe Abschnitt 6.1).

Entsprechend groß ist die Notwendigkeit, Wissen und Fähigkeiten von Fachleuten so zu verbessern, dass eine adäquate Behandlung möglich wird [74]. Mit steigendem Alter erhöht sich auch die Gefahr von Lymphödem – gerade vor dem Hintergrund einer zunehmend alternden Gesellschaft sind also Ansätze nötig, die die bestehenden Lücken schließen. Dies könnte z. B. durch einen kollaborativen Ansatz geschehen, bei dem spezialisierte Fachärztinnen und -ärzte Unterstützung, Beratung und Anleitung anbieten [74].

Die identifizierte Literatur macht deutlich, dass sowohl die fachliche als auch die gesellschaftliche Auseinandersetzung mit Lymphödem und deren Behandlung vorangetrieben werden sollte.

### 6.3 Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten

Die spezifische Behandlung des Lymphödems kann individuell im Behandlungsvertrag vereinbart werden. Die Pflichten aus diesem Vertrag sind in §§ 630c ff. BGB geregelt. Die Vergütung ergibt sich aus dem Vertrag und richtet sich bei einer privatversicherten Person idR an die Person selbst, bei einem gesetzlich Versicherten erhält der / die Behandelnde einen sozialrechtlichen Anspruch gegen die Kassenärztliche Vereinigung. Die Behandlung muss dem Fachstandard entsprechen, d. h. sich unter anderem an den Leitlinien der AWMF orientieren [50]. Operative Maßnahmen entsprechen aus rechtlicher Perspektive diesem Standard dann, wenn der konservative Therapieansatz nach mindestens sechs Monaten Therapiedauer keine ausreichende Besserung bringt. In diesen Fällen sollte darüber aufgeklärt werden, auch wenn die konservativen Behandlungen den Vorzug verdienen. Eine operative Therapie ist indiziert, wenn sich das Leiden der Person trotz Durchführung der konservativen Therapie nicht vermindert oder sogar eine Zunahme von sekundären Gewebeveränderungen zu verzeichnen ist [50], oder die Therapie die Personen übermäßig belastet. Die Person ist umfassend aufzuklären, insbesondere bei der einige Risiken bergenden operativen Behandlung, aber auch im Übrigen, über mögliche Risiken, Mitwirkungspflichten o. ä. Bei Verstoß gegen die vertraglichen Pflichten entstehen haftungsrechtliche, zum Teil sogar strafrechtliche Risiken – das gilt auch für eine unzureichende Aufklärung. Mit Blick auf die Erstattung durch Krankenkassen ist für private Kassen die GOÄ zu beachten. Für gesetzliche Krankenversicherung gilt § 11 SGB V; relevant ist die entsprechende Liste des G-BA. Insofern ist zu beachten, dass vom G-BA 2017 beschlossen wurde, dass die Diagnose eines Lymphödems ab Stadium II für den langfristigen Heilmittelbedarf gelistet wird, um somit der Person eine langfristige Versorgung der Erkrankung zu gewährleisten [76]. Für die operativen Maßnahmen gibt es keinen entsprechenden Beschluss.

### 6.4 Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten

In der Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientierte man sich an dem von Perleth et al. 2014 [77] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Behandlungsmethoden. Die Aufbereitung organisatorischer Aspekte stützte sich auf 17 Publikationen. Die Liste der relevanten Publikation findet sich in Abschnitt A9.3.4.

#### **Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung und der organisatorischen Prozesse**

Die meisten in den Studien untersuchten Therapien finden ambulant oder ggf. z. B. im Rahmen einer Rehabilitationstherapie stationär statt und müssen von entsprechend ausgebildetem Fachpersonal durchgeführt werden. Nicht medikamentöse Verfahren werden – abhängig von der Intervention – von medizinischem Fachpersonal mit entsprechenden Zusatzqualifikationen durchgeführt. Leistungsbringer sind dabei vor allem Physiotherapeuten (mit entsprechender Zusatzqualifikation z. B. in der Behandlung mit Kinesiotape) und ärztliches Fachpersonal mit entsprechender Zusatzqualifikation (z. B. in der Akupunktur

und / oder Lasertherapie / Lasermedizin) bzw. einer entsprechenden Facharztausbildung (z. B. in der physikalischen und rehabilitativen Medizin oder in der Chirurgie). Aufgrund der Vielzahl an möglichen konservativen und operativen Therapieoptionen ist eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit wichtig.

In Anbetracht der meist bestehenden Chronizität des Lymphödems müssen die meisten physikalischen Therapieverfahren regelmäßig und lebenslang angewendet werden. Sie gehen deshalb für die Person mit hohen Belastungen im Alltag einher. Die einzigen Therapieoptionen, die ggf. – nach entsprechendem Training – zuhause durch die Patientinnen und Patienten und Angehörigen selbst durchgeführt werden können, sind das Heimprogramm / selbstangewendete KPE, die IPK und Kinesiotape. Ob Selbstanwendungen für die Patientinnen und Patienten eine Erleichterung bedeuten, ist unklar, da die Selbstanwendung der Therapien zeitintensiv ist und Selbstdisziplin erfordert. Einzig die Transfusion von plättchenreichem Plasma sowie die Chirurgie müssen stationär durchgeführt werden. Der Vorteil eines einmaligen invasiven chirurgischen Eingriffs könnte jedoch eine potentielle Heilung sein, die weitere langfristige Therapien unnötig machen würde. Ob und in welchem Umfang nach Operation keine weiteren Therapien mehr nötig sind, lässt sich anhand der identifizierten Studien nicht beurteilen. Die Annahmen bezüglich des Wirkmechanismus der Lasertherapie beinhalten auch strukturelle Veränderungen, so dass hier das Potential einer Heilung oder permanenten Verbesserung besteht. Vergleichende klinische Studien, die den Nutzen von chirurgischen Maßnahmen und von Lasertherapie bei mittleren bis schweren Lymphödemem untersuchen, liegen momentan allerdings nur sehr begrenzt vor (siehe Abschnitt 4.5.7 und Abschnitt 4.5.8).

Die KPE und ihre Komponenten werden in der neuen Heilmittelliste als zu vergütende Therapien aufgeführt [78]. Laut AWMF gehört die selbstangewendete KPE hier mit dazu. Das hierfür nötige Training wird aber nicht explizit im Heilmittelkatalog genannt, sodass unklar ist, ob es von den Krankenkassen übernommen wird [50,78,79]. Für Kinesiotape und Laser wird die Behandlung nicht von der gesetzlichen Krankenkasse übernommen [80]. Akupunkturbehandlungen können jedoch, abhängig von der gesetzlichen Krankenkasse, erstattet werden (siehe Tabelle 57) [81].

Die IPK nimmt unter den nicht-medikamentösen Behandlungen aufgrund des hohen „organisatorischen“ Aufwands eine Sonderstellung ein. Sie erfordert eine ärztliche Aufklärung über die konkreten Vor- und Nachteile hinsichtlich des Einsatzes, Risiken und Nebenwirkungen und möglichen Alternativen. Neben den aufwändiger zu bedienenden Klinik- und Praxisgeräten gibt es auch Heimgeräte. Eine Anwendung mittels Heimgerät könnte insbesondere bei langfristiger Indikation sinnvoll sein und fördert das Selbstmanagement und die Eigenverantwortlichkeit des Patienten / der Patientin. Die Verordnung kann zu Lasten der

Krankenversicherung erfolgen. Verordnet werden können sowohl Leihgeräte für einen zeitlich limitierten Einsatz als auch Dauergeräte bei langfristiger bzw. lebenslanger Anwendung [82].

## 7 Zusammenführung der Ergebnisse

In der Literatursuche zur Bewertung des Nutzens wurden 23 Studien eingeschlossen, welche die manuelle Lymphdrainage, die Kompression, Sport oder Bewegungstherapie, diverse Komponenten der komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE), Kinesiotape, intermittierende pneumatische Kompression (IPK), vaskularisierter Lymphknotentransfer (VLNT), Lasertherapie, Akupunktur, Thermotherapie und plättchenreiches Plasma (PRP) untersuchten [12,14,25-27,29-46]. Keine der Studien untersuchte die Wirksamkeit der KPE in ihrer Gesamtheit, obwohl sie laut der AWMF-Leitlinie der Standardtherapie entspricht. Insgesamt wurden 1083 Patientinnen und Patienten in den Studien eingeschlossen [12,14,25-27,29-46]. In 19 der 23 Studien wurden nur Frauen untersucht [12,26,27,29-32,34-40,42-46]. Zwei Studien mit 65 Patientinnen und Patienten hatten eine gemischte Population, von der 15 Teilnehmer männlich waren [14,41]. In zwei weiteren Studien mit insgesamt 87 Patientinnen und Patienten fehlten die Angaben bezüglich des Anteils an Frauen und Männern [25,33]. In 20 der 23 Studien litten die Patientinnen und Patienten an Brustkrebs [12,25-27,29-39,42-44,46]. In den meisten Studien (16 von 20) wurde die Brustkrebspopulation anhand von einem oder mehrerer Kriterien weiter eingeschränkt. Genannte Ausschlusskriterien waren Personen mit Brustkrebsrezidiv, (Lymphknoten-)metastasen und/oder einer „aktiven Krebserkrankung“, d. h. vermutlich einer nicht als geheilt geltenden Krebserkrankung. In je einer Studie waren die Grunderkrankungen gynäkologische Tumoren [40], Entzündungen oder Traumata [14] bzw. nicht berichtet worden [41]. Entsprechend liegen vorwiegend Daten für Armlymphödeme vor und wenige bis keine Daten für Lymphödeme an anderen Lokalisationen wie den Beinen, dem Rumpf oder dem Kopf-/Hals-Bereich. Es fanden sich auch keine belastbaren Daten zu der Frage der Themenvorschlagenden, d. h. zu unerwünschten Ereignissen und hier insbesondere zu durch die Lymphe verursachten Hautschäden.

Die Evidenzlage war aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Populationen, Prüf-, Vergleichs- und Co-interventionen sowie unterschiedlicher Endpunkte sehr heterogen und musste vorwiegend narrativ zusammengefasst werden. Für die Studien zu Chirurgie (VLNT) und Lasertherapie wurden (auch) kurative Effekte angestrebt und bei der Thermotherapie war das primäre Ziel die Untersuchung des Risikos von Tumorrezidiven aufgrund der Intervention. Entsprechend wurde für diese Studien auch der längste Nachbeobachtungszeitpunkt nach Erhaltungs-therapie ausgewertet [37,38,42]. Für die anderen Studien wurde nur der längste Beobachtungszeitpunkt, während oder am Ende der Prüfin-tervention evaluiert, um zusätzliche Heterogenität zwischen den Studien aufgrund variabler Erhaltungs-therapien zu vermeiden. Entsprechend war der Nachbeobachtungszeitraum meist kurz – für die meisten Studien lag er zwischen 10 Tagen und 3 Monaten.

Die jeweils unterschiedlichen Kombinationen der oben genannten Faktoren in fast allen Studien gestalten eine Abschätzung bzgl. der Kausalität beobachteter Effekte schwierig.

Anhaltspunkte für einen Nutzen fanden sich für Kompression, intermittierende pneumatische Kompression, Heimprogramme sowie den vaskularisierten Lymphknotentransfer [26,31,32,36,42,44]. Für den Vergleich von Kinesiotape versus Kompression waren die Effekte je nach Co-Interventionen widersprüchlich [12,25-27,32,35].

Für den Vergleich der Kompression vs. Placebo-KT basierend auf zwei Studien bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung fand sich ein Anhaltspunkt auf einen höheren Nutzen für den Endpunkt Schwellung [26,32]. Eine weitere Studie bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung untersuchte den Vergleich Kompression vs. keine Kompression und fand keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse [12].

Je eine Studie – jeweils bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung – untersuchte die Wirksamkeit eines Heimprogramms. In der einen Studie fand sich für ein Heimprogramm mit Lymphdrainage, Hautpflege, Atemübungen und Sport vs. kein Heimprogramm ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen für die Endpunkte Schwellung, Schmerzen und körperliche Funktion [44]. Alle Patientinnen und Patienten in dieser Studie erhielten die anderen Komponenten der KPE als Co-Intervention. Eine zweite Studie verglich das Heimprogramm mit der bisherigen Standardtherapie für Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs – einer Informationsbroschüre mit angepassten Übungen, Verhaltens- und Hygienestandards. In dieser Studie fand sich nur ein Anhaltspunkt für einen Nutzen für den Endpunkt Schmerzen [36].

Eine Studie untersuchte den vaskulären Lymphknotentransfer verglichen mit keinem vaskulären Lymphknotentransfer bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung. Beide Gruppen erhielten für sechs Monate manuelle Lymphdrainage und Kompression und die nächsten sechs Monate keine weitere Therapie. Am Ende der Nachbeobachtungszeit fanden sich Anhaltspunkte für einen höheren Nutzen für die Endpunkte Schwellung, Schmerzen, Stauungsbeschwerden, Funktion der Extremitäten und unerwünschte Ereignisse (Infektionsraten) [42].

Für die Prüfintervention Kinesiotape waren die Ergebnisse nicht konsistent. Alle Studien untersuchten die Effekte bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung. Für den Vergleich von Kinesiotape vs. Kompression fanden sich je nach Art der Co-Intervention entgegengesetzte Richtungen der Effekte, insbesondere für die Endpunkte Schwellung und Griffstärke, die für beide Vergleiche untersucht wurden [25-27,32].

So finden sich für den Vergleich Kinesiotape vs. Kompression mit mehreren Co-interventionen inklusive MLD + IPK sowie z. T. weiteren Therapien Anhaltspunkte für eine Überlegenheit der Kompression für die Endpunkte Schwellung [25,26,32], Beweglichkeit und Griffstärke [26]. In einer Studie mit einem Trainingsplans als Co-Intervention, schneidet jedoch das Kinesiotape für die Endpunkte Schwellung, Schmerzen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Griffstärke



und des Schulterschmerz- und Einschränkungsindex SPADI besser ab [27]. Zwei weitere Studien mit unterschiedlichen Co-Interventionen fanden keine Anhaltspunkte für einen Nutzen [12,35]. Für den Vergleich von Kinesiotape versus kein Kinesiotape [12] sowie Kinesiotape versus Placebo-KT [26] fanden sich keine Anhaltspunkte eines Nutzens.

Für den Vergleich Sport vs. kein Sport bei Frauen mit einer gynäkologischen Krebserkrankung und Lymphödem der unteren Extremität gab es eine dreiarmlige Studie, in der sich für den Vergleich Sport mit hoher Belastung vs. Kompression ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen für den Endpunkt Schwellung fand. Der Unterschied zwischen Sport mit niedriger Belastung vs. Kompression war allerdings nicht statistisch signifikant [40]. Zwei verschiedene Interpretationen der Daten – abgesehen von der Möglichkeit, dass die unterschiedlichen Ergebnisse für die zwei Vergleich zufallsbedingt sind – wären möglich. Eine mögliche Interpretation ist, dass es sich hier um Unterschiede im Sinne einer Dose-Response handelt, die zweite Interpretation ist, dass es sich hier nicht um gleichgerichtete Effekte handelt, da nicht beide Vergleiche statistisch signifikante Effekte aufwiesen. Für die anderen, untersuchten Endpunkte fanden sich in beiden Studiengruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede [40]. Eine weitere Studie bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung, die auch Sport vs. keinen Sport verglich, aber die IPK als Co-Intervention hatte und daher getrennt betrachtet wurde, fand auch keinen statistisch signifikanten Unterschied für den Endpunkt Schwellung [43]. In Anbetracht fehlender anderer, vergleichbarer eingeschlossener Studien zu diesen Interventionen, folgte die Bewertung des Nutzens konsistent mit dem allgemeinen Vorgehen letzterer Interpretation. Entsprechend wurde davon ausgegangen, dass jeweils kein Anhaltspunkt für einen Nutzen vorliegt.

Für den Vergleich der IPK vs. MLD bzw. längere MLD wurde je eine Studie identifiziert. In einer Studie erhielten die Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs als Grunderkrankung als Co-Intervention in beiden Studiengruppen eine 30-minütige MLD, Kompression, Sport und Hautpflege. Für den Endpunkt Schwellung fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Für den anderen untersuchten Endpunkt – Reduktion der lymphödemassoziierten subjektiven Symptome – fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied [31]. Es fand sich nur ein Anhaltspunkt für einen Nutzen für den Endpunkt Schwellung.

In einer zweiten Studie zur IPK vs. MLD, die auch Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung untersuchte und mit Kompression und Sport als Co-Interventionen, fanden sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen [33]. Auch für den Vergleich der IPK vs. keine IPK basierend auf zwei Studien fand sich kein Anhaltspunkt für einen Nutzen für die Endpunkte Schwellung und gesundheitsbezogene Lebensqualität [30,41]. Bei einer Überlegenheit der IPK verglichen mit einer längeren MLD würde man eigentlich auch bei den anderen Vergleichen der IPK Nachweise für einen Nutzen erwarten, diese Bestätigung lieferten die Studien aber nicht.

Keine Anhaltspunkte für einen Nutzen fanden sich auch für die MLD, Laser, Akupunktur, Thermotherapie und plättchenreiches Plasma.

Die manuelle Lymphdrainage wurde in vier Studien bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung untersucht, wobei die Vergleichsinterventionsgruppe jeweils keine MLD erhielt. Für keinen der untersuchten Endpunkte fand sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen [29,34,39,45].

Die Behandlung mit Laser wurde verglichen mit Placebo-Laser, kein Laser, manueller Lymphdrainage und mit plättchenreichem Plasma. Für keinen der Vergleiche fand sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen [14,34,38], wobei für den Vergleich von Laser vs. MLD bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten nicht möglich war [34]. Je eine Studie verglich Akupunktur mit einer Warteliste [46], Thermotherapie mit Kompression und Hautpflege [37] sowie plättchenreiches Plasma mit keinem plättchenreichem Plasma [14]. Die Studie zum plättchenreichen Plasma untersuchte Personen mit Lymphödem der unteren Extremität nach Trauma und/oder Entzündungen, während die beiden anderen Studien Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung eingeschlossen. Für keinen der Vergleiche fand sich der Anhaltspunkt eines Nutzens [14,37,46], wobei für den Vergleich von Thermotherapie vs. Kompression und Hautpflege eine Nutzenbewertung anhand der berichteten Daten nicht möglich war [37].

Aufgrund der geringen Größe der Studien, des hohen Risikos für Bias, sowie dem Fehlen etablierter klinischer relevanter Unterschiede (minimal [clinically] important differences, M[C]IDs), ist auch diese Bewertung eines Nutzens oder Schadens mit hoher Unsicherheit behaftet. Sie beruht entsprechend fast ausschließlich auf der statistischen Signifikanz der Effekte, die aber nicht automatisch mit einer für die Person spürbaren Verbesserung der Symptomatik einhergeht. Die Berichterstattung in den eingeschlossenen Studien war häufig zweideutig und unvollständig. Obwohl es sich bei allen eingeschlossenen Studien um RCTs oder randomisierte Cross-Over Studien handelt, werden Ergebnisse zu Unterschieden in den untersuchten Studiengruppen häufig unvollständig oder gar nicht berichtet. Am häufigsten wurden noch Veränderungen verglichen mit Baseline in den Studien berichtet. Hier fanden sich auch häufig statistisch signifikante Veränderungen.

Wo möglich, wurden relative Effekte zwischen Studiengruppen basierend auf den gemachten Angaben für die Effekte am Ende der Therapie selber berechnet. Auch die Zahl der analysierten Patientinnen und Patienten beruhte zum Teil auf Annahmen, wenn dies nicht eindeutig berichtet wurde, es aber aufgrund einer kurzen Studiendauer und fehlender Hinweise auf Drop-outs wahrscheinlich schien, dass alle randomisierten Patientinnen und Patienten auch analysiert wurden. Der Nachteil der Auswertung der Effekte am Ende der Intervention statt der Effekte basierend auf den Veränderungen verglichen mit Baseline ist,

dass bei kleinen Studien ein Ungleichgewicht in den Studiengruppen bei Baseline zu einer Fehleinschätzung der Effekte führen kann.

Eine abschließende gesundheitsökonomische Evaluation war aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Anhand des Beispiels des Armlymphödems nach Brustkrebs konnten aber zum Teil die Kosten geschätzt werden. Die Kosten konnten für Teile der komplexen physikalischen Entstauungstherapie geschätzt werden. Die Jahreskosten für eine einmonatige Entstauungsphase und anschließende Erhaltungsphase (nur MLD und Kompression berücksichtigt) belaufen sich auf 7691,24 €.

Mit einem lt. Leitlinien optional möglichen zusätzlichen Gerät zur intermittierenden pneumatischen Kompression zur Heimbehandlung beliefen sich die Kosten auf 9286,24 €.

Die Erstattung für einen chirurgischen Lymphknotentransfer (DRG J22Z) beträgt 3128,71 €.

Kosten für langfristige zusätzliche Behandlungen zum Beispiel aufgrund von Verschlechterungen oder Komplikationen sowie Fortschreiten der Erkrankung konnten wegen fehlender Daten allerdings nicht geschätzt werden.

Eine Abschätzung der Kosteneffektivität der Interventionen ist ebenfalls mangels geeigneter Studien nicht möglich. In den beiden identifizierten Kosten-Kosten-Studien werden lediglich Kosten für unterschiedliche Zeithorizonte (Studie zum vaskularisierten Lymphknotentransfer) und Behandlungsfrequenzen (Studie zum Vergleich von Kinesiotape vs. Kompression) berichtet. Konkret verglich die erste Studie den vaskularisierten Lymphknotentransfer + sechs Monate Co-Interventionen versus kein vaskularisierter Lymphknotentransfer, aber mit Co-Interventionen über den gesamten Lebenszyklus. In beiden Studiengruppen waren die Co-Interventionen manuelle Lymphdrainage und Kompression. Die zweite Studie verglich Kinesiotape zweimal pro Woche versus fünfmal pro Woche Kompression (Binde) jeweils mit Co-Interventionen in beiden Studiengruppen. Die Co-Interventionen waren in beiden Studiengruppen Kompression (Kleidung), manuelle Lymphdrainage, Sport und Hautpflege. Beide Studien erbrachten keinen Nachweis der Äquivalenz der Behandlungsoptionen. Aus den Studien lässt sich somit keine Aussage für den vorliegenden Bericht ableiten.

In der ethischen und sozialen Domäne sind – wie in der Nutzen- und gesundheitsökonomischen Domäne – die langfristigen Belastungen, die dadurch entstehen, dass von den meisten der untersuchten Therapien keine Heilung zu erwarten ist, ein sehr wichtiger Aspekt. Neben den gesundheitlichen und finanziellen Belastungen, spielen hier auch Belastungen, wie beispielsweise Selbststigmatisierung, und organisatorische Aspekte, wie die Durchführbarkeit der Therapien im Alltag, eine große Rolle. Dies begründet auch das Interesse der Patientenorganisation „Verein zur Förderung der Lymphoedemtherapie e. V.“ an operativen Verfahren, die potentiell kurativ sein könnten [54].

Interessanterweise berichtete eine Studie über eine größere Akzeptanz von Kinesiotape verglichen mit der Kompression mit Bandagen [25], während sich in der Nutzendomäne in mehr Studien ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der Kompression fand [25-27,32].

Ein weiterer wichtiger Punkt, der in den Domänen zu ethischen und zu sozialen Aspekten identifiziert wurde, waren diverse Hindernisse, die den Zugang zu einer adäquaten Therapie verzögern oder verhindern könnten. Beispiele hierfür waren mangelnde Kenntnisse der Erkrankung bei Behandlerinnen und Behandlern sowie Patientinnen und Patienten, aber auch Unklarheiten bei der Krankheitsdefinition und Diagnostik. Auch könnte der Zugang zu einer angemessenen Therapie aufgrund der zurückhaltenden Praxis der Kostenträger bei der Genehmigung von stationären Reha-Aufenthalten, budgetrechtlicher Vorgaben sowie ggf. mangelnde Kenntnisse derselbigen bei den Ärztinnen und Ärzten erschwert oder unzureichend sein. Im Januar 2021 hat der G-BA eine neue Heilmittel-Richtlinie herausgebracht, welche die Verordnung dieser Therapien vereinfachen soll und hoffentlich den Zugang zu diesen Therapien erleichtern wird [78]. Aktuell besteht zudem der Verdacht, dass Betroffene, deren Lymphödem nicht auf eine Krebserkrankung und -behandlung zurückgeht, schlechter versorgt werden als andere, weil sie nicht von etablierten Nachsorgeprogrammen profitieren.

Die Fokussierung auf Brustkrebs als Ursache des Lymphödems spiegelte sich auch in der identifizierten Literatur für die Nutzen- und die gesundheitsökonomische Domäne wider. Die Problematik der unklaren Krankheitsdefinition und Diagnostik ließ sich in der Nutzendomäne an den verschiedenen Einschlusskriterien für die Patientinnen und Patienten nachvollziehen. Die verschiedenen Klassifikationssysteme betrachten zum Teil unterschiedliche Kriterien für die Einstufung der Ausprägung des Lymphödems. Dies kann dazu führen, dass Personen, die nach einem Klassifikationssystem an einem fortgeschritteneren oder schwerwiegenderen Lymphödem leiden, anhand einer anderen Klassifikation nur ein leichtes Lymphödem hätten. So schloss z. B. die Studie von Tambour Patientinnen und Patienten ein, die ein Lymphödem von > 2 cm und ein Stadium II und III hatten. Trotz diese Einschlusskriterien fanden sie, dass schlussendlich 57 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bezüglich des Aspektes des Lymphödemvolumens einem „milden“ Schweregrad bzgl. des zusätzlichen Volumens der Extremität (d. h. < 20 %) entsprachen [29]. Dies erschwert zum einen die Diagnose eines Lymphödems, zum anderen den Vergleich von Studienergebnissen.

Ein Problemfeld aus juristischer Perspektive ist die Frage, wie mit spezifischen Behandlungsmethoden im Rahmen der Aufklärung / Einwilligung und mit Blick auf den Sorgfaltsmaßstab umzugehen ist. Eine umfassende Aufklärung und die Notwendigkeit einer Behandlung nur nach wirksamer Einwilligung ist Teil der Verpflichtung des Behandelnden. Zudem entfällt nur dann eine Strafbarkeit. An dieser Stelle ist die Anwendbarkeit nicht-staatlicher Leitlinien und deren Bedeutung für das Recht diskussionswürdig. Es handelt sich

nicht um klassisches staatliches Recht, sondern um Vorgaben bestimmter Berufs- oder Interessengruppen, die aber Auswirkungen auf das Recht haben (etwa mit Blick auf die Fahrlässigkeit) – dies lässt sich durchaus kritisch hinterfragen. Hier wurde aber bewusst zunächst die aktuelle rechtliche Lage und Rechtspraxis beleuchtet.

Relevante organisatorische Aspekte betreffen bei diesen häufig lebenslang nötigen Therapien das Setting, in dem sie durchgeführt werden. Die meisten Therapien werden entweder ambulant oder stationär – z. B. im Rahmen einer Rehabilitation durchgeführt und erfordern somit, dass die Patientinnen und Patienten jedes Mal den Weg zu dem entsprechenden Therapeuten auf sich nehmen. Die Durchführung der Therapien erfolgt für die meisten Therapien durch nicht-ärztliches Fachpersonal, auch wenn die Verordnung durch den Arzt erfolgt. Nur die chirurgischen Interventionen müssen zwingend durch einen Arzt ausgeführt werden.

Nach entsprechender Einführung durch geschultes Personal können manche Interventionen, insbesondere die Selbstanwendungen mit selbstangewendeter MLD, Kompression und anderen Komponenten der KPE, aber ggf. auch die IPK auch zu Hause durchgeführt werden [30,41,50]. Ob dies aufgrund der häufig bestehenden Chronizität der Erkrankung eine Erleichterung für die Patientinnen und Patienten bedeutet ist unklar, da Selbstanwendungen zeitintensiv sind und Selbstdisziplin erfordern.

## 8 Diskussion

### 8.1 HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen

Die genutzten Einteilungen für die Schweregrade der Lymphödeme, aber auch der verschiedenen Therapievergleiche und Co-Interventionen in den RCTs sind sehr heterogen. Dies führt dazu, dass auch auf Ebene der systematischen Reviews zum Teil sehr klein scheinende Änderungen in der Definition der Einschlusskriterien basierend auf diesen und ggf. weiteren Kriterien zu sehr unterschiedlichen Studienpools, auch im Vergleich zu diesem Bericht, führen.

Die breiteste Fragestellung bezüglich der akzeptierten Prüfinerventionen hatte der systematische Review von Jeffs et al., der in den Einschlusskriterien alle Formen der Entstauungstherapie akzeptierte. Allerdings wurden nur Studien in denen Frauen innerhalb von 12 Monaten des Auftretens ihres brustkrebsbedingten Lymphödems behandelt wurden eingeschlossen. Die Autoren schlossen 7 Studien ein, von denen 5 RCTs waren [83]. 3 RCTs untersuchten KPE, aktive Übungen gegen Widerstand zusätzlich zu KPE und eine weitere Studie untersuchte Lasertherapie. Allerdings fand sich nur eine RCT, die auch für diesen Bericht relevant war. Obwohl sich der Studienpool entsprechend deutlich unterschied, berichteten die Autoren über ähnliche Limitationen: hohes Verzerrungspotential in den Studien, Heterogenität der Behandlungsmethoden und Protokolle, zum Teil ungenaue Berichterstattung. Die Autoren des Reviews kamen zu dem Schluss, dass es schwache Evidenz für die Wirkung der Entstauungstherapie bei Personen mit frühem Lymphödem gibt, die keine Schlussfolgerungen bzgl. der effektivsten Therapie erlaubt [83].

Der systematische Review von Kasawara et al. untersuchte die Effekte von Kinesiotape bei Frauen mit brustkrebsbedingtem Lymphödem und schloss sieben RCTs ein – fünf davon sind auch in diesen Bericht eingeschlossen worden. Sie kamen zu dem Schluss, dass sich in den Studien jeweils Verbesserungen verglichen mit Baseline ergaben, aber nicht für den Vergleich mit anderen Interventionen. Allerdings poolten sie hierfür Studien mit Placebo-Kontrolle mit Studien mit aktiver Kontrolle [84], ein Vorgehen, das aus klinischen Gründen in diesem Bericht nicht gewählt worden wäre, auch wenn die statistische Heterogenität in diesem Fall niedrig war.

Ein Cochrane Review untersuchte chirurgische Interventionen für die Prävention und Therapie von brustkrebsbedingtem Lymphödem und schloss zu letzterer Fragestellung die gleiche Studie ein, die auch in diesem Bericht identifiziert wurde. Die Autoren bewerteten das Risiko für Bias der Studie trotz fehlender Verblindung der Patientinnen und Patienten, Behandlerinnen und Behandler sowie der Endpunkterheberinnen und -erheber zwar nur als unklar, gingen für die Endpunkte Reduktion des Armvolumens, Schmerzscores, Schweregefühl, mittlere Zahl der Infektionen sowie Verbesserung des Gesamtfunktions-Score

jedoch von sehr niedriger Qualität der Evidenz aus [85]. Diese Einschätzung ähnelt der in diesem Bericht, wobei hier zusätzlich die Verdeckung der Therapiezuordnung als unklar bewertet wurde aufgrund der fehlenden Beschreibung dieses Aspekts. Andererseits stuften sie die Qualität der Evidenz für Indirektheit herunter, weil die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm nach der 6-monatigen konservativen Therapie keine Physio- oder Kompressionstherapie – und somit nicht den Therapiestandard – erhielten. Das traf nach der Beschreibung in der Studie allerdings auch für die Patientinnen und Patienten in der Prüflnterventionsgruppe zu. Weitere genannte Gründe für die Abwertung der Qualität der Evidenz waren das Verzerrungspotential, sowie Ungenauigkeit aufgrund der kleinen Studiengröße und weite Konfidenzintervalle [85].

Weitere aktuelle systematische Reviews zu MLD [86] und Akupunktur [87] schlossen einen Studienpool ein, der sich auch deutlich von dem dieses Reviews unterschied.

Der systematische Review von Müller et al. [86] schloss acht RCTs ein, davon waren zwei auch in diesem Bericht enthalten [34,39]. Ihrer Ansicht nach sind aufgrund der Zahl, der Qualität und der Heterogenität der Studien definitive Schlussfolgerungen nicht möglich. Die Studienautoren empfehlen aber aufgrund der fehlenden Hinweise, dass MLD negative Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben könnte, dass Ärzte und Behandler den Nutzen einer Volumenreduktion und die potentiellen positiven Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität gegenüber ihren Patientinnen und Patienten betonen sollten [86].

Im Review von Chien et al. wurden drei RCTs zu Akupunktur eingeschlossen, einer davon die Studie von Bao, die auch in diesem Bericht eingeschlossen wurde. Die Autoren bewerteten die Qualität der eingeschlossenen RCTs als mittel bis hoch basierend auf der modifizierten Jadad Skala und kamen zu dem Schluss, dass Akupunktur sicher ist und ein Trend für eine Verbesserung der Symptome besteht [87]. Das Risiko für Bias wurde auch für die Studie von Bao im systematischen Review als niedrig bewertet, obwohl explizit dokumentiert ist, dass das Studienpersonal nicht verblindet war und aufgrund der Art der Therapien davon auszugehen ist, dass dies auch für die Patientinnen und Patienten zutraf [46,87]. Als Limitationen der Evidenz nennen sie, neben der unterschiedlichen Qualität der Studien, die kleine Studiengröße sowie Unterschiede zwischen den Studien z. B. bzgl. des Lymphödemstatus der Patientinnen und Patienten, der Therapien und der Messmethoden für die Bestimmung des Lymphödems [87].

Die AWMF-Leitlinie zur Therapie des Lymphödems hält fest, dass von den in diesem Bericht untersuchten Therapien IPK, Lymph-taping, Softlaser und Thermotherapie als weitere Maßnahmen eingesetzt werden, die Datengrundlage aber nicht ausreicht, um eine Empfehlung im Sinne der Leitlinie geben zu können [50]. Die KPE entspricht dem Standard der konservativen Behandlung und laut Leitlinie ist die isolierte Anwendung von

Einzelkomponenten der KPE nicht empfehlenswert und der KPE in ihrer Gesamtheit sollte Vorzug gegeben werden. Hierbei muss die Frequenz und Häufigkeit der Komponenten der KPE an das Stadium und den klinischen Befund des Lymphödems angepasst werden. Bei der Indikationsstellung für eine KPE gilt es zu beachten, dass es hier auch absolute Kontraindikationen (z. B. dekompensierte Herzinsuffizienz, akute tiefe Beinvenenthrombosen) und relative Kontraindikationen gibt. Bei manchen Begleiterkrankungen wird auch eine Adaptation der Therapie empfohlen [50]. Laut Leitlinie sollen operative Maßnahmen „erst nach leitliniengerechter ambulanter und/oder stationärer komplexer physikalischer Entstauungstherapie (KPE) Phase I und II von mindestens sechs Monaten Dauer angeboten werden“ [50]. Wobei in der Leitlinie neben dem vaskulären Lymphknotentransfer noch eine Reihe anderer operativer Interventionen genannt werden und für den vaskulären Lymphknotentransfer als ein nachgewiesener Effekt die Möglichkeit einer Normalisierung des Lymphabstroms genannt wird [50].



## 9 Schlussfolgerung

Für die Nutzenbewertung wurden 23 Studien – 21 RCTs und zwei randomisierte Cross-over Studien – identifiziert. Drei RCTs waren dreiarmlige Studien. Insgesamt wurden 1083 Patientinnen und Patienten in den Studien eingeschlossen. In 19 der 23 Studien wurden nur Frauen untersucht. Nur zwei Studien mit insgesamt 65 Patientinnen und Patienten hatten gemischte Populationen und schlossen 15 männliche Teilnehmer ein, während bei zwei weiteren Studien mit insgesamt 87 Personen die Angaben bezüglich des Anteils an Frauen und Männern fehlten. In 20 der 23 Studien litten die Patientinnen und Patienten an Brustkrebs. In je einer Studie waren die Grunderkrankungen gynäkologische Tumoren, Entzündungen oder Traumata bzw. nicht berichtet worden. Entsprechend liegen vorwiegend Daten für Armlymphödeme vor und wenige bis keine Daten für Lymphödeme an anderen Lokalisationen wie den Beinen, dem Rumpf oder dem Kopf-/Hals-Bereich.

Untersuchte Prüfinerventionen umfassten die manuelle Lymphdrainage, die Kompression, Sport oder Bewegungstherapie, diverse Komponenten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie, Kinesiotape, intermittierende pneumatische Kompression, vaskularisierter Lymphknotentransfer, Lasertherapie, Akupunktur, Thermotherapie und plättchenreiches Plasma. Während in keiner der identifizierten Studien die komplette komplexe physikalische Entstauungstherapie untersucht wurde, fanden sich Studien, in denen zumindest einige Komponenten oder Kombinationen von Komponenten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie evaluiert wurden.

In je einer Studie zu Akupunktur und zu Thermotherapie erhielten die Patientinnen und Patienten keine Co-Interventionen. In allen anderen Studien wurden neben der Prüfinervention bzw. Vergleichsintervention Co-Interventionen – meist Komponenten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie wie Kompression, Sport oder Hautpflege – durchgeführt.

Anhaltspunkte für einen Nutzen im Hinblick auf einzelne patientenrelevante Endpunkte konnten für den Vergleich Kompression versus Placebo-Kinesiotape, Heimprogramme, den vaskularisierten Lymphknotentransfer sowie die intermittierende pneumatische Kompression versus (längere) manuelle Lymphdrainage abgeleitet werden. Für den Vergleich der Kinesiotape mit der Kompression waren die Effekte je nach Co-Interventionen widersprüchlich. Für alle anderen Prüfinerventionen gab es keine Anhaltspunkte, dass diese einen Vorteil gegenüber der jeweiligen Vergleichsintervention bringen.

In zwei Studien wurde die Behandlung mittels *Kompression* mit Placebo-Kinesiotape bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung verglichen. Für den Vergleich gab es einen Anhaltspunkt, dass Kompression + Co-Interventionen die Schwellung stärker reduzieren als Placebo-Kinesiotape + Co-Interventionen. Die Co-intervention bestand hier aus

intermittierender pneumatischer Kompression, manueller Lymphdrainage mit bzw. ohne Hautpflege. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. Eine abschließende Nutzen-Schaden-Abwägung war daher nicht möglich.

In zwei Studien bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung wurde die Wirksamkeit eines *Heimprogramms (selbstangewendete [manuelle] Lymphdrainage, Atemübungen, Sport und Hautpflege bzw. Kompression)* im Anschluss an die konventionelle Therapie untersucht. In der einen Studie war der Vergleich kein Heimprogramm und es fand sich ein Anhaltspunkt, dass das Heimprogramm ergänzend zu den Co-Interventionen Schwellung, Schmerzen und körperliche Funktion stärker verbessert als die Co-Interventionen allein. Die Co-Intervention bestand aus manueller Lymphdrainage, Kompression (Kleidung), Sport und Atemübungen. Für die zweite Studie gab es einen Anhaltspunkt, dass das Heimprogramm mit Co-Intervention verglichen mit der Standardtherapie, bestehend aus einer Informationsbroschüre + Co-Intervention, Schmerzen verbessert. Hier bestand die Co-Intervention aus einem Armschutz. Unerwünschte Ereignisse wurden in beiden Studien nicht untersucht, weshalb eine abschließende Nutzen-Schaden-Abwägung nicht möglich war.

Der Vergleich von *Kinesiotape* mit Kompression wurde in sechs Studien bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung untersucht, die entsprechend der Co-Interventionen in vier Gruppen unterteilt wurden. Für diesen Vergleich fanden sich zum Teil entgegengesetzte Richtungen der Effekte, wobei sich nur in zwei Gruppen statistisch signifikante Unterschiede zeigten. In der Gruppe mit nur einer Studie (Co-intervention ist ein Trainingsplan) fanden sich Anhaltspunkte, dass Kinesiotape + Co-Intervention Schwellung, Schmerzen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Griffstärke und den Schulderschmerz- und Einschränkungssindex stärker verbessern als die Co-Intervention allein. In der anderen Gruppe, in der unter anderem manuelle Lymphdrainage und intermittierende pneumatische Kompression Teil der Co-Interventionen waren, gab es jedoch einen Anhaltspunkt, dass die Kompression dem Kinesiotape überlegen ist im Hinblick auf die Endpunkte Schwellung, Beweglichkeit und Griffstärke – basierend auf den Ergebnissen in drei beziehungsweise jeweils einer Studie. In den anderen zwei Gruppen mit je einer Studie fanden sich keine Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden. Mögliche Gründe für diese entgegengesetzten Effekte sind Unterschiede in der Durchführung der Interventionen, Unterschiede in den Co-Interventionen oder auch einfach Zufall. Für den Vergleich von Kinesiotape versus kein Kinesiotape und Kinesiotape versus Placebo-Kinesiotape (+ jeweils Co-Interventionen) fand sich für keinen der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Anhaltspunkt, dass das Kinesiotape einen Vorteil bringt.

Die zwei Studien, die bei Personen mit Brustkrebs die *intermittierende pneumatische Kompression* mit der manuellen Lymphdrainage verglichen, wurden entsprechend den Co-Interventionen separat betrachtet. Eine Studie untersuchte die intermittierende

pneumatische Kompression verglichen mit einer (längeren) manuellen Lymphdrainage von 30 Minuten, Co-Interventionen in beiden Studiengruppen waren eine 30-minütige manuelle Lymphdrainage, Kompression, Sport und Hautpflege. Für den Endpunkt Schwellung fand sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen. Für den Endpunkt „Reduktion von lymphödemassoziierten subjektiven Symptomen“ fanden sich keine Unterschiede und unerwünschte Ereignisse wurden nicht untersucht. Eine abschließende Nutzen-Schaden-Abwägung war daher nicht möglich. Eine zweite Studie, mit einem ähnlichen Vergleich, verglich intermittierende pneumatische Kompression mit der manuellen Lymphdrainage und hatte Kompression und Sport als Co-Interventionen. Hier fand sich für keinen der untersuchten Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Eine Studie untersuchte den *vaskularisierten Lymphknotentransfer* verglichen mit keinem vaskularisierten Lymphknotentransfer bei Personen mit Brustkrebs als Grunderkrankung. Beide Gruppen erhielten für sechs Monate manuelle Lymphdrainage und Kompression als Co-Interventionen und die nächsten sechs Monate keine weiteren Therapien. Am Ende der Nachbeobachtungszeit fand sich ein Anhaltspunkt, dass der Lymphknotentransfer in Kombination mit den Co-Interventionen Schwellung, Schmerzen, Stauungsbeschwerden und Funktion der Extremitäten stärker verbessert als die Co-Interventionen allein. Ebenso gab es einen Anhaltspunkt, dass unerwünschte Ereignisse (Infektionsraten) beim vaskularisierten Lymphknotentransfer seltener auftreten als in der Vergleichsgruppe ohne Lymphknotentransfer. Studien zu anderen operativen Verfahren, wie zum Beispiel der lymphovenösen Anastomose, fanden sich nicht.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotentials, den kleinen Studiengrößen, der Heterogenität der Studien, z. B. Co-Intervention, Definition der Endpunkte sowie der bestehenden Unsicherheit bezüglich der Größe klinisch relevanter Veränderungen ist die Relevanz der beobachteten Effekte sehr unsicher. Eine ausführliche Darstellung berichteter Effekte in Relation zu berichteten minimalen klinisch relevanten Unterschieden findet sich im Abschnitt 4.7.

Die Übertragbarkeit der Daten auf andere Patientenpopulationen ist unklar, da die eingeschlossenen Studien fast ausschließlich Personen mit Lymphödem der oberen Extremität aufgrund von Brustkrebs einschlossen. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den allgemeinen Versorgungskontext in Deutschland unklar: Laut klinischen Experten ist die kombinierte Behandlung mit manueller Lymphdrainage und Kompression wichtig für eine optimale Wirkung. Abgesehen von einer Studie fand sich diese Kombination zwar in allen Studien, in denen die Kompression oder die manuelle Lymphdrainage als Prüf- oder Vergleichsintervention untersucht wurden. Die Kombinationen der verschiedenen Komponenten der komplexen physikalischen Entstauungstherapien sowie die Durchführung der diversen Interventionen variierten jedoch häufig deutlich zwischen den Studien. Allerdings scheint die Versorgung laut klinischen Experten auch in Deutschland, z. T. bedingt durch

deutliche (Qualitäts-)Unterschiede, sehr zu variieren. Klare Kriterien für die Beurteilung einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext konnten nicht etabliert werden. Keine der Studien untersuchte die Wirksamkeit der komplexen physikalischen Entstauungstherapie in ihrer Gesamtheit, obwohl sie laut der AWMF-Leitlinie der Standardtherapie entspricht. Es fanden sich auch keine belastbaren Daten zu unerwünschten Ereignissen und insbesondere zu durch die Lymphe verursachten Hautschäden. Eine Grundvoraussetzung für die Generierung einer belastbareren Evidenz ist die Durchführung von methodisch hochwertigeren, randomisiert kontrollierten Studien sowie eine deutlich verbesserte Berichterstattung. Manche Ursachen für ein Verzerrungspotential wie die Verblindung der Endpunkterheber und die Umsetzung des ITT-Prinzips können relativ leicht adressiert werden, während die Verblindung insbesondere der Behandler zumindest sehr schwierig sein dürfte. Obwohl in diesen Bericht nur randomisiert kontrollierte Studien eingeschlossen wurden, fehlen häufig die Ergebnisse zu den Unterschieden zwischen den Studiengruppen. Fast ebenso wichtig dürfte in der Praxis die Entwicklung von „core outcome sets“, die Einigung auf relevante Klassifikationen des Lymphödems sowie die Vorgabe relevanter Subgruppen basierend auf diesen Klassifikationen über die systematisch berichtet werden soll, sein. Zusammen mit einer weiteren Standardisierung der Klassifikation des Lymphödems wäre dies, zusammen mit einer besseren Berichterstattung, eine Grundvoraussetzung für die Entwicklung belastbarer Evidenz.

Eine abschließende gesundheitsökonomische Evaluation war aufgrund fehlender Daten nicht möglich. Die Schätzung der Interventionskosten erfolgte am Beispiel des Armlymphödems nach Brustkrebs. Die Kosten konnten nur für Teile der komplexen physikalischen Entstauungstherapie – konkret der manuellen Lymphdrainage und der Kompression – geschätzt werden und beliefen sich für eine einmonatige Entstauungsphase mit anschließender Erhaltungsphase über circa 11 Monate auf rund 7691 € pro Jahr. Die Kosten für die weiteren Komponenten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie (Bewegungstherapie, Hautpflege, Aufklärung und Schulung) sind nicht abgebildet, da die Inanspruchnahme der Leistungen patientenindividuell sehr unterschiedlich ist. Die Kosten der optional zusätzlich möglichen Überlassung eines Gerätes zur intermittierenden pneumatischen Kompression zur Heimbehandlung belaufen sich auf 1595 € für circa 11 Monate. Mit der intermittierenden pneumatischen Kompression belaufen sich die Kosten über 52 Wochen also auf rund 9286 €. Die Erstattung für einen chirurgischen Lymphknotentransfer beträgt circa 3129 €.

Kosten für langfristige zusätzliche Behandlungen zum Beispiel aufgrund von Verschlechterungen oder Komplikationen sowie Fortschreiten der Erkrankung konnten wegen fehlender Daten allerdings nicht geschätzt werden.

Eine Abschätzung der Kosteneffektivität der Interventionen ist ebenfalls mangels geeigneter Studien nicht möglich. In den beiden identifizierten Kosten-Kosten-Studien werden lediglich Kosten für unterschiedliche Zeithorizonte (Studie zum vaskularisierten Lymphknotentransfer) und Behandlungsfrequenzen (Studie zum Vergleich von Kinesiotape vs. Kompression) berichtet. Konkret verglich die erste Studie den vaskularisierten Lymphknotentransfer + sechs Monate Co-Interventionen versus kein vaskularisierter Lymphknotentransfer, aber mit Co-Interventionen über den gesamten Lebenszyklus. In beiden Studiengruppen waren die Co-Interventionen manuelle Lymphdrainage und Kompression. Die zweite Studie verglich Kinesiotape zweimal pro Woche versus fünfmal pro Woche Kompression (Binde) jeweils mit Co-Interventionen in beiden Studiengruppen. Die Co-Interventionen waren in beiden Studiengruppen Kompression (Kleidung), manuelle Lymphdrainage, Sport und Hautpflege. Beide Studien erbrachten keinen Nachweis der Äquivalenz der Behandlungsoptionen. Aus den Studien lässt sich somit keine Aussage für den vorliegenden Bericht ableiten.

Die ethische und soziale Domäne identifizierten eine Reihe von Ursachen für langfristige Belastungen. Neben den rein gesundheitlichen und finanziellen Belastungen wiesen sie auch auf Belastungen zum Beispiel durch Selbststigmatisierung, aber auch der Durchführbarkeit der Therapien im Alltag hin. Betroffene berichten, dass die Erkrankung mit erheblichen Schmerzen und Mobilitätseinschränkungen einhergeht und zu Einschränkungen im Beruf und Alltag führt. Aktuell besteht der Verdacht, dass Betroffene, deren Lymphödem nicht auf eine Krebserkrankung und -behandlung zurückgeht, schlechter versorgt werden als andere, weil sie nicht von etablierten Nachsorgeprogrammen profitieren. Auch könnte der Zugang zu einer angemessenen Therapie aufgrund der zurückhaltenden Praxis der Kostenträger bei der Genehmigung von stationären Reha-Aufenthalten, budgetrechtlicher Vorgaben sowie ggf. mangelnder Kenntnisse derselbigen bei den Ärztinnen und Ärzten erschwert oder unzureichend sein. Unklarheiten bei der Krankheitsdefinition und unzureichende Diagnostik könnten weitere Hindernisse für eine adäquate Versorgung sein. Mit steigendem Alter erhöht sich auch die Gefahr von Lymphödem. In Anbetracht dieser Probleme und vor dem Hintergrund einer alternden Gesellschaft könnte z. B. ein kollaborativer Ansatz, bei dem spezialisierte Fachärztinnen und -ärzte Unterstützung, Beratung und Anleitung anbieten, eine Möglichkeit sein, eine adäquate Behandlung zu ermöglichen. Auch die neue Heilmittel-Richtlinie vom 21.01.2021 soll die Verordnung dieser Therapien vereinfachen und könnte den Zugang zu diesen Therapien möglicherweise erleichtern.

Ein Problemfeld aus juristischer Perspektive ist die Frage, wie mit spezifischen Behandlungsmethoden im Rahmen der Aufklärung / Einwilligung und mit Blick auf den Sorgfaltsmaßstab umzugehen ist. Eine umfassende Aufklärung und die Notwendigkeit einer Behandlung nur nach wirksamer Einwilligung ist Teil der Verpflichtung des Behandelnden. Zudem entfällt nur dann eine Strafbarkeit. An dieser Stelle ist die Anwendbarkeit nicht-staatlicher Leitlinien und deren Bedeutung für das Recht diskussionswürdig. Es handelt sich

nicht um klassisches staatliches Recht, sondern um Vorgaben bestimmter Berufs- oder Interessengruppen, die aber Auswirkungen auf das Recht haben (etwa mit Blick auf die Fahrlässigkeit) – dies lässt sich durchaus kritisch hinterfragen.

Mit Blick auf die hier untersuchten Interventionen ist zum einen festzustellen, dass operative Maßnahmen aus rechtlicher Perspektive dann eine Behandlungsalternative darstellen, wenn der konservative Therapieansatz nach mindestens sechs Monaten Therapiedauer keine ausreichende Besserung bringt. Die Besserung ist nicht ausreichend, wenn sich das Leiden der Person trotz Durchführung der konservativen Therapie nicht vermindert, eine Zunahme von sekundären Gewebeveränderungen zu verzeichnen ist oder die Therapie die Personen übermäßig belastet. In diesen Fällen sollte darüber aufgeklärt werden, auch wenn die konservativen Behandlungen den Vorzug verdienen. Es greifen dann die rechtlichen Regelungen für medizinisch indizierte Eingriffe, d. h. die entsprechenden Regelungen des Bürgerlichen Gesetzbuches mit spezifischen Folgen auch für die Haftung. Zum anderen ist zu beachten, dass vom Gemeinsamen Bundesausschuss 2017 beschlossen wurde, dass die Diagnose eines Lymphödem ab Stadium II für den langfristigen Heilmittelbedarf gelistet wird, um somit der Person eine langfristige Versorgung der Erkrankung zu gewährleisten. Für die operativen Maßnahmen gibt es keinen entsprechenden Beschluss.

Relevante organisatorische Aspekte betreffen bei diesen häufig lebenslang nötigen Therapien das Setting, in dem sie durchgeführt werden sowie den Bedarf einer interdisziplinären Zusammenarbeit. Die meisten Therapien werden entweder ambulant oder stationär – z. B. im Rahmen einer Rehabilitation durchgeführt und erfordern somit, dass die Patientinnen und Patienten jedes Mal den Weg zu dem entsprechenden Therapeuten auf sich nehmen. Manche Interventionen, insbesondere die Selbstanwendungen mit selbstangewendeter manueller Lymphdrainage, Kompression und anderen Komponenten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie, aber ggf. auch die intermittierende pneumatische Kompression können nach entsprechender Einführung durch geschultes Personal auch zu Hause durchgeführt werden. Ob dies in Anbetracht der Chronizität der Erkrankung eine Erleichterung für die Patientinnen und Patienten bedeutet, ist jedoch unklar, da die Selbstanwendung zeitintensiv ist und Selbstdisziplin erfordert.

Aus sozialer Sicht ist bei der Beurteilung der verschiedenen Therapien zu beachten, dass physikalische Therapien wohl gut akzeptiert werden, wobei es Evidenz gibt, dass das Kinesiotape besser akzeptiert wird, als die Kompression. Dies könnte jedoch von den persönlichen Erfahrungen der Patientinnen und Patienten abhängen. In der ethischen Domäne wird dagegen diskutiert, dass die Aussicht auf eine potentiell kurative Therapie dazu führen könnte, dass Patientinnen und Patienten einen chirurgischen Eingriff einer symptomatischen Therapie vorziehen. Aktuell liegen hierzu keine Daten vor und die Evidenz, die bezüglich der Präferenzen von Patientinnen und Patienten vorliegt beruht auf den

Aussagen einiger weniger Studien. Während die Diagnose eines Lymphödems ab Stadium II für den langfristigen Heilmittelbedarf gelistet ist, gibt es keinen entsprechenden Beschluss für operative Maßnahmen. Daher entsprechen operative Maßnahmen aus rechtlicher Sicht erst dann einem Fachstandard, der sich unter anderem an den Leitlinien der AWMF orientiert, wenn der konservative Therapieansatz nach mindestens sechs Monaten Therapie keine ausreichende Besserung bringt. Aus organisatorischer Sicht würde eine kurative, operative Behandlung weniger personelle Ressourcen brauchen als eine lebenslange physikalische Therapie. Ob und in welchem Umfang langfristig keine weiteren Therapien nach Operation nötig sind, lässt sich anhand der vorliegenden Studien jedoch nicht beurteilen. Die Qualifikation des benötigten Fachpersonals wäre eine ganz andere, sodass es hier vermutlich zu Engpässen käme, wenn sich zeigen würde, dass eine operative Therapie einen deutlichen Zusatznutzen hätte und von den Patientinnen und Patienten anderen Therapien vorgezogen würde. Aktuell fehlt aber für alle Interventionen, inklusive der komplexen physikalischen Entstauungstherapie als Ganzem, belastbare Evidenz zum Nutzen und Schaden, sodass diese fundamentale Information bei der Bestimmung der Präferenzen nicht berücksichtigt werden kann.

# HTA-Details

## A1 Projektverlauf

### A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2017 bis Juli 2018 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema „Fortgeschrittenes Lymphödem: Lassen sich durch nicht medikamentöse Verfahren die Symptome lindern?“ für die Erstellung eines HTA-Berichts mit der Projektnummer HT19-01 ausgewählt.

Die Erstellung des HTA-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines HTA-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst ein HTA-Berichtsprotokoll. Während der Erstellung des HTA-Berichtsprotokolls wurden von den externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte konsultiert. Das HTA-Berichtsprotokoll in der Version 1.0 vom 02.03.2020 wurde am 03.03.2020 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Auf Basis des HTA-Berichtsprotokolls wurde von den externen Sachverständigen unter Anwendung der Methodik des IQWiG ein vorläufiger HTA-Bericht erstellt, der zusätzlich einem Review durch eine nicht projektbeteiligte Person unterzogen wurde.

Der vorläufige HTA-Bericht wurde in der Version 1.0 vom 11.08.2021 am 12.08.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 09.09.2021 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen HTA-Bericht wurden am 30.09.2021 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert.

Im Anschluss an die Anhörung erstellten die externen Sachverständigen den vorliegenden HTA-Bericht, der die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben, enthält. Zudem werden die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen im Kapitel A6 „Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht“ des vorliegenden HTA-Berichts gewürdigt. Den HTA-Bericht hat das IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht mit Herausgeberkommentar sowie eine allgemeinverständliche Version (HTA kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt) werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Die zum



vorläufigen HTA-Bericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht“ zeitgleich mit dem HTA-Bericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

Dieser HTA-Bericht ist unter der Registrierungsnummer CRD42020178570 bei PROSPERO, einem prospektiven Register für systematische Übersichtsarbeiten, registriert.

## **A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf**

### **Vorläufiger HTA-Bericht im Vergleich zum HTA-Berichtsprotokoll**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im vorläufigen HTA-Bericht:

- Spezifizierung 1: Nutzenbewertung – Relevante Population

Nach Gesprächen mit dem klinischen Experten im Verlauf des Projektes wurde davon ausgegangen, dass der Einschluss von Studien mit Personen mit sekundärem Lymphödem nach venösen Grunderkrankungen eine deutliche Ausweitung des Projektes bedeutet hätte. Viele der Prüfinerventionen, die Gegenstand dieses Berichtes sind, werden auch bei venösen Ödemen angewendet. Entsprechend besteht die Möglichkeit, dass in Studien zu venösen Ödemen Patientinnen und Patienten, die gleichzeitig auch unter Lymphödem leiden, als eine Subgruppe untersucht werden. Für die Identifikation von solchen Studien wäre aber eine noch breiter angelegte Literatursuche nötig gewesen. Entsprechend wurden Patientinnen und Patienten mit sekundärem Lymphödem nach venösen Grunderkrankungen (z. B. venöse Insuffizienz oder post-thrombotischem Syndrom) ausgeschlossen (siehe 3.1).

- Spezifizierung 2: Nutzenbewertung – Zahl der Reviewer

Um die Kontinuität im Verlauf des Projektes trotz Umstellung des Projektteams zu garantieren, wurde bei Klärungsbedarf im Rahmen des Screenings bei Dissens ein 3. Reviewer, der für die Projektplanung verantwortlich war, konsultiert (siehe 3.1).

- Spezifizierung 3: Nutzenbewertung – Zeitraum der Suche nach systematischen Reviews

Für die Prüfung der Referenzlisten wurden nur die aktuellsten, d. h. in den letzten 2 Jahren publizierten, systematischen Reviews genutzt, da davon ausgegangen wurde, dass diese auch den größten, für diesen Bericht relevanten, Suchzeitraum abdecken können (siehe 3.1).

- Spezifizierung 4: Nutzenbewertung – Definition der relevanten Vergleichsinterventionen

Als Vergleichsintervention wurden nur jeweils andere Prüfinerventionen berücksichtigt. Variationen der gleichen Prüfinervention, wie z. B. der Vergleich einer Kompression mit

unterschiedlichen Drücken wurden nicht berücksichtigt, da es nicht das Ziel des Berichts war, mögliche Verbesserungen in der Durchführung einer Intervention zu untersuchen (siehe 3.1).

- Spezifizierung 5: Nutzenbewertung – Relevante Messzeitpunkte

Aus der identifizierten Literatur und Gesprächen mit dem klinischen Fachexperten ging hervor, dass bei den in der Literatursuche identifizierten Prüfinerventionen – abgesehen von den operativen Verfahren und möglicherweise auch bei der Lasertherapie – von nicht kurativen Effekten ausgegangen werden muss. In vielen Studien folgte anschließend an eine 1. Phase mit der Prüfinervention eine 2. Phase mit einer Erhaltungstherapie ohne Prüfinervention. Zu Messzeitpunkten am Ende oder während dieser 2. Phase hängen die beobachteten Effekte somit nicht nur von der Wirksamkeit der Prüfinervention, sondern auch der Wirksamkeit der Erhaltungstherapie ab. Beobachtete Effekte können daher für nicht-kurative Verfahren nicht mehr eindeutig auf die Prüfinervention zurückgeführt werden.

Entsprechend wurde für nicht-kurative Prüfinerventionen wie z. B. der KPE, der längste Zeitpunkt während oder direkt nach Abschluss der Prüfinervention untersucht.

Für Therapien wie zum Beispiel operative Verfahren oder Lasertherapie, bei denen kurative Effekte (mit-)angestrebt werden, wurden zusätzlich Effekte zum längsten Nachbeobachtungszeitpunkt berichtet (siehe 3.1).

- Spezifizierung 6: Rechtliche Aspekte – Methodisches Vorgehen

Eine rechtliche Begutachtung basiert klassischerweise auf einer von den relevanten Normen ausgehenden Literaturrecherche in den juristischen Datenbanken (juris, beck-online). Dabei werden – unter Einbeziehung der in dem von Brönneke 2016 entwickelten Leitfaden geforderten Aspekte – zum einen die Regulierungen und Leitlinien mit Blick auf die Behandlungsmethode, zum anderen die allgemeinen Regelungen des BGB zum Behandlungsvertrag sowie die sozialrechtlichen Normen zur Erstattung der Behandlungsmethode bei gesetzlich Krankenversicherten berücksichtigt. Welche Normen einschlägig sind ergibt sich aus der Expertise und dem Überblick über das Rechtssystem. Die Anwendung der Normen auf den Anwendungsfall erfolgt unter Verwendung der gängigen juristischen Auslegungsmethoden: grammatikalisch, systematisch, historisch und teleologisch. Mittels dieser Methoden und mit Unterstützung der dargestellten Literatur wird also das Gesetz angewandt. Dies erfolgte auch hier, wobei auf Aspekte des bereits erwähnten Leitfadens eingegangen wurde (siehe 3.4).

- Spezifizierung 7: Ethische Aspekte – Methodisches Vorgehen

Als Informationsquellen wurden die Datenbanken MEDLINE und ETHMED und Google Scholar und Google genutzt. Einschlusskriterien waren: Publikationsdatum Jahr 2000 oder jünger,

betrachtete Patientengruppen schließen Personen mit Lymphödem nach Brustkrebs ein, geographischer Fokus der Studie Europa oder USA.

Da ethische Herausforderungen spezifischer Therapieformen vom gesellschaftlichen, politischen und regulatorischen Rahmen abhängen, in dem diese Therapien Anwendung finden, wurden nur Publikationen eingeschlossen, die im Jahr 2000 oder später publiziert worden sind und die einen geographischen Fokus auf Europa oder die USA haben, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die aktuelle Situation in Deutschland sicherzustellen. Es wurden außerdem Publikationen mit berücksichtigt, die sich auf Personen mit Lymphödem nach Brustkrebs beziehen, da sich der Vergleich dieser Patientengruppe mit anderen Patientengruppen bei der orientierenden Literaturrecherche als ethisch besonders relevant herausstellte (siehe 3.3).

- Spezifizierung 8: Soziale Aspekte – Methodisches Vorgehen

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (zum Beispiel Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf. Für die Aufarbeitung sozialer Aspekte wurde eine orientierende Recherche in der Datenbank Medline (PubMed) durchgeführt und durch websitebasierte Recherchen ergänzt. Zudem werden jene Studien auf soziale Aspekte hin gesichtet, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden und die Protokolle zu den Betroffenenengesprächen auf soziale Aspekte hin gesichtet. Weitere Informationsquellen wurden aufgrund der über diese Wege bereits vergleichsweise umfangreich identifizierten Quellen nicht verwendet (siehe 3.4).

### **HTA-Bericht im Vergleich zum vorläufigen HTA-Bericht**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im HTA-Bericht:

- Änderung 1: Nutzenbewertung – Ergebnisse der Studie von Szolnoky

Die Ergebnisse der Studie von Szolnoky 2009 [31] für den Endpunkt Schwellung wurden von „nicht signifikant“ zu  $p < 0,05$  in der Tabelle 32 geändert. Das Ergebnis des Vergleichs der beiden Studiengruppen für den Endpunkt „Reduktion der lymphödemassoziierten subjektiven Symptome“ ist in Tabelle 32 korrekt als nicht statistisch signifikant dokumentiert, während es im Rest des Dokuments hiess, dass keine Aussage zum Nutzen möglich sei. Entsprechend wurden auch die Ergebnisse in den Abschnitten 4.5.6, 4.6, 4.7 und 7, der Tabelle 2 und der Tabelle 3, sowie die Kernaussagen und die Schlussfolgerung adaptiert.

- Änderung 2: Nutzenbewertung – Vergleich Kompression versus Placebo-Kinesiotape

Es wurden noch Daten für den Vergleich der Kompression versus Placebo-Kinesiotape aus der dreiarmligen Studie von Taradaj 2016 [26] ergänzt.

- Änderung 3: Ökonomische Bewertung – Kosten vaskularisierter Lymphknotentransfer

Die Kosten für den VLNT wurden neu berechnet anhand des ICD-10 Codes I97.21 und des OPS-Codes 5-858.41. Die neuen Ergebnisse wurden entsprechend in den Kernaussagen, sowie in den Abschnitten 5.1, 7, 9 und A4.1.2 geändert.

- Spezifizierung 1: Hintergrund – Liste der möglichen Grunderkrankungen

Bei der Auflistung der möglichen Ursachen für sekundäre Lymphödeme wurde im Hintergrund ergänzt, dass es sich hier um Beispiele handelt (siehe 1.2.2).

- Spezifizierung 2: Hintergrund – Beschreibung der klinischen Untersuchung

Die Angabe im Hintergrund (siehe 1.2.6), dass die Inspektion im Stehen stattfindet, wurde entfernt.

- Spezifizierung 3: Hintergrund – Bezeichnungen der untersuchten Erkrankung

Der Text (siehe 1.2.5) stellt klar, dass der Begriff der Elephantiasis nicht mehr gebräuchlich ist.

- Spezifizierung 4: Hintergrund – Wirkmechanismen der Therapien

Der Text in Abschnitt 1.2.7 wurde adaptiert, um klarzustellen, dass es sich hier nicht um eine komplette Liste der Wirkmechanismen handelt.

- Spezifizierung 5: Diskussion – Evidenz in anderen systematischen Reviews

Der Text im Abschnitt 8.1 wurde adaptiert, um klarzustellen, dass es sich bei den Schlussfolgerungen zum frühen Lymphödem um eine Aussage der Reviewautoren des zitierten Reviews und nicht der Autoren des HTA-Berichts handelt.

- Spezifizierung 6: Nutzenbewertung – Übertragbarkeit der Daten auf andere Populationen und auf den deutschen Versorgungskontext

In den Kernaussagen, Schlussfolgerungen und im Abschnitt 7 wurden Informationen zu den Grunderkrankungen ergänzt und in den Kernaussagen und Schlussfolgerungen wurde ein Abschnitt zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Populationen eingefügt.

In den Kernaussagen und Abschnitt 9 wurde eine Textpassage bzgl. der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland aufgrund der untersuchten Interventionen in den Studien ergänzt.

- Spezifizierung 7: Nutzenbewertung – Diskussion der Ergebnisse zur IPK

In Abschnitt 7 wurden auch die Ergebnisse der anderen Studien zur IPK in Anbetracht der angepassten Ergebnisse der Studie von Szolnoky und der Darstellung der Grunderkrankungen neu diskutiert.

- Spezifizierung 8: Nutzenbewertung – Untersuchung der komplexen physikalischen Entstauungstherapie

In den Kernaussagen, Schlussfolgerungen und in Abschnitt 7 wird explizit erwähnt, dass keine der identifizierten Studien die komplexe physikalische Entstauungstherapie in ihrer Gesamtheit untersucht.

- Spezifizierung 9: Nutzenbewertung – Andere operative Verfahren

In den Kernaussagen und Schlussfolgerungen wurde noch einmal explizit darauf hingewiesen, dass Evidenz zu anderen operativen Verfahren als dem VLNT fehlt.

- Spezifizierung 10: Nutzenbewertung – Fokussierung auf die Interventionsvergleiche mit Anhaltspunkten für einen Nutzen oder Schaden

Um die Leserlichkeit des Textes zu verbessern, wird in den Kernaussagen und Schlussfolgerungen nur noch auf die Therapievergleiche eingegangen, für die sich Anhaltspunkte für einen Nutzen oder Schaden fanden. Für den Vergleich Kinesiotape versus Kompression wurde in den Kernaussagen und Schlussfolgerungen expliziter auf die widersprüchlichen Ergebnisse eingegangen.

- Spezifizierung 11: Nutzenbewertung – Frage der Themenvorschlagenden

In den Kernaussagen und Abschnitt 4.3, 7 und 9 wurde explizit auf die mangelnde Evidenz zu den Effekten der Therapien auf Hautschäden hingewiesen.

- Spezifizierung 12: Gesundheitsökonomie – Szenario für Kostenschätzung

In den Kernaussagen, Abschnitt 7 und Schlussfolgerungen wurde ergänzt, dass die Schätzung der Kosten am Beispiel des Armlymphödems nach Brustkrebs vorgenommen wurde.

- Spezifizierung 13: Gesundheitsökonomie – Selber zu tragende Kosten

In Abschnitt 5.1 wurde ergänzt, für welche Therapien die Patientinnen und Patienten häufig selber die Kosten tragen müssen.

- Spezifizierung 14: Gesundheitsökonomie und organisatorische Aspekte – Bedarf an weiteren Therapien nach Operation

In den Kernaussagen und Schlussfolgerungen sowie in Abschnitt 5.1 und 6.4 wurde ergänzt, dass der Bedarf weiterer Therapien nach Operationen vom Erfolg der Operation abhängt bzw.

dass nicht bekannt ist, ob und wenn ja in welchem Umfang nach Operationen weitere Therapien nötig sind.

- Spezifizierung 15: Rechtliche Aspekte – Rolle der operativen Verfahren

In der juristischen Domäne wurde der Text in Abschnitt 6.3 und Tabelle 55 sowie in den Kernaussagen umformuliert, um besser zu beschreiben, was einer ausreichenden Verbesserung nach konservativer Therapie entspricht.

- Spezifizierung 16: Methoden – Vorgehen bei den Betroffeneninterviews

Es wurde neu in den Methoden Abschnitt 3.5 eingefügt, der das Vorgehen bzgl. der Interviews mit Betroffenen beschreibt.

- Spezifizierung 17: Soziale Aspekte – Definition des Lymphödems

Der Text in der sozialen Domäne in Abschnitt 6.2 und A5.2.2 wurde adaptiert, damit klar ist, dass es sich bei der Aussage zur Definition des Lymphödems um ein Zitat handelt und das Problem nicht eine fehlende deutsche Definition, sondern eine fehlende klare und internationale Definition ist.

- Spezifizierung 18: Organisatorische Aspekte – Selbstanwendungen

Es wurde in den Kernaussagen und den Abschnitten 6.4, 7 und 9 festgehalten, dass es unklar ist, ob die Selbstanwendung für die Betroffenen eine Erleichterung darstellt.

In Tabelle 57 wurde die Aussage zur Vergütung geändert und nun explizit festgehalten, dass es unklar ist, ob die Anleitung zum Selbstmanagement vergütet wird.

- Spezifizierung 19: Organisatorische Aspekte – Interdisziplinäre Zusammenarbeit

Es wurde eine Passage bzgl. der Notwendigkeit einer interdisziplinären Zusammenarbeit in den Kernaussagen sowie im Abschnitt 6.4, 9 und A5.4.2 eingefügt.

## **A2 Details der Methoden – Methodik gemäß HTA-Berichtsprotokoll**

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

### **A2.1 Nutzenbewertung**

#### **A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien**

##### **Population**

In den HTA-Bericht werden Studien mit Patientinnen und Patienten ohne Alterseinschränkung, die an einem fortgeschrittenen primären oder sekundären Lymphödem (gemäß ICD-10 I89, I97, Q82; ab Stadium II) leiden, aufgenommen [4,20]. Dabei werden Lymphödeme an allen Körperteilen, die ein- oder beidseitig (uni- oder bilateral) auftreten, berücksichtigt. Für den Einschluss einer Studie ist es ausreichend, wenn die Studienautorinnen und -autoren anführen, dass die eingeschlossenen Personen an einem fortgeschrittenen oder progressiven oder moderaten oder nicht spontan reversiblen Lymphödem leiden, auch wenn keine konkrete Definition (nach Tabelle 1) angeführt wird.

Ausgeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit Lymphödemem aufgrund von Wurminfektionen (Filariose, tropisches Lymphödem, tropische Elephantiasis) oder Lepra.

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

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

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung mit nicht medikamentösen Verfahren (als Mono- oder Kombinationstherapie) dar. Dazu zählen:

- 1) KPE oder einzelne Komponenten der KPE oder
- 2) operative Maßnahmen oder
- 3) jegliche andere nicht medikamentöse Verfahren (zum Beispiel AIK / IPK, Lymphtaping, Softlaser/Photobiomodulation, Bewegungstherapien im Wasser, Akupunktur, Thermotherapien, Tiefenoszillation).

Als Prüfintervention werden medikamentöse Behandlungsformen und Lifestyle-Interventionen (zum Beispiel Ernährungsinterventionen), die als Monotherapie eingesetzt werden, ausgeschlossen. Medikamentöse Behandlungsformen und Lifestyle-Interventionen im Rahmen einer Begleitbehandlung sind jedoch zulässig.

Als Vergleichsintervention kann die jeweils andere oben erwähnte Prüfintervention (als Mono- oder Kombinationstherapie) oder eine medikamentöse Behandlung (als Mono- oder

Kombinationstherapie) oder eine Scheinbehandlung (zum Beispiel mit Placebo) oder keine aktive Behandlung (zum Beispiel Warteliste) dienen.

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

Es wird geprüft, ob die in den Studien eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität, wie
  - Gesamtmortalität
  - krankheitsbezogene Mortalität
- Morbidität, wie
  - Schwellungen
  - Schmerzen
  - Stauungsbeschwerden
  - Spannungen
  - Beweglichkeit
  - Schwere Folgekomplikationen, wie z. B. lymphostatische Hautveränderungen, Infektionen, Lymphostatische Fibrose / Sklerose
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe, wie z. B. Stigmatisierung
- unerwünschte Ereignisse, wie
  - Art und Anzahl unerwünschter Ereignisse in Zusammenhang mit der Intervention
  - Therapieversagen (zum Beispiel persistierende Schwellung, Amputation)

Subjektive Endpunkte, wie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsfähigkeit oder krankheitsbezogene Symptome, werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel mit validierten Skalen) erfasst wurden.

Ergänzend werden der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Behandlung betrachtet. Die Patientenzufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte



abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben.

**Studientypen**

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

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

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

**Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

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

**Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

**Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der folgenden Tabelle 4 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

<b>Einschlusskriterien</b>	
EN1	Patientinnen und Patienten jeglichen Alters mit progressivem / fortgeschrittenem primären oder sekundären Lymphödem ab Stadium II (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
EN2	Prüfintervention (als Mono- oder Kombinationstherapie): Behandlung mit nicht medikamentösen Verfahren (i) KPE oder einzelne Komponenten der KPE oder (ii) operative Maßnahmen oder (iii) jegliche andere nicht medikamentöse Verfahren (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
EN3	Vergleichsintervention: Behandlung mit anderer Prüfintervention (als Mono- oder Kombinationstherapie), medikamentöser Behandlung (als Mono- oder Kombinationstherapie), Scheinbehandlung, keine Behandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
EN4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1 formuliert
EN5	Randomisierte kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<b>Ausschlusskriterien</b>	
AN1	Ausgeschlossen werden Studien, die Patientinnen und Patienten mit Lymphödemen aufgrund von Wurminfektionen (Filariose, tropisches Lymphödem, tropische Elephantiasis) oder Lepra untersuchen (siehe Abschnitt A2.1.1)
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht der den Kriterien des CONSORT-Statements [88] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>AN: Ausschlusskriterium Nutzenbewertung; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EN: Einschlusskriterium Nutzenbewertung; KPE: Komplexe physikalische Entstauungstherapie</p>	

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

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Prüfinterventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsinterventionsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn

Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

### **A2.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung**

#### **Informationsquellen**

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

#### ***Primäre Informationsquellen***

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews)
- Studienregister
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

#### ***Weitere Informationsquellen und Suchtechniken***

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien
- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

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

#### **Selektion relevanter Studien**

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

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 spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz

geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

### ***Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus weiteren Informationsquellen***

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

- Studienregister

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.

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

## **A2.1.3 Informationsbewertung und Synthese**

### **Darstellung der Einzelstudien**

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

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die im Folgenden beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

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

### **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 zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse***

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

#### ***B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse***

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

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

### **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 untersucht [89]. 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 [90]. 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 und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren.

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie zum Beispiel das Betabinomialmodell bei binären Daten angewendet werden [91].

### **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 eingestufte Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird. Potentielle Sensitivitätsanalysen könnten der Ausschluss von Studien mit hohem Biasrisiko oder der Ausschluss von Studien ohne Angabe konkreter Angaben des Schweregrads des Lymphödems sein.

### **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 Metaregressionen 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:

- Prüfintervention
- Alter
- Schweregrad der Erkrankung
- Begleittherapien
- Extremität

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 und Patienten eingeschränkt werden.

### **Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: 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 5 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 5: 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 <sup>a</sup>		
				deutlich	mäßig	nein
<b>Qualitative Ergebnis- sicherheit</b>	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.						

## A2.2 Ökonomische Bewertung

### A2.2.1 Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden – sofern Daten über die Mengen und Preise aus Deutschland erhältlich sind – die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, zum Beispiel aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis-related Groups (DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin beziehungsweise Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungs-fähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

### A2.2.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

#### A2.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

##### Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [92], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne). Werden diese Studientypen im Rahmen der Recherche nicht identifiziert, erfolgt der Einschluss vergleichender gesundheitsökonomischer Studien mit



einer Aussage zu den Kosten der Intervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen.

### **Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

### **Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug**

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

### **Tabellarische Darstellung der Kriterien**

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 4 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 6: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

<b>Einschlusskriterien</b>	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt A2.2.2.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch

### **A2.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung**

#### **Informationsquellen**

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

#### ***Primäre Informationsquellen***

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase

#### ***Weitere Informationsquellen und Suchtechniken***

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

- Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht

### **Selektion relevanter Publikationen**

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt A2.2.2.1) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

### **A2.2.2.3 Informationsbewertung**

#### **Datenextraktion**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

#### **Bewertung der Berichtsqualität**

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS-Statement) [93].

#### **Bewertung der Übertragbarkeit**

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [94].

### **A2.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese**

Die ökonomische Bewertung betrachtet zum einen die Kosten, die mit der Technologie und der Vergleichsintervention verbunden sind (Interventionskosten). Zum anderen werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen. Ergänzend können auch vergleichende gesundheitsökonomische Studien mit Aussagen zu den Kosten der Intervention und Vergleichsintervention betrachtet werden.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität beziehungsweise der in den Studien berichteten Kosten und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

## **A2.3 Ethische Aspekte**

### **A2.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen**

Ethische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studententyp.

Im HTA-Bericht werden Aussagen zu ethischen Aspekten und Argumenten zu der untersuchenden Technologie berücksichtigt.

### **A2.3.2 Informationsbeschaffung**

#### **Orientierende Recherche**

Für die Informationsbeschaffung erfolgt in einem ersten Schritt eine Orientierung zu möglichen ethisch relevanten Argumenten und Aspekten durch eine Ausarbeitung des Hofmanschen Fragenkatalogs [21]. Anschließend wird eine orientierende Recherche in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- EthxWeb
- ETHICSWEB
- MEDLINE
- CINAHL
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Webseiten von Interessenvertretern
- Screening von zur Nutzen- bzw. zur ökonomischen Bewertung eingeschlossenen Studien nach ethischen Aspekten

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

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

#### **Weitere Informationsquellen**

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche ethische Argumente geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien

- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können "reflective thoughts", also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche ethische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [22].

### **A2.3.3 Informationsaufbereitung**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt in Orientierung an den übergeordneten Fragestellungen des vereinfachten Fragenkatalogs von Hofmann [21]. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

In der Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt eine Auseinandersetzung mit sozialen und moralischen Normen und Werten, die in Beziehung zur Technologie des HTA-Berichts stehen.

## **A2.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

### **A2.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen**

Soziale, rechtliche und organisatorische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Argumente beziehungsweise Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

## **A2.4.2 Informationsbeschaffung**

### **Orientierende Recherche**

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- MEDLINE
- Social Science Citation Index (SSCI)
- Leitliniendatenbanken
- Daten aus nationalen und regionalen Registern
- Angaben aus Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretern

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

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

### **Weitere Informationsquellen**

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche soziale, rechtliche und / oder organisatorische Argumente und Aspekte geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können ‚reflective thoughts‘, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale, rechtliche oder organisatorische Argumente und Aspekte, als Informationsquelle genutzt werden [22].

### **A2.4.3 Informationsaufbereitung**

#### **Datenextraktion**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

#### **Soziale Aspekte**

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (zum Beispiel Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygemba 2016 vorgeschlagenen umfassenden konzeptionellen Rahmen [23].

#### **Rechtliche Aspekte**

Rechtliche Aspekte im HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (zum Beispiel Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (zum Beispiel Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten [95].

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

#### **Organisatorische Aspekte**

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, welche durch eine Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden [77].

**A2.5 Domänenübergreifende Zusammenführung**

Die relevanten Argumentationsstränge und Ergebnisse aller Domänen (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Ethik, Soziales, Recht und Organisation) werden abschließend qualitativ zusammengeführt. Dieser Schritt wird durch eine Diskussionsrunde mit allen Berichterstellerinnen und -erstellern, die sich für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt.

### **A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung**

#### **A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Primäre Informationsquellen**

###### **A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.1.1. Die letzte Suche fand am 27.02.2020 statt. Um die gesamte Informationsbeschaffung für die Nutzenbewertung abzubilden, wurden in Abbildung 1 zusätzlich die Treffer aus Studienregistern und Referenzlisten von systematischen Reviews abgebildet.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.1.3.



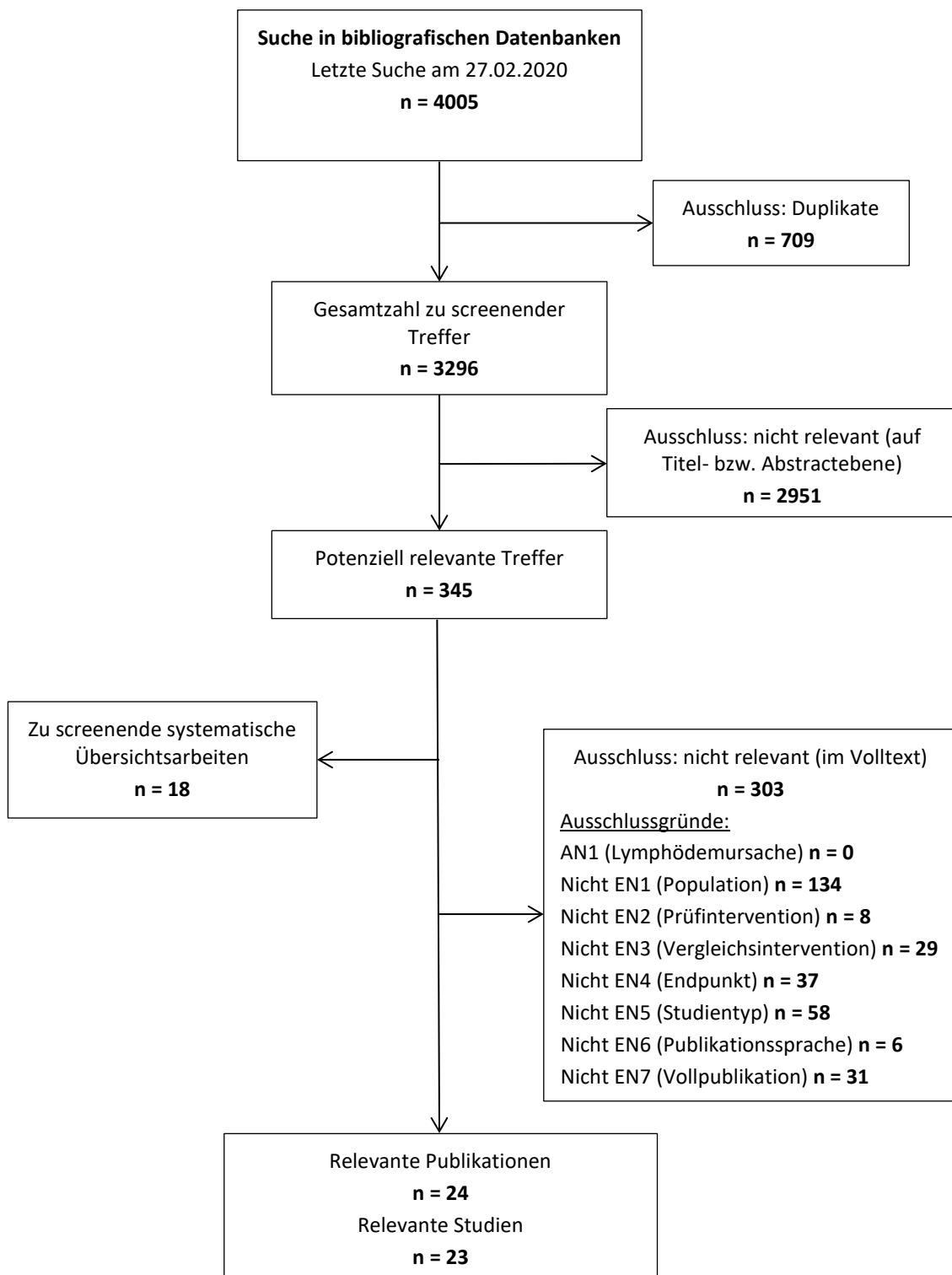


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

**A3.1.1.2 Studienregister**

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien bzw. Dokumente identifiziert (Tabelle 7):

Tabelle 7: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Akgul 2020	NCT03080207	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03080207?term=Akgul&amp;draw=2&amp;rank=3">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03080207?term=Akgul&amp;draw=2&amp;rank=3</a>	nein, aber zusätzliche Information zu inkludierter Studie Akgul 2020
Bao 2018	NCT01706081	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01706081">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01706081</a>	ja
Dunn 2019	NCT03825263	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03825263">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03825263</a>	Nein, aber zusätzliche Information zu inkludierter Studie Dunn 2019
Kilmartin 2020	NCT01351376	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01351376">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01351376</a>	ja
Ridner 2013	NCT00852930	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00852930?term=ridner&amp;draw=2&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00852930?term=ridner&amp;draw=2&amp;rank=5</a>	ja
Tambour 2018	NCT02015897	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02015897">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02015897</a>	nein, aber zusätzliche Information zu inkludierter Studie Tambour 2018
Tantawy 2019	NCT03401086	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03401086?term=Nct03401086&amp;draw=2">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03401086?term=Nct03401086&amp;draw=2</a>	nein, aber zusätzliche Information zu inkludierter Studie Tantawy 2019
Taradaj 2016	ACTRN12613001173785	<a href="https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12613001173785">https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12613001173785</a>	nein, aber zusätzliche Information zu inkludierter Studie Taradaj 2016
Tsai 2009	NCT00155220	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00155220">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00155220</a>	nein, aber zusätzliche Information zu inkludierter Studie Tsai 2009

Außerdem wurden in den Studienregistern 2 laufende, 1 abgebrochene, 1 mit unklarem Status, 3 geplante und 3 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A10.1.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 02.03.2020 statt.

### **A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

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

#### **A3.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A9.1.2. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

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

#### **A3.1.2.2 Autorenanfragen**

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.

#### **A3.1.2.3 Anhörung**

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

### **A3.1.3 Resultierender Studienpool**

Durch die verschiedenen Recherschritte konnten insgesamt 23 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 8).

Keine dieser Studien konnten nur aus nicht öffentlichen Quellen identifiziert werden.

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung

	Studie	Verfügbare Dokumente			
		Vollpublikation (in Fach- zeitschriften)	Registereintrag	Ergebnis- bericht aus Studien- registern	Studienbericht aus Herstellerunter- lagen (nicht öffentlich zugänglich)
1	Akgul 2020	Ja [14]	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03080207?term=Akgul&amp;draw=2&amp;rank=3">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03080207?term=Akgul&amp;draw=2&amp;rank=3</a>	-	-
2	Bao 2018	Ja [46]	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01706081">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01706081</a>	Ja	-
3	Bergmann 2014	Ja [45]	-	-	-
4	Buragadda 2015	Ja [44]	-	-	-
5	Chmielewska 2016	Ja [43]	-	-	-
6	Dionyssiou 2016	Ja [42]	-	-	-
7	Dunn 2019	Ja [41]	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03825263">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03825263</a>	Nein	-
8	Fukushima 2017	Ja [40]	-	-	-
9	Gradalski 2015	Ja [39]	-	-	-
10	Kilmartin 2020	Ja [38]	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01351376">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01351376</a>	Ja	-
11	Li 2017	Ja [37]	-	-	-
12	Ligabue 2019	Ja [36]	-	-	-
13	Melgaard 2016	Ja [35]	-	-	-
14	Pekyavas 2014	Ja [12]	-	-	-
15	Ridner 2013	Ja [34]	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00852930?term=ridner&amp;draw=2&amp;rank=5">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00852930?term=ridner&amp;draw=2&amp;rank=5</a>	Ja	-
16	Sanal-Toprak 2019	Ja [33]	-	-	-
17	Smykla 2013	Ja [32]	-	-	-
18	Szolnoky 2009	Ja [31]	-	-	-
19	Szuba 2002	Ja [30]	-	-	-
20	Tambour 2018	Ja [29]	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02015897">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02015897</a>	Nein	-

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung (Fortsetzung)

	Studie	Verfügbare Dokumente			
		Vollpublikation (in Fach- zeitschriften)	Registereintrag	Ergebnis- bericht aus Studien- registern	Studienbericht aus Herstellerunter- lagen (nicht öffentlich zugänglich)
21	Tantawy 2019	Ja [27]	<a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03401086?term=Nct03401086&amp;draw=2">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03401086?term=Nct03401086&amp;draw=2</a>	Nein	-
22	Taradaj 2016	Ja [26]	<a href="https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12613001173785">https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?ACTRN=12613001173785</a>	Nein	-
23	Tsai 2009	Ja [25]	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00155220">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00155220</a>	Nein	-

### A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 9 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 9: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

	Studie	Link zum Eintrag im Studienregister	Studien- typ	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
1	NCT01019512	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01019512">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01019512</a>	RCT	60	abgebrochen
2	Ctri/2018/03/012510	<a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=23377">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=23377</a>	RCT	128	laufend/unklar <sup>a</sup>
3	umin000031082	<a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000034567">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000034567</a>	RCT	40	geplant/unklar <sup>b</sup>
4	umin000030357	<a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000034539">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000034539</a>	RCT	25	abgeschlossen
5	Irct20190312043024n1	<a href="https://en.irct.ir/trial/39166">https://en.irct.ir/trial/39166</a>	RCT	51	laufend/unklar <sup>a</sup>
6	PACTR201711002778300	<a href="https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=2778">https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=2778</a>	RCT	84	geplant/unklar <sup>c</sup>
7	NCT04158193	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04158193">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04158193</a>	RCT	60	geplant
8	NCT02506530	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02506530">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02506530</a>	RCT	93	abgeschlossen
9	NCT02517086	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02517086">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02517086</a>	RCT	3	unklar <sup>d</sup>
10	NCT01779063	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779063">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01779063</a>	RCT	160	abgeschlossen
a: Geplantes Studienende unbekannt b: Letzte Änderung im Januar 2018 c: Das letzte Follow-Up ist für März 2018 geplant, aber die Rekrutierung hat noch nicht begonnen. d: Status der Studie im Register als „unknown“ bezeichnet RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

## A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

### A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Studien- design	Patienten- zahl N (random.)	Intervention (standardisiert)	Vergleich 1	Vergleich 2	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Interventionsdauer, Studiendauer	Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)
<b>KPE Komponente 1 (Lymphdrainage)</b>								
Bergmann 2014 [45]	RCT	66	MLD + Co- Intervention <sup>a</sup> (ohne leichte Berührung)	Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>a</sup> (mit leichter Berührung)	-	Brasilien, k.A.	24 Tage <sup>b</sup> ±12,38	Schwellung; Schmerzen (VAS); Beweglichkeit; Wert der Behandlung; Bereitschaft, Therapie zu wiederholen
Gradalski 2015 [39]	RCT	60	MLD + Co- Intervention <sup>c</sup>	Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>c</sup>	-	Polen, k.A.	2 Wo, 26 Wo	Schwellung
Ridner 2013 [34]	RCT	46	LLLT + MLD + Co- Intervention <sup>d</sup>	LLLT + Co- Intervention <sup>d</sup>	MLD + Co- Intervention <sup>d,e</sup>	USA, k.A.	k.A. <sup>f</sup>	Schwellung, QoL (ULL-27; FACT-B), Anzahl der von TN berichteten Symptome, Psychische Leiden (POMS-SF), Depressive Symptome (CES-D), Gesamte Krankheitslast (LSIDS-A)
Tambour 2018 [29]	RCT	77	MLD + Co- Intervention <sup>g</sup>	Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>g</sup>	-	Dänemark , k.A.	4 Wo, 7 Mo	Schwellung, Schmerzen (EQ-5D-5L), Stauungsbeschwerden (NRS), Spannungen (NRS), Beweglichkeit (EQ-5D-5L), Selbstversorgung (EQ-5D- 5L), Alltagstätigkeiten (EQ-5D-5L), Ängstlichkeit (EQ-5D-5L), aktueller Gesundheitszustand (VAS)

(Fortsetzung)



Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl N (random.)	Intervention (standardisiert)	Vergleich 1	Vergleich 2	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Interventionsdauer, Studiendauer	Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)
<b>KPE Komponente 2 (Kompression)</b>								
Pekyavas 2014 [12]	RCT	45	Kompression (Binde) + KT + Co- Intervention <sup>h</sup>	KT + Co- Intervention <sup>h</sup>	Kompression (Binde) + Co- Intervention <sup>h, e</sup>	Türkei, k.A.	10 Tage, 1 Mo	Schwellung, Schmerzen (VAS), Stauungsbeschwerden (VAS), Spannungen (VAS), QoL (SF-36.p; SF- 36.m), Einschränkung von Alltagsaktivitäten (VAS), Unbehagen (VAS), Taubheit (VAS), Steifheit (VAS), Patientenzufriedenheit mit Behandlung bei Nacht (VAS), Juckreiz durch KT (VAS), Wundbildung durch KT (VAS)
Smykla 2013 [32]	RCT	75	KT + Co- Intervention <sup>i, e</sup>	Placebo-KT + Co-Intervention <sup>i</sup>	Kompression (Binde, mehrlagig) + Co- Intervention <sup>i</sup>	Polen, Dezember 2012 bis August 2013	4 Wo, 4 Wo	Schwellung, Allergische Hautreaktion nach KT
Taradaj 2016 [26]	RCT	82	KT + Co- Intervention <sup>j</sup>	Placebo-KT + Co-Intervention <sup>j</sup>	Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>j</sup>	Polen, Juni 2013- Februar 2015	4 Wo, 4 Wo	Schwellung, Beweglichkeit, Griffstärke, inflammatorische und allergische Reaktionen an den Anwendungsstellen, Beschwerden bei Kompressionstherapie

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl N (random.)	Intervention (standardisiert)	Vergleich 1	Vergleich 2	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Interventionsdauer, Studiendauer	Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)
<b>KPE Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie)</b>								
Chmielewska 2016 [43]	RCT	21	Sport (mit Kompression) + Co-Intervention <sup>k</sup>	Kein Sport, nur Co-Intervention <sup>k</sup>	-	Polen, 2014	4 Wo, 1 Mo	Schwellung
Fukushima 2017 [40]	RCT (cross-over)	23	Sport (hohe Belastung) + Co-Intervention <sup>l</sup>	Sport (geringe Belastung) + Co-Intervention <sup>l</sup>	Kein Sport, nur Co-Intervention <sup>l</sup>	Japan, k.A.	15 Min, 2 Wo	Schwellung, Schmerzen (VAS), Stauungsbeschwerden (VAS), Spannungen
<b>Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten</b>								
Buragadda 2015 [44]	RCT	60	Heimprogramm (LD, Hautpflege, Atemübungen und Sport) + Co-Intervention <sup>m</sup>	Kein Heimprogramm, nur Co-Intervention <sup>m</sup>	-	Indien; k.A.	6 Wo, 6 Wo	Schwellung, Schmerzen (VAS), Einschränkungen von Arm, Schulter und Hand (DASH)
Ligabue 2019 [36]	RCT	41	Kurs zur Selbstanwendung der KPE (MLD, Kompression, Atemübungen und Sportübungen in Selbstanwendung) + Co-Intervention <sup>n</sup>	Broschüre zu Übungen, Verhaltens- und Hygienestandards nach Brustchirurgie + Co-Intervention <sup>n</sup>	-	Italien, k.A.	4 Wo, 6 Mo	Schwellung, Schmerzen (NPRS)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl N (random.)	Intervention (standardisiert)	Vergleich 1	Vergleich 2	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Interventionsdauer, Studiendauer	Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)
<b>Kinesiotape</b>								
Melgaard 2016 [35]	RCT	11	KT + Kompression (Kleidung) 2x pro Woche + Co- Intervention <sup>h</sup>	Kompression (Binde, kurzzug) + Kompression (Kleidung) 4x/ Wo + Co- Intervention <sup>h</sup>	-	Dänemark, Januar 2012- April 2013	4 Wo, 4 Wo	Schwellung
Pekyavas 2014 [12]	RCT	45	Kompression (Binde) + KT + Co- Intervention <sup>h</sup>	KT + Co- Intervention <sup>h, e</sup>	Kompression (Binde) + Co- Intervention <sup>h</sup>	Türkei, k.A.	10 Tage, 1 Mo	Schwellung, Schmerzen (VAS), Stauungsbeschwerden (VAS), Spannungen (VAS), QoL (SF-36.p; SF- 36.m), Einschränkung von Alltagsaktivitäten (VAS), Unbehagen (VAS), Taubheit (VAS), Steifheit (VAS), Patientenzufriedenheit mit Behandlung bei Nacht (VAS), Juckreiz durch KT (VAS), Wundbildung durch KT (VAS)
Smykla 2013 [32]	RCT	75	KT + Co- Intervention <sup>i</sup>	Placebo-KT + Co- Intervention <sup>i</sup>	Kompression (Binde, mehrlagig) + Co- Intervention <sup>i</sup>	Polen, Dezember 2012 bis August 2013	4 Wo, 4 Wo	Schwellung, Allergische Hautreaktion nach KT

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl N (random.)	Intervention (standardisiert)	Vergleich 1	Vergleich 2	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Interventionsdauer, Studiendauer	Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)
Tantawy 2019 [27]	RCT	66	KT + Co- Intervention <sup>o</sup>	Kompression (Kleidung) + Co- Intervention <sup>o</sup>	-	Ägypten, k.A.	3 Wo, 3 Wo	Schwellung, Schmerzen (EORTC QLQ-C30), QoL (EORTC QLQ-C30), soziales Funktionsniveau (EORTC QLQ-C3), Griffstärke, Schulterschmerzen und Einschränkungs-Index (SPADI), Druckstellen
Taradaj 2016 [26]	RCT	82	KT + Co- Intervention <sup>j</sup>	Placebo-KT + Co- Intervention <sup>j</sup>	Kompression (Binde, mehrlagig) + Co- Intervention <sup>j</sup>	Polen, Juni 2013-Februar 2015	4 Wo, 4 Wo	Schwellung, Beweglichkeit, Griffstärke, inflammatorische und allergische Reaktionen an den Anwendungsstellen, Beschwerden bei Kompressionstherapie
Tsai 2009 [25]	RCT	42	KT + Co- Intervention <sup>p</sup>	Kompression (Binde) + Co- Intervention <sup>p</sup>	-	China, k.A.	4 Wo, 5 Mo	Schwellung, Spannungen (VAS), Unbehagen (VAS), Fülle-Gefühl (VAS), Verwendung der Bandagen/KT tagsüber, Verwendung der Bandagen/KT nachts, Einschätzung der Bandagen/KT (VAS), Jucken durch Bandagen/KT, Wunden durch Bandagen/KT
<b>Intermittierende pneumatische Kompression</b>								
Dunn 2019 [41]	RCT	20	IPK + Co- Intervention <sup>q</sup>	Keine IPK, nur Co-Intervention <sup>q</sup>	-	England, k.A.	6 Mo, 6 Mo	Schwellung, QoL (Q-LES-Q-SF), IPK-Benutzerfreundlichkeit
Sanal- Toprak 2019 [33]	RCT	46	IPK + Co- Intervention <sup>r</sup>	MLD + Co- Intervention <sup>r</sup>	-	Türkei, März 2014- März 2015	5 Wo, 3 Mo	Schwellung, Schmerzen (VAS), Stauungsbeschwerden (VAS), Spannungen (VAS), Beweglichkeit

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl N (random.)	Intervention (standardisiert)	Vergleich 1	Vergleich 2	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Interventionsdauer, Studiendauer	Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)
Szolnoky 2009 [31] <sup>s</sup>	RCT	27	IPK + Co- Intervention <sup>t</sup>	MLD + Co- Intervention <sup>t</sup>	-	Ungarn, k.A.	2 Wo, 2 Mo	Schwellung, Score für lymphödembedingte Symptome <sup>g</sup>
Szuba 2002 [30]	RCT	23	IPK + Co- Intervention <sup>u</sup>	Keine IPK, nur Co- Intervention <sup>u</sup>	-	USA, k.A.	10 Tage, 40 Tage	Schwellung, Spannungen, Beweglichkeit, Kopfschmerzen und Blutdruckerhöhungen, IPK Gerät unangenehm
<b>Chirurgische Verfahren</b>								
Dionyssiou 2016 [42]	RCT	36	OP (VLNT) + Co- Intervention <sup>v</sup>	Keine OP, nur Co- Intervention <sup>v</sup>	-	Griechenlan- d, k.A.	6 Mo, 18 Mo	Schwellung, Schmerzen, Schweregefühl, Funktion der Extremität, Infektionsrate
<b>Laser</b>								
Akgul 2020 [14]	RCT	49	PRP + Co- Intervention <sup>q, e</sup>	Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>q</sup>	Keine Prüfintervention, nur Co- Intervention <sup>q</sup>	Türkei, k.A.	12 Wo, 12 Wo	Schwellung, Spannungen (NRS), QoL (LYMQOL), 6-Minuten-Gehtest
Kilmartin 2020 [38]	RCT	22	Laser (Soft) + Co- Intervention <sup>w</sup>	Placebo-Laser + Co- Intervention <sup>w</sup>	-	USA, k.A.	4-8 Wo <sup>x</sup> , 12 Mo	Schwellung, Schmerzen, Stauungsbeschwerden, Beweglichkeit, Anzahl der berichteten Lymphödem-Symptome (BCLE-SEI), Traurigkeit (BCLE-SEI), Selbstwahrnehmung (BCLE-SEI), Einhaltung der KPE-Therapie, Hautbeschwerden am linken seitlichen Rumpf

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl N (random.)	Intervention (standardisiert)	Vergleich 1	Vergleich 2	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Interventionsdauer, Studien-dauer	Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)
Ridner 2013 [34]	RCT	46	Laser (Soft) + MLD + Co- Intervention <sup>d</sup>	Laser (Soft) + Co- Intervention <sup>d, e</sup>	MLD + Co- Intervention <sup>d</sup>	USA, k.A.	k.A. <sup>f</sup>	Schwellung, QoL (ULL-27; FACT- B), Anzahl der von TN berichteten Symptome, Psychische Leiden (POMS-SF), Depressive Symptome (CES-D), Gesamte Krankheitslast (LSIDS- A)
<b>Akupunktur</b>								
Bao 2018 [46]	RCT (cross- over)	82	Akupunktur	Warteliste	-	USA, 2016	6 Wo, 18 Wo	Schwellung, Druckstellen, Hämatome, Schmerzen, Hautinfektion

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Patienten- zahl N (random.)	Intervention (standardisiert)	Vergleich 1	Vergleich 2	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Interventi- onsdauer, Studien- dauer	Berichtsrelevante Endpunkte (Erhebungsinstrument)
<b>Thermotherapie</b>								
Li 2017 [37]	RCT	63	Thermotherapie	Kompression (Binde)	-	China, April 2014- April 2016	1 Mo, 12 Mo	Leberultraschall auf vergrößerte LK/ LK-Schwellung, Milzultraschall auf vergrößerte LK/ LK-Schwellung, Nierenultraschall auf vergrößerte LK/ LK-Schwellung, Brustultraschall auf vergrößerte LK/ LK-Schwellung, Axillärer Ultraschall auf vergrößerte LK/ LK-Schwellung, Supraclaviculärer Ultraschall auf vergrößerte LK/ LK- Schwellung, Subclavia Ultraschall auf vergrößerte LK/ LK-Schwellung, Verbrühung, Lokale Infektion, Pyrexie, Beschwerden, Schmerz
<b>PRP (Plättchenreiches Plasma)</b>								
Akgul 2020 [14]	RCT	49	PRP + Co- Intervention <sup>a</sup>	Laser (Soft) + Co- Intervention <sup>a</sup>	Keine Prüfintervention, nur Co- Intervention <sup>a</sup>	Türkei, k.A.	12 Wo, 12 Wo	Schwellung, Stauungsbeschwerden (NRS), QoL (LYMQOL), 6-Minuten- Gehtest
<p>a: Co-Intervention = Kompression + Sport + Hautpflege. Ursprünglich war die Vergleichsinterventionsgruppe 3-armig: die Intervention in der Vergleichsinterventionsgruppe I und II war identisch bis auf leichte Berührung der oberen Extremitäten und des Thorax in einer der Studiengruppen. Da sich keine Unterschiede in den Effekten zwischen den beiden Studiengruppen fanden, wurden sie zusammengelegt. Die beschriebenen Therapien sind relevant für die Phase I der Therapie.</p> <p>b: +/- 12,38 Tage (entsprechend der 1. Therapiephase, deren Dauer vom Therapieansprechen der Patientinnen und Patienten abhing)</p> <p>c: Co-Intervention = Kompression (Binde, mehrlagig) + Sport + Atemübungen</p> <p>d: Co-Intervention = Kompression (Binde)</p>								

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

e: Vergleich (Gruppe) für diese Interventionsgruppe irrelevant
f: Unterschiedlich je nach Studiengruppe, durchschn. Sitzungsanzahlen: 8 bei MLD, 10 bei MLD+LLLT und 10 bei LLLT. Ein Zeitraum, in dem diese Therapien stattfanden, wird nicht genannt.
g: Co-Intervention = Kompression (Binde) + Sport + Hautpflege
h: Co-Intervention = MLD + Sport + Hautpflege
i: Co-Intervention = IPK + MLD + Hautpflege
j: Co-Intervention = IPK + MLD
k: Co-Intervention = IPK
l: Co-Intervention = Kompression
m: Co-Intervention = MLD + Kompression (Kleidung) + Sport + Atemübungen
n: Co-Intervention = Armschutz
o: Co-Intervention = Trainingsplan
p: Co-Intervention = MLD + IPK + Sport + Hautpflege
q: Co-Intervention = MLD + Kompression + Sport + Hautpflege
r: Co-Intervention = Kompression (Binde) + Sport; nach 5 Wo: Kompression (Kleidung, 23h/ Tag) + Sport (zu Hause)
s: Nur Studie 1 wurde extrahiert, da die EN für Studie 2 unklar waren.
t: 30 Min MLD (in Vergleichsintervention insgesamt 60 Min MLD) + Kompression + Sport + Hautpflege
u: Co-Intervention = MLD + Kompression (Binde), nach 10 Tagen nur noch "Standard-Entstauungstherapie"
v: Co-Intervention = MLD + Kompression
w: MLD + Kompression (Binde + Kleidung) + Sport + IPK Selbstmanagement
x: 8-16 Behandlungen (4-8 Wo), je nachdem, wann die klinischen Ziele erreicht wurden
BCLE-SEI: Lymphedema and breast cancer symptom experience index; CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; DASH: Disabilities of Arm, Shoulder and Hand; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: 5-level EQ-5D version Lebensqualitätsfragebogen; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast; IPK: Intermittierende pneumatische Kompression; k.A.: Keine Angabe; KT: Kinesiotape; LD: Lymphdrainage; LK: Lymphknoten; LLLT: Low-level laser therapy; LSIDS-A: Lymphedema Symptom Intensity and Distress Scale-Arm (physical and psychological symptoms); LYMQOL: Lymphedema Quality of Life Questionnaire (lymphödembezogene Lebensqualität); Min: Minuten; MLD: Manuelle Lymphdrainage, Mo: Monate; N: Anzahl; NPRS: Numerical Pain Rating Scale; NRS: Numeric rating scale; OP: Operation; POMS-SF: Profile of Mood States-Short Form Fragebogen; PRP: Plättchenreiches Plasma; Q-LES-Q-SF: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (gesundheitsbezogene Lebensqualität); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire for Cancer; QoL (krebsbezogene Lebensqualität): Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); random.: Randomisiert; RCT: Randomized controlled trial; SF-36.m: Short Form Fragebogen mit 36 Psychischen Parametern; SF-36.p: Short Form Fragebogen mit 36 Physischen Parametern; SPADI: Shoulder Pain and Disability Index; TN: Studienteilnehmer/-innen; ULL-27: Upper Limb Lymphedema-27-Fragebogen; VAS: Visual analog scale; VLNT: Vascularized Lymph Node Transfer; Wo: Wochen



Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Studie	Intervention (nach Autoren)	Vergleich 1	Vergleich 2	Co-Intervention
<b>KPE Komponente 1 (Lymphdrainage)</b>				
Bergmann 2014 [45]	MLD (nach Vodder, 30 Min., 3x/Wo, nur in Phase 1, bis Volumenreduktion Plateau erreicht) + Co-Intervention	Keine MLD, nur Co-Intervention		Hautpflege, Kompression, Reha-Übungen mit sanfter Berührung der oberen Extremitäten und des Thorax (jeweils 3x pro Wo, entspricht Phase I. Sobald die Volumenreduktion für eine Wo ein Plateau erreichte, fing Phase II an mit Hautpflege, Übungen, angepassten, Standard- oder speziell angefertigten, elastischen Kleidungsstücken.)
Gradalski 2015 [39]	MLD (Vodder II Methode für 30 Min.) + Co-Intervention. Dauer der Intervention 2 Wo. Anschließend für 6 Mo gleiche Maintenance wie bei Co-Intervention	Keine MLD, nur Co-Intervention		Mehrschichtige Kompressionsbandagen (20-30mmHg) + Bewegungsprogramm mit Übungen (leichte aerobe Übungen, 15min., 2x/Tag) + tiefe Zwerchfellatmung (Keine MLD). Dauer der Intervention 2 Wo.  Anschließend Maintenance für 6 Mo: Wie vorher, aber mit Kompressionskleidung statt Bandagen
Ridner 2013 [34]	LLLT (siehe Vergleich 1, 20 Min.) nach MLD (nach Földi, 20 Min.) + Co-Intervention. Dauer der Intervention individuell	LLLT (RianCorp LTU 904, Klasse 1 Laser, für 20 Min./Behandlung, 20-30 Sek. pro Punkt) + Co-Intervention. Dauer der Intervention individuell	MLD (40 Min.) + Co-Intervention. Dauer der Intervention individuell <sup>c</sup>	Bandage nach jeder Behandlung

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention (nach Autoren)	Vergleich 1	Vergleich 2	Co-Intervention
Tambour 2018 [29]	MLD (nach Földi) + Co-Intervention, Dauer der Behandlungen 30-60 Min <sup>a</sup> , 2x/Wo für 3 Wo	Keine MLD, nur Co-Intervention		Bandagen (CobanTM 2 Lite, 20-30mmHg) + physische Aktivität + Hautpflege. Dauer der Behandlungen 30-60min., 2x/Wo für 3 Wo. Nach ca. 4 Wo Kompressionskleidung tagsüber. <sup>b</sup>
<b>KPE Komponente 2 (Kompression)</b>				
Pekyavas 2014 [12]	Bandage + KT unter der Binde + Co-Intervention. Alle Behandlungen täglich für 10 Tage.	Kinesiotape + Co-Intervention. Alle Behandlungen täglich für 10 Tage	Bandage + Co-Intervention. Alle Behandlungen täglich für 10 Tage <sup>c</sup>	KPE (30 Min MLD, Hautpflege, 20 Min Trainingsprogramm)
Smykla 2013 [32]	KT (Wechsel der Tapes montags, mittwochs und freitags) + Co-Intervention. Alle Behandlungen für 4 Wo. <sup>c</sup>	Quasi-KT (ohne therapeutischen Effekt-gewöhnliche chirurgische Pflaster, Wechsel der Tapes montags, mittwochs und freitags) + Co-Intervention. Alle Behandlungen für 4 Wo.	Mehrfachbeschichtete Bandagen (kurze Dehnbarkeit, 50-60mmHg, Bandagen/Tapes wurden montags, mittwochs und freitags gewechselt) + Co-Intervention. Alle Behandlungen wurden 4 Wo lang durchgeführt.	Hautpflege, pneumatische Kompression (45 min. DL1200 Gerät, 90mmHg, 12 Kammern armüberlappende Stulpen, Haltezeit 3 Sekunden ohne Intervall), MLD (1h Behandlung 3x/ Wo).
Taradaj 2016 [26]	KT (1x/Wo für 4 Tage für 4 Wo) + Co-Intervention	Quasi-KT (1x/Wo für 4 Tage für 4 Wo) + Co-Intervention	Mehrschichtige Binde (40-50mmHg, 1x/Wo für 4 Tage für 4 Wo) + Co-Intervention	IPK (12 Kammern, DL 1200, Technomex, Gliwice, Polen, 60-90mmHg Steigerung um 10mmHg pro Wo, 45 Min. Pro Sitzung, 3x/Wo für 4 Wo) + MLD (50 Min., 3x/Wo, für 4 Wo)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention (nach Autoren)	Vergleich 1	Vergleich 2	Co-Intervention
<b>KPE Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie)</b>				
Chmielewska 2016 [43]	Bewegungsübungen (40 Min., 5x/Wo, Seilzugsystem, Ergometer, Übungen mit Bewegungsgerät ("manual rotors"), Brust- und Schultergürtel Übungen), die Kompressionskleidung wurde während den Bewegungsübungen getragen + Co-Intervention. Dauer aller Behandlungen 4 Wo.	Keine Übungen, nur Co-Intervention. Dauer der Behandlungen 4 Wo.		IPK (20 Sitzungen, Stulpendruck 60mmHg)
Fukushima 2017 [40]	Aktive Übungen mit hoher Belastung (mit Strength Ergo™240 Fahrradergometer; Übungsintensität wurde bei 10 % der maximalen muskulären Kraft bei Extension in der unteren Extremität eingestellt) + Co-Intervention	Aktive Übungen mit niedriger Belastung (mit Strength Ergo™240 Fahrradergometer; Übungsintensität wurde bei 5 % der maximalen muskulären Kraft bei Extension in der unteren Extremität eingestellt) + Co-Intervention	Keine Übungen, nur Co-Intervention	Kompressionstherapie (Bandage mit Polsterbandage aus Schaum (Artiflex®, BSN Medical) über Schlauchstrumpf (Tricofix®, BSN Medical) und anschließend sequentieller Bandagierung mit 6 kurzen Stretch-Bandagen (Comprilan®, BSN Medical). Druck unter der Bandage ca. 40mmHg (Messung mit Kikuhime™ Drucksensor (TT Meditrade).)
<b>Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten</b>				
Buragadda 2015 [44]	Heimprogramm (selbst angewendete LD, Hautpflege, Atemübungen und Sport). + Co-Intervention. Behandlungen 5x / Wo für 6 Wo.	Kein Heimprogramm, nur Co-Intervention. Behandlungen 5x / Wo für 6 Wo.		MLD, Kompressionskleidung (23 Std. am Tag, wenig elastisch), Sport (glenohumerale Mobilisation) und diaphragmatische Atemübungen

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention (nach Autoren)	Vergleich 1	Vergleich 2	Co-Intervention
Ligabue 2019 [36]	Kurs zur Selbstanwendung der KPE (von Physiotherapeut durchgeführt, 10 Sitzungen über 4 Wo. Inhalte waren selbst ausgeführte manuelle Lymphdrainage, Bandagierung, Atemübungen, Mobilisierungsübungen, Übungen zur Stärkung der Muskeln, Management von muskulären Kontrakturen und ein Verständnis der Veränderungen, die nach Lymphödem auftreten. Selbstanwendung 6x/Wo) + Co-Intervention	Besprechung der post-operativen Broschüre für Brustkrebspatientinnen (beinhaltet die Beschreibung speziell angepasster Übungen, Verhaltens- und Hygienestandards und wird allen Patientinnen nach Brustchirurgie gegeben). Die Frauen wurden stark angehalten, sich an die Empfehlungen in der Broschüre zu halten + Co-Intervention		Die TN sollten einen Armschutz tragen.
<b>Kinesiotape</b>				
Melgaard 2016 [35]	KT (Textape) + Co-Intervention. Alle Behandlungen an 2 Tagen pro Wo für 4 Wo.	Bandage (low-stretch) + Co-Intervention. Alle Behandlungen Montag-Freitag für 4 Wo.		KPE (MLD + Hautpflege + Übungen); nach der Behandlung Kompressionskleidung.
Pekyavas 2014 [12]	Bandage + KT unter der Binde + Co-Intervention. Alle Behandlungen täglich für 10 Tage.	KT + Co-Intervention. Alle Behandlungen täglich für 10 Tage <sup>c</sup>	Bandage (Int. täglich für 10 Tage) + Co-Intervention. Alle Behandlungen täglich für 10 Tage	KPE (30 Min MLD, Hautpflege, 20 Min. Trainingsprogramm)
Smykla 2013 [32]	KT (Wechsel der Tapes montags, mittwochs und freitags) + Co-Intervention. Alle Behandlungen für 4 Wo.	Quasi-KT (ohne therapeutischen Effekt-gewöhnliche chirurgische Pflaster, Wechsel der Tapes montags, mittwochs und freitags) + Co-Intervention. Alle Behandlungen für 4 Wo.	Mehrfachbeschichtete Bandagen (kurze Dehnbarkeit, 50-60mmHg, Bandagen/Tapes wurden montags, mittwochs und freitags gewechselt) + Co-Intervention. Alle Behandlungen für 4 Wo	Hautpflege, pneumatische Kompression (45 Min, DL1200 Gerät, 90mmHg, 12 Kammern armüberlappende Stulpen, Haltezeit 3 Sekunden ohne Intervall), MLD (1 Std Behandlung 3x/ Wo).

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention (nach Autoren)	Vergleich 1	Vergleich 2	Co-Intervention
Tantawy 2019 [27]	KT (für 3 Wo, Tapewechsel 2x/Wo) + Co-Intervention	Kompressionskleidung (20-60mmHg, für mind. 15-18 Std./Tag für 4 Wo) + Co-Intervention		Trainingsprogramm-Plan für zuhause (Fokus auf RoM)
Taradaj 2016 [26]	KT (1x/Wo für 4 Tage für 4 Wo) + Co-Intervention	Quasi-KT (1x/Wo für 4 Tage für 4 Wo) + Co-Intervention	Mehrschichtige Binde (40-50mmHg, 1x/Wo für 4 Tage für 4 Wo) + Co-Intervention	IPK (12 Kammern, DL 1200, Technomex, Gliwice, Polen, 60-90mmHg Steigerung um 10mmHg pro Wo, 45 Min. Pro Sitzung, 3x/Wo für 4 Wo) + MLD (50 Min., 3x/Wo, für 4 Wo)
Tsai 2009 [25]	KT + Co-Intervention	Bandage + Co-Intervention		KPE (Hautpflege, MLD (30 Min.) + Physiotherapieübungen (20 Min.) + pneumatische Kompression (1 Std, 40mmHg)
<b>Intermittierende pneumatische Kompression</b>				
Dunn 2019 [41]	IPK (LymphAssist, 40mmHg, 2x täglich mit Zyklen von 35 Min) + Co-Intervention	Keine IPK, nur Co-Intervention		Lymphatische Entstauungstherapie (standard of care), bestehend aus MLD, Kompressionstherapie, Sport und Hautpflege (Komponenten konnten variieren, da vor allem selber durchgeführt)
Sanal-Toprak 2019 [33]	IPK + Co-Intervention	MLD (30 Minuten) + Co-Intervention		Kompression (Binde) + Sport (zuhause); nach 5 Wo: Kompression (Kleidung, 23Std/ Tag) + Sport (zuhause)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention (nach Autoren)	Vergleich 1	Vergleich 2	Co-Intervention
Szolnoky 2009 [31] <sup>f</sup>	IPK (Lympha-Mat, 12 überlappende Kammern und Mehrstufensystem (sequential inflation), Bösl Medizintechnik, Aachen, Deutschland mit 50mmHg) + Co-Intervention 10x über 2 Wochen	MLD (nach Vodder, 30 Min mit 30-40 mmHg) + Co-Intervention 10x über 2 Wochen		MLD (30 Min mit 30-40mmHg), Kompression (Bandage in mehreren Lagen), Sport und Hautpflege
Szuba 2002 [30]	IPK (Täglich 30 Min mit 40-50 mm HG; pneumatische Manschette mit 4 Kammern und Mehrstufensystem, Sequential Circulator 2004; BioCompression Systems Inc.,) + Co-Intervention	Keine IPK, nur Co-Intervention		MLD + Kompression (Binde). Nach Ablauf der Interventionsphase: Standardentstauungstherapie ohne IPK, Patientinnen und Patienten erhalten einen täglich zu tragenden Kompressionsärmel Klasse II (MEDI USA). Patientinnen und Patienten werden in der Selbstanwendung der manuellen Lymphdrainage unterrichtet.

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention (nach Autoren)	Vergleich 1	Vergleich 2	Co-Intervention
<b>Chirurgische Verfahren</b>				
Dionyssiou 2016 [42]	Transfer durchbluteter Lymphknoten (Entnahme der Lappen mit Lymphknoten von dem unteren Abdomen und der oberen Leistenregion anhand der arteria epigastrica superficialis inferior (N=8) und der arteria circumflexa ilium superficialis (N=10). Anschließend direkte Anastomose des Lappenstiels in der Achselregion mit End-zu-End Anastomose mit Ästen der thorakodorsalen oder posterior circumflexen Gefäßen). + Co-Intervention.	Kein Lymphknotentransfer, nur Co-Intervention		Physiotherapie (6 Mo, beinhaltete manuelle Lymphdrainage (täglich für 2 Wo und 2-mal pro Wo für die folgenden 2 Wo) und Kompressionsärmel (Klasse II, 30 mmHg, ganztags) ohne chirurgische Intervention. Danach erfolgte keine weitere konservative Therapie.
<b>Laser</b>				
Akgul 2020 [14]	Plättchenreiches Plasma (4 ml subdermale Injektion der Stellen am Bein mit dermalen und/oder subdermalen Fibrose alle 2 Wo, insgesamt 8x) + Co-Intervention <sup>c</sup>	LLLT (mit Laser BTL-4000, tägliche Bestrahlung aus 1 cm Abstand auf ein Raster am Bein mit 8 Feldern für 4 Wo (Phase 1), dann an 2 Tagen/Wo für 8 Wo (Phase 2)) + Co-Intervention	Keine Prüfinerventionen, nur Co-Intervention	KPE (MLD + Kompression + Hautpflege + therapeutische Übungen). In der intensiven Phase (Phase 1) werden Bandagen täglich nach der MLD erneuert. Phase I dauert ca. 4 Wo bis das gemessene Areal sich an Normalwerte annähert. In Phase 2 wird Kompressionskonsole gebraucht. MLD wird 2-3x/Wo angewendet und Patientinnen und Patienten werden in einem Heimprogramm nachbetreut. Insgesamt dauerten beide Phasen 12 Wo.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention (nach Autoren)	Vergleich 1	Vergleich 2	Co-Intervention
Kilmartin 2020 [38]	Low-Level-Lasertherapie (2x/Wo, Hohe Einstellung für 1 Min an jeder der 10 Stellen an der Achsel und Brustwand der betroffenen Seite für insgesamt 8-16 Behandlungen, je nachdem, wann die klinischen Ziele erreicht wurden; 1,5J/cm <sup>2</sup> pro Applikationsstelle; LTU-904 Laser von RianCorp) + Co-Intervention	Inaktiver Laser (Placebo, 2x/Wo) + Co-Intervention		KPE (2x/Wo, Dauer entsprechend LLL-Behandlungszeitraum; KPE-Komponenten: MLD, mehrfachlagige Bandagen, Übungen, Anleitung, IPK (vasopneumatische Kompression), Kompressionskleidung + Selbstmanagement)
Ridner 2013 [34]	LLLT (siehe Vergleich 1, 20 Min.) nach MLD (nach Földi, 20 Min.) + Co-Intervention. Dauer der Intervention individuell	LLLT (RianCorp LTU 904, Klasse 1 Laser, für 20 Min./Behandlung, 20-30 Sek. pro Punkt) + Co-Intervention. Dauer der Intervention individuell	MLD (40 Min.) + Co-Intervention. Dauer der Intervention individuell	Bandage nach jeder Behandlung
<b>Akupunktur</b>				
Bao 2018 [46]	Akupunktur (2x/Wo, 6 Wo lang (Punkte CV12, CV3, TE14, LI15, LU5, LI4, ST36 und SP6; 30-40mm lange Seirin-Nadeln))	Warteliste		
<b>Thermotherapie</b>				
Li 2017 [37]	Ferninfrarotstrahlung (für 1 Std alle 4 Wo (insgesamt 20 Tage) bei 42°C mit einer Wellenlänge von 6 bis 14 µm; Gerät wurde entwickelt von Ninth People's Hospital in Verbund mit Shanghai Jiaotong University, China)	Kompressionsbandage (12 Std pro Tag für 4 Wo, entsprechend 20 Tagen insgesamt). Die Patientinnen und Patienten wurden angewiesen sich selber zu pflegen mit Hygiene der Extremität, Prävention von Hautverletzungen und Vermeidung von Dermatomykose.		

(Fortsetzung)



Tabelle 11: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Intervention (nach Autoren)	Vergleich 1	Vergleich 2	Co-Intervention
<b>PRP (Plättchenreiches Plasma)</b>				
Akgul 2020 [14]	Plättchenreiches Plasma (4 ml subdermale Injektion der Stellen am Bein mit dermalen und/oder subdermalen Fibrose alle 2 Wo, insgesamt 8x) + Co-Intervention	Low-Level-Lasertherapie (LLLT mit Laser BTL-4000, tägliche Bestrahlung aus 1 cm Abstand auf ein Raster am Bein mit 8 Feldern für 4 Wo (Phase 1), dann an 2 Tagen/Wo für 8 Wo (Phase 2)) + Co-Intervention	Keine Prüfinerventionen, nur Co-Intervention	KPE (MLD + Kompression + Hautpflege + therapeutische Übungen). In der intensiven Phase (Phase 1) werden Bandagen täglich nach der MLD erneuert. Phase I dauert ca. 4 Wo bis das gemessene Areal sich an Normalwerte annähert. In Phase 2 wird Kompressionskonsole gebraucht. MLD wird 2-3x/Wo angewendet und die Patientinnen und Patienten werden in einem Heimprogramm nachbetreut. Insgesamt dauerten beide Phasen 12 Wo.
<p>a: Behandlungszeit in Intervention länger als bei Vergleich 1 wg. MLD</p> <p>b: Unklar, wie lange Kompressionskleidung getragen wurde</p> <p>c: Vergleich (Gruppe) für diese Interventionsgruppe irrelevant</p> <p>IPK: Intermittierende pneumatische Kompression; KPE: Komplexe physikalische Entstauungstherapie; KT: Kinesiotape; LD: Lymphdrainage; LLLT: Low-level Lasertherapie; Min: Minuten; MLD: Manuelle Lymphdrainage; Mo: Monate; N: Anzahl; PRP: Platelet-rich plasma (Plättchenreiches Plasma); Std: Stunden; TN: Studienteilnehmer/-innen; Wo: Wochen</p>				

Tabelle 12: Ein-/ Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Akgul 2020 [14]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen und Patienten zwischen 18-65 Jahren</li> <li>▪ Sekundäres, unilaterales, mildes bis moderates Lymphödem der unteren Extremitäten nach Trauma und/oder Entzündung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Primäres Lymphödem</li> <li>▪ Aktive Infektion, schwerwiegende Herzerkrankung, Malignom, Bluthochdruck, muskuloskeletale Probleme der unteren Extremität</li> <li>▪ Unfähigkeit, die Implikationen zu verstehen.</li> </ul>
Bao 2018 [46]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Frauen <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>▪ Lymphödem als Folge von Operation</li> <li>▪ Chemo- und/ oder Strahlentherapie bei Brustkrebs</li> <li>▪ Diagnose mit Stufe 2-3-Lymphödem seit mind. 6 Mo und max. 5 Jahren; betroffener Armumfang über 2 cm größer als gesunder Arm an mind. 1 von 2 Messpunkten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bilaterales Lymphödem</li> <li>▪ bereits vorher erhaltene Akupunktur-Behandlung</li> <li>▪ Einnahme harntreibender Mittel; Vergangenheit mit primärem Lymphödem; Schwangerschaft; in Vergangenheit Implantierung eines elektronisch geladenen medizinischen Geräts</li> </ul>
Bergmann 2014 [45]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Frauen mit unilateraler, axillärer Lymphadenektomie für Brustkrebs</li> <li>▪ Umfangsdifferenz von <math>\geq 3</math> cm zwischen dem betroffenen und gesunden Arm im gleichen Areal;</li> <li>▪ Mindestens 6 Mo nach der Operation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktive Erkrankung (vermutl. Brustkrebs)</li> <li>▪ Laufende Chemo- oder Radiotherapie</li> <li>▪ Hypertension</li> <li>▪ Herzinsuffizienz</li> <li>▪ Entzündungszeichen in der geschwollenen Extremität</li> <li>▪ Allergische Reaktionen auf das Material der Kompressionsbandagen in der Anamnese</li> <li>▪ Personen mit jeglicher Kompressionstherapie in den letzten 3 Mo.</li> </ul>
Buragadda 2015 [44]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Personen nach unilateraler Mastektomie für Brustkrebs Stadium I und II</li> <li>▪ Radio- und Chemotherapie muss abgeschlossen sein</li> <li>▪ <math>\geq 3</math> cm Differenz des Umfangs zwischen betroffener und gesunder Extremität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Primäres oder bilaterales Lymphödem</li> <li>▪ Lungenödem</li> <li>▪ Herzinsuffizienz oder irgendwelche Kontraindikationen, welche die Therapie einschränken</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ein-/ Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Chmielewska 2016 [43]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Radikale Mastektomie nicht mehr als 5 Jahre zuvor</li> <li>▪ Ödem an der operierten Seite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bluthochdruck</li> <li>▪ Versagen des kardiovaskulären Systems</li> <li>▪ Andere Ödemarten</li> <li>▪ Diabetes</li> <li>▪ Rheumatoide Arthritis, Dermatitis, Kollagenose, Zirrhose, Nierenversagen</li> <li>▪ Läsionen und Geschwüre am geschwollenen Arm</li> </ul>
Dunn 2019 [41]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TN <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>▪ Lymphödem der unteren Extremität Stadium 2-3 ISL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schwere Herzinsuffizienz; starke Hautprobleme; Ulzera der unteren Extremitäten oder Wunden; kognitive Einschränkungen, welche eine sichere Nutzung der IPK verhindern; nicht einstellbares Ödem; bekannte oder vermutete tiefe Venenthrombose; Lungenembolie; Thrombophlebitis; akute Entzündung der Haut (Erysipel, Zellulitis); unkontrollierte/schwere Herzinsuffizienz; Lungenödem; ischämische Gefäßkrankheit; aktive Krebsdiagnose; Metastasen; welche die Ödemregion betreffen; Ödem des Rumpfes oder am Ansatz der Extremität; schwere periphere Neuropathie; Teilnahme an klinischem Trial in den letzten 4 Mo</li> </ul>
Dionyssiou 2016 [42]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weibliche TN <math>\geq</math> 18 Jahre mit Brustkrebs und unilateralem Lymphödem</li> <li>▪ Mind. 1 infektiöse Episode im Verlauf des letzten Jahres</li> <li>▪ Lymphödem Stadium 2 ISL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bilaterales Lymphödem an oberen Extremitäten; bilateraler Brustkrebs in der Vorgeschichte</li> <li>▪ Metastasen</li> <li>▪ Vorgeschichte eines primären Lymphödems</li> </ul>
Fukushima 2017 [40]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diagnose einer gynäkologischen Krebserkrankung (Stadium I-IV); Anamnese einer Behandlung einer gynäkologischen Krebserkrankung</li> <li>▪ Alter zwischen 20 und 80 Jahren</li> <li>▪ Fähigkeit, auf einem Fahrradergometer zu trainieren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cellulitis</li> <li>▪ Austritt von Lymphe</li> <li>▪ Tiefe Venenthrombose</li> <li>▪ Schweres Aneurysma</li> <li>▪ Schwere Herzkrankheit oder Lungenembolie</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ein-/ Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Gradalski 2015 [39]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lymphödem nach Mastektomie</li> <li>▪ Mind. 20 % Volumendifferenz; ISL-Stadium 2 oder 3</li> <li>▪ Chronische Schwellung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzeichen von Metastasen oder lokales Rezidiv des Krebses</li> <li>▪ Aktuelle Chemo- oder Radiotherapie</li> <li>▪ Anzeichen von Infektionen in betroffener Extremität</li> <li>▪ Vergangenheit mit kontralateralem Brustkrebs</li> <li>▪ Vorherige Physiotherapie für Armlymphödem</li> <li>▪ Anzeichen einer dekompensierten Herzkrankheit</li> <li>▪ Niereninsuffizienz</li> <li>▪ Venenthrombose</li> </ul>
Kilmartin 2020 [38]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ weibliche TN <math>\geq 21</math> Jahren</li> <li>▪ Unilateraler Brustkrebs mit Lumpektomie oder Mastektomie und Lymphknotendisektion; Brustrekonstruktion primär oder sekundär</li> <li>▪ Umfangsdifferenz <math>\geq 2</math> cm und/oder Volumendifferenz <math>\geq 200</math> ml verglichen mit der gesunden Extremität bei einem 4 cm-Messegment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lymphödeme an anderen Extremitäten</li> <li>▪ Herzschrittmacher; künstliche Gelenke im oberen Quadranten; Nierenversagen; arterielle Insuffizienz; Herzinsuffizienz; chronisch inflammatorische Erkrankungen; Vergangenheit mit tiefer Venenthrombose in der lymphatischen oberen Extremität; vorherige Behandlung mit LLL; Medikation, die die Körperflüssigkeitsbalance beeinträchtigt; BMI &gt; 40</li> </ul>
Li 2017 [37]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patientinnen mit Brustkrebs-bedingtem Lymphödem der oberen Extremität</li> <li>▪ 5 Jahre nach modifizierter radikaler Mastektomie, axillärer Lymphadenektomie und Chemotherapie.</li> <li>▪ Lymphödem seit mindestens 1 Jahr</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Klinische Hinweise auf mögliche Krebsrezidive</li> <li>▪ Schwerwiegende Komorbiditäten, die mit der Routinetherapie und Nachbeobachtung interferieren können</li> <li>▪ Personen mit Dermatomyositis, mit vaskulären Embolien oder deren Extremität zu groß für die Behandlungskabine war</li> </ul>
Ligabue 2019 [36]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brustkrebsdiagnose</li> <li>▪ Mastektomie/ Quadrantektomie</li> <li>▪ Entfernung von mind. zwei axillären Lymphknoten</li> <li>▪ Beendete Chemo- oder Radiotherapie</li> <li>▪ Schwerwiegendes Armlymphödem; <math>\geq 4</math> cm Differenz des Gesamtumfangs zwischen gesunder und betroffener Extremität</li> <li>▪ KPE innerhalb von 6 Mo beendet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Rezidivierender Krebs</li> <li>▪ Aktive Infektionen</li> <li>▪ Vaskuläre Schäden (z. B. Phlebitis)</li> <li>▪ Teilnahme an mindestens 80 % der Intervention nicht möglich</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ein-/ Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Melgaard 2016 [35]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brustkrebsdiagnose und -behandlung erhalten</li> <li>▪ Lymphödem Stadium 2 ISL (Schwellung nicht reversibel)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schwere Herzkrankheit</li> <li>▪ Venenthrombose</li> <li>▪ Aktive Infektion im Bereich des Ödems</li> <li>▪ Allergie bzgl. Des Tapes oder der Bandage</li> <li>▪ Radiotherapie innerhalb der letzten 6 Wo</li> <li>▪ Aktiver Krebs</li> </ul>
Pekyavas 2014 [12]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lymphödem nach Mastektomie</li> <li>▪ ISL-Stadium 2 oder 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Grad 1 oder 4 Lymphödem (ISL)</li> <li>▪ Herz- oder Nierenprobleme</li> <li>▪ Allergie auf Tape</li> <li>▪ Akute Infektionen</li> <li>▪ Maligne Metastasen</li> <li>▪ Orthopädische Probleme bzgl. Oberer Extremität</li> </ul>
Ridner 2013 [34]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TN <math>\geq</math> 21 Jahre mit Status nach Brustkrebs und therapiebedingtem Lymphödem</li> <li>▪ Verschriebene Ödembehandlung</li> <li>▪ ISL-Stadium 1 oder 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aktuelle Chemo- oder Radiotherapie</li> <li>▪ Bilaterales Lymphödem</li> <li>▪ Unfähigkeit, aufrecht zu stehen</li> <li>▪ Aktiver Krebs</li> <li>▪ Schwangerschaft</li> <li>▪ Künstliche Gelenke in Bereichen, in denen Elektroden platziert werden müssen</li> <li>▪ Herzschrittmacher/ interner Defibrillator</li> </ul>
Sanal-Toprak 2019 [33]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Brustkrebsbedingtes Lymphödem</li> <li>▪ Lymphödem Stadium 2-3 ISL</li> <li>▪ Mindestens 3 Mo nach Brust-OP.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzeichen von Cellulitis, Lymphangitis, Pilzinfektion, Metastasen zu den Lymphknoten und unkontrollierten psychischen oder systemischen Krankheiten</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ein-/ Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Smykla 2013 [32]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unilaterales brustkrebsbezogenes Lymphödem</li> <li>▪ Keine Chemo- oder Radiotherapie in den letzten 6 Mo</li> <li>▪ Stadium 2 oder 3 ISL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktiver Krebs oder Krankheit, die zu Schwellung führt</li> <li>▪ Hauterkrankung</li> <li>▪ markierte Behinderung des aktiven Bewegungsumfangs in der betroffenen Extremität</li> <li>▪ Herzschrittmacher, Herzkrankheit</li> <li>▪ Schwangerschaft</li> <li>▪ Metallstrukturen in der betroffenen Extremität; nicht abnehmbarer Schmuck</li> <li>▪ infektiöse Krankheit, Epilepsie; Knorpelwachstum; Thrombophlebitis; Hypertonie; Metastasen</li> </ul>
Szolnoky 2009 [31]f	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unilaterales Lymphödem bei Brustkrebs</li> <li>▪ Mindestens 12 Mo seit Abschluss der Brustkrebstherapie.</li> <li>▪ Stadium 2 ISL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anzeichen von lokalem Rezidiv oder Metastasen</li> </ul>
Szuba 2002 [30]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lymphödem bei Brustkrebs</li> <li>▪ Mindestens 12 Wo seit Abschluss der Brustkrebstherapie (entweder Chirurgie, Radiotherapie oder beides)</li> <li>▪ <math>\geq 20\%</math> Volumendifferenz verglichen mit gesunder Extremität. Messart: Wasserverdrängung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bilaterales Lymphödem</li> <li>▪ Brustkrebsrezidiv</li> <li>▪ Aktive klinische Infektion</li> <li>▪ Gleichzeitiger, klinisch manifester, venöser Verschluss.</li> </ul>
Tambour 2018 [29]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unilateraler Brustkrebs unabhängig vom Datum der Operation und Lymphödem</li> <li>▪ Radio- oder Chemotherapie mind. 6 Wo vor Studienbeginn abgeschlossen</li> <li>▪ Lymphödem <math>&gt; 2</math> cm; ISL-Stadium 2 oder 3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wiederauftreten des Brustkrebses</li> <li>▪ Unbehandelte Infektion</li> <li>▪ Herzversagen, Nierenversagen oder tiefe Venenthrombose im Arm</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ein-/ Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (Fortsetzung)

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Tantawy 2019 [27]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Lymphödem nach Brustkrebs</li> <li>▪ Unilaterales Ödem</li> <li>▪ Personen in der 2. Phase der KPE, wenn es ein Ziel ist, den Umfang der Extremität zu erhalten.</li> <li>▪ Stadium 2+3 ISL; Umfang &gt; 2 cm und &lt; 8 cm verglichen mit dem gesunden Arm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktive Krankheit, die zu Schwellungen führt</li> <li>▪ Medikation v. a. Diuretika</li> <li>▪ Infektion</li> <li>▪ Schwangerschaft</li> <li>▪ Allergie, Herz- und Nierenkrankheiten, Hautkrankheiten, Zellulitis</li> <li>▪ Bilaterales Lymphödem</li> </ul>
Taradaj 2016 [26]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unilaterales, Lymphödem bei Brustkrebs seit mind. 1 Jahr nach radikaler Mastektomie (mit Madden Technik mit Entfernung der Drüse, der musculus pectoralis major Faszie und axillären Lymphknoten von mindestens 2 niedrigeren Ebenen)</li> <li>▪ &gt; 20 % Differenz des Umfangs zwischen gesunder und betroffener Extremität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemo- und/oder Radiotherapie und Hormontherapie innerhalb der letzten 6 Mo</li> <li>▪ Bluthochdruck, Diabetes, Arteriosklerose, systemischer Sklerodermie, Schuppenflechte, Kollagenose, rheumatoide Arthritis, Parasitose, fortgeschrittenes Herzversagen (NYHA II und IV), Ödem mit kardialen Ursprung, Schädigung der peripheren Nervenbahnen der oberen Extremitäten, Herzschrittmacher, Dermatitis, Hautausschlag der oberen Extremitäten und Therapie mit Steroiden und/oder Diuretika.</li> </ul>
Tsai 2009 [25]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unilaterales, brustkrebsbezogenes Lymphödem seit mind. 3 Mo</li> <li>▪ &gt; 2 cm Differenz des Umfangs zwischen gesunder und betroffener Extremität an mind. Einer Messstelle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aktiver Krebs oder Krankheit, die zu Schwellung führt</li> <li>▪ Einnahme von Diuretika od. anderen Lymphödem-beeinflussenden Drogen</li> <li>▪ Portkatheter mit Adhäsion zur Brustwand der betroffenen Seite</li> <li>▪ Hautkrankheit</li> <li>▪ Markierte Behinderung des aktiven Bewegungsumfangs in der betroffenen oberen Extremität</li> </ul>
BMI: Body Mass Index; ISL: International Society of Lymphology; k.A.: keine Angabe; Min: Minuten; mind.: Mindestens; Mo: Monate; TN: Studienteilnehmer/-innen; Wo: Wochen		

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Studiengruppe	N Base- line	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Lymphödem- Stadium / - Messung M(SD)	Klassifikation Lymphödem	Weitere Charakteristika				Studien- / Therapie- abbrucher zum Therapieende n (%)
						Dauer des Lymphöd. (Monate) MW (SD)	Grund- erkrankung	Betroffene Körperteile	BMI (kg/m²) MW (SD)	
KPE Komponente 1 (Lymphdrainage)										
<b>Bergmann 2014 [45]</b>	k.A.	62,87 (10,02)	100/0	44,2% (26,83)	Volumenzunahme zwischen den oberen Extremitäten	60,9 (62,98)	Brustkrebs	Arme	29,75 (5,57)	k.A.
Intervention	k.A.	62,16 (9,06)	100/0	40,65% (24,75)		41,84 (35,29)	s.o.	s.o.	30,44 (5,14)	k.A.
Vergleich 1	k.A.	63,55 (10,98)	100/0	47,63% (28,71)		79,3 (77,57)	s.o.	s.o.	29,08 (5,97)	k.A.
<b>Gradalski 2015 [39]</b>	60	k.A.	100/0	k.A. (EK: Stadium 2+3)	k.A. (EK: ISL)	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	0
Intervention	30	61,2 (9,2)	100/0	911,5ml (432,9)	Volumendifferenz betroffene vs. gesunde Extremität (aus	8,3 (7,2)	s.o.	s.o.	30 (6,3)	0
Vergleich 1	30	62 (12,2)	100/0	1123,8ml (538,2)	Umfangs-messungen durch Formel "summed truncated cone" berechnet)	9,4 (10,2)	s.o.	s.o.	30,1 (5)	0
<b>Ridner 2013 [34]</b>	46	66,6 (10,4)	100/0	Stadium 1: 4 Stadium 2: 40 Stadium 3: 2	ISL	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	0
Intervention	15	66 (10,2)	100/0	Stadium 2: 14 Stadium 3: 1		Median: 25,2 (IQR: 6; 142)	s.o.	s.o.	k.A.	0
Vergleich 1	15	66,4 (11,3)	100/0	Stadium 1: 1 Stadium 2: 14		Median: 27 (IQR: 6; 58)	s.o.	s.o.	k.A.	0

(Fortsetzung)



Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Studiengruppe	N Base- line	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Lymphödem- Stadium / - Messung M(SD)	Klassifikation Lymphödem	Weitere Charakteristika				Studien- / Therapie- abbrucher zum Therapieende n (%)
						Dauer des Lymphöd. (Monate) MW (SD)	Grund- erkrankung	Betroffene Körperteile	BMI (kg/m²) MW (SD)	
Vergleich 2	16	67,5 (10,3)	100/0	Stadium 1: 3 Stadium 2: 12 Stadium 3: 1	ISL	Median: 18,9 (IQR: 5; 73)	s.o.	s.o.	k.A.	0
<b>Tambour 2018 [29]</b>	k.A.	61,5 (11,1)	100/0	487,4ml (300,1)	Volumendifferenz vgl. mit gesunder Extremität (gemessen mit Wasserverdrängung)	Median 6 (IQR 4; 15)	Brustkrebs	Arme	29,5 (5,3)	k.A.
Intervention	k.A.	62 (11,5)	100/0	489,4ml (298,2)		Median 6 (IQR 3; 15)	s.o.	s.o.	29,6 (5,5)	k.A.
Vergleich 1	k.A.	60,9 (10,8)	100/0	485,3ml (305,9)		Median 6 (IQR 4; 16)	s.o.	s.o.	29,4 (5,3)	k.A.
<b>KPE Komponente 2 (Kompression)</b>										
<b>Pekyavas 2014 [12]</b>	45	k.A.	100/0 <sup>a</sup>	k.A. (EK: Stadium 2+3)	k.A. (EK: ISL)	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	0
Intervention	15	58 (8,5)	100/0	1303,67ml (987,54)	Armvolumen (berechnet über Umfangsmessungen in 5 cm-Intervallen von Handgelenk bis Achsel mit der Frustum Formel)	k.A.	s.o.	s.o.	30,6 (6,6)	0
Vergleich 1	15	56,5 (9,4)	100/0	983,72ml (821,06)		k.A.	s.o.	s.o.	31 (4)	0
Vergleich 2	15	49,6 (10,5)	100/0	921,15ml (629,21)		k.A.	s.o.	s.o.	29,9 (4,7)	0

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Studiengruppe	N Base- line	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Lymphödem- Stadium / - Messung M(SD)	Klassifikation Lymphödem	Weitere Charakteristika				Studien- / Therapie- abbrecher zum Therapieende n (%)
						Dauer des Lymphöd. (Monate) MW (SD)	Grund-erkrankung	Betroffene Körperteile	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) MW (SD)	
<b>Smykla 2013 [32]</b>	65	k.A.	100/0	k.A.	k.A.	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	10 (13,33% <sup>b</sup> )
Intervention	20	67,34 (12,03)	100/0	31,03% (28,17)	Volumendifferenz Betroffene Extremität vs. Gesunde Extremität	22,12 (12,56)	s.o.	s.o.	k.A.	6 (23,08% <sup>b</sup> )
Vergleich 1	22	65,43 (13,13)	100/0	30,28% (30,12)		22,78 (13,01)	s.o.	s.o.	k.A.	1 (4,35%)
Vergleich 2	23	66,45 (11,99)	100/0	31,07% (29,3)		20,03 (13,02)	s.o.	s.o.	k.A.	3 (11,54% <sup>b</sup> )
<b>Taradaj 2016 [26]</b>	70	k.A.	100/0	k.A.	k.A.	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	12 (14,6% <sup>b</sup> )
Intervention	22	60,3 (4,2)	100/0	3956,78 cm <sup>3</sup> (2002,32)	Volumen des betroffenen Arms (gemessen mit Perometer 400T)	24,6 (6,2)	s.o.	s.o.	k.A.	7 (24,14% <sup>b</sup> )
Vergleich 1	23	63,2 (5,1)	100/0	3829,21cm <sup>3</sup> (1989,23)		22,6 (5,8)	s.o.	s.o.	k.A.	4 (14,81% <sup>b</sup> )
Vergleich 2	25	62,4 (4,8)	100/0	3911,34 cm <sup>3</sup> (2304,11)		28,4 (6,4)	s.o.	s.o.	k.A.	1 (3,85% <sup>b</sup> )

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Studiengruppe	N Base- line	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Lymphödem- Stadium / - Messung M(SD)	Klassifikation Lymphödem	Weitere Charakteristika				Studien- / Therapie- abbrecher zum Therapieende n (%)
						Dauer des Lymphöd. (Monate) MW (SD)	Grund-erkrankung	Betroffene Körperteile	BMI (kg/m²) MW (SD)	
KPE Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie)										
Chmielewska 2016 [43]	21	k.A.	100/0	Stadium 2	ISL	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	0
Intervention	11	60,45 (7,34)	100/0	Stadium 2	ISL	k.A.	s.o.	s.o.	k.A.	0
Vergleich 1	10	61,40 (5,44)	100/0	Stadium 2	ISL	k.A.	s.o.	s.o.	k.A.	0
Fukushima 2017 [40] <sup>c</sup>	23	60,9 (8,3)	100/0	Stadium 2	ISL	k.A.	Gynäkologische Tumoren (Endometriumkarzinom, Ovarialkar-zinom, Zervix-karzinom)	Beine	22,8 (3,7)	1 (4,35% <sup>b</sup> ) oder 2 (8,70% <sup>b</sup> ) <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Studiengruppe	N Base- line	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Lymphödem- Stadium / - Messung M(SD)	Klassifikation Lymphödem	Weitere Charakteristika				Studien- / Therapie- abbrecher zum Therapieende n (%)
						Dauer des Lymphöd. (Monate) MW (SD)	Grund- erkrankung	Betroffene Körperteile	BMI (kg/m²) MW (SD)	
Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten										
Buragadda 2015 [44]	60	k.A.	100/0	k.A.	k.A.	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	0
Intervention	30	56 (3,5)	100/0	1996,40cm³ (279,3)	k.A.	k.A.	s.o.	s.o.	k.A.	0
Vergleich 1	30	56,3 (3,3)	100/0	1974cm³ (171,3)	k.A.	k.A.	s.o.	s.o.	k.A.	0
Ligabue 2019 [36]	41	k.A.	100/0	k.A.	k.A.	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	1 (2,44% <sup>b</sup> )
Intervention	20	56,8 (8,8)	100/0	25% (16)	Volumendifferenz betroffener vs. gesunder Arm (excess limb volume)	32,4 (34,8) <sup>d</sup>	s.o.	s.o.	k.A.	1 (5% <sup>b</sup> )
Vergleich 1	21	57,1 (9,8)	100/0	17% (10)	s.o.	33,6 (34,8) <sup>d</sup>	s.o.	s.o.	k.A.	0
Kinesiotape										
Melgaard 2016 [35]	10	62,5 (7,6)	100/0	k.A.	k.A.	18 (16,8) <sup>d</sup>	Brustkrebs	Arme	27,3 (3,1)	1 (9,09% <sup>b</sup> )
Intervention	5	63 (9,8)	100/0	k.A.	k.A.	19,2 (22,8) <sub>d</sub>	s.o.	s.o.	27,6 (2,9)	1 (16,67% <sup>b</sup> )
Vergleich 1	5	62 (5,8)	100/0	k.A.	k.A.	1,4 (0,5) <sup>d</sup>	s.o.	s.o.	26,9 (3,6)	0 (0%)

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Studiengruppe	N Base- line	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Lymphödem- Stadium / - Messung M(SD)	Klassifikation Lymphödem	Weitere Charakteristika				Studien- / Therapie- abbrecher zum Therapieende n (%)
						Dauer des Lymphöd. (Monate) MW (SD)	Grund- erkrankung	Betroffene Körperteile	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) MW (SD)	
<b>Pekyavas 2014 [12]</b>	45	k.A.	100/0 <sup>a</sup>	k.A. (EK: Stadium 2+3)	k.A. (EK: ISL)	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	0
Intervention	15	58 (8,5)	100/0	1303,67ml (987,54)	Armvolumen (berechnet über	k.A.	s.o.	s.o.	30,6 (6,6)	0
Vergleich 1	15	56,5 (9,4)	100/0	983,72ml (821,06)	Umfangsmessungen in 5 cm-Intervallen von	k.A.	s.o.	s.o.	31 (4)	0
Vergleich 2	15	49,6 (10,5)	100/0	921,15ml (629,21)	Handgelenk bis Achsel mit der Frustum Formel)	k.A.	s.o.	s.o.	29,9 (4,7)	0
<b>Smykla 2013 [32]</b>	65	k.A.	100/0	k.A.	k.A.	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	10 (13,33% <sup>b</sup> )
Intervention	20	67,34 (12,03)	100/0	31,03% (28,17)	Volumendifferenz Betroffene Extremität vs. Gesunde Extremität	22,12 (12,56)	s.o.	s.o.	k.A.	6 (23,08% <sup>b</sup> )
Vergleich 1	22	65,43 (13,13)	100/0	30,28% (30,12)		22,78 (13,01)	s.o.	s.o.	k.A.	1 (4,35%)
Vergleich 2	23	66,45 (11,99)	100/0	31,07% (29,3)		20,03 (13,02)	s.o.	s.o.	k.A.	3 (11,54% <sup>b</sup> )
<b>Tantawy 2019 [27]</b>	59	k.A.	100/0	k.A.	k.A.	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	7 (10,6% <sup>b</sup> )
Intervention	30	54,3 (4,16)	100/0	177,5cm (15,4)	Summe der Armumfänge	k.A.	s.o.	s.o.	28,4 (2,7)	3 (9,1% <sup>b</sup> )
Vergleich 1	29	55,15 (3,27)	100/0	173,2cm (17,3)	Summe der Armumfänge	k.A.	s.o.	s.o.	29,1 (2,5)	4 (12,12% <sup>b</sup> )

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Studiengruppe	N Base- line	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Lymphödem- Stadium / - Messung M(SD)	Klassifikation Lymphödem	Weitere Charakteristika				Studien- / Therapie- abbrecher zum Therapieende n (%)
						Dauer des Lymphöd. (Monate) MW (SD)	Grund- erkrankung	Betroffene Körperteile	BMI (kg/m²) MW (SD)	
Taradaj 2016 [26]	70	k.A.	100/0	k.A.	k.A.	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	12 (14,6% <sup>b</sup> )
Intervention	22	60,3 (4,2)	100/0	3956,78 cm³ (2002,32)	Volumen des betroffenen Arms (gemessen mit Perometer 400T)	24,6 (6,2)	s.o.	s.o.	k.A.	7 (24,14% <sup>b</sup> )
Vergleich 1	23	63,2 (5,1)	100/0	3829,21cm³ (1989,23)		22,6 (5,8)	s.o.	s.o.	k.A.	4 (14,81% <sup>b</sup> )
Vergleich 2	25	62,4 (4,8)	100/0	3911,34 cm³ (2304,11)		28,4 (6,4)	s.o.	s.o.	k.A.	1 (3,85% <sup>b</sup> )
Tsai 2009 [25]	41	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	1 (2,38% <sup>b</sup> )
Intervention	20	k.A.	k.A.	505,3ml (312,9)	Wasserverdrängung	41,2 (42)	s.o.	s.o.	k.A.	1 (4,76% <sup>b</sup> )
Vergleich 1	21	k.A.	k.A.	513,7ml (262,2)		27,4 (29,6)	s.o.	s.o.	k.A.	0 (0%)
Intermittierende pneumatische Kompression										
Dunn 2019 [41]	20	49,8 (14,9)	70/30	Stadium 2	ISL	k.A.	k.A.	Beine	33,2 (10,6)	4 (20% <sup>b</sup> )
Intervention	10	58,3 (11,5)	90/10	Stadium 2	s.o.	k.A.	s.o.	s.o.	36,2 (12,2)	1 (10% <sup>b</sup> )
Vergleich 1	10	41,3 (13,2)	50/50	Stadium 2	s.o.	k.A.	s.o.	s.o.	30,2 (8,4)	3 (30% <sup>b</sup> )
Sanal-Toprak 2019 [33]	46	k.A.	k.A.	Stadium 2: 34 Stadium 3: 12	ISL	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	0
Intervention	22	55,36 (10,3)	k.A.	Stadium 2: 19 Stadium 3: 3	s.o.	32,55 (37,05)	s.o.	s.o.	30,23 (6,21)	0

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Studiengruppe	N Base- line	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Lymphödem- Stadium / - Messung M(SD)	Klassifikation Lymphödem	Weitere Charakteristika				Studien- / Therapie- abbrecher zum Therapieende n (%)
						Dauer des Lymphöd. (Monate) MW (SD)	Grund- erkrankung	Betroffene Körperteile	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) MW (SD)	
Vergleich 1	24	59,04 (2,83)	k.A.	Stadium 2: 15 Stadium 3: 9	s.o.	49,38 (47,45)	s.o.	s.o.	30,9 (4,96)	0
<b>Szolnoky 2009 [31]</b>	27	k.A.	100/0	k.A.	k.A.	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	0
Intervention	14	56,6 (k.A.)	100/0	Median: 367ml (SW: 50-1560)	Volumen berechnet aus Umfangsmessungen alle 4 cm mit Kuhnke Methode	11,8 (k.A.)	s.o.	s.o.	k.A.	0
Vergleich 1	13	54,83 (k.A.)	100/0	Median: 380 (SW: 120-1780)		16,3 (k.A.)	s.o.	s.o.	k.A.	0
<b>Szuba 2002 [30]</b>	23	66,9(SW: 100/0 47-81)	100/0	k.A.	k.A.	48,3 (SW: 3-180)	Brustkrebs	Arme	k.A.	k.A.
Intervention	12	68,8 (9,11)	100/0	41% (32,9)	Volumendifferenz verglichen mit der gesunden Extremität gemessen mit Wasserverdrängung	41,1 (62,3)	s.o.	s.o.	k.A.	k.A.
Vergleich 1	11	65 (10,8)	100/0	43,8% (24,3)		35,6 (21,6)	s.o.	s.o.	k.A.	k.A.
<b>Chirurgische Verfahren</b>										
<b>Dionyssiou 2016 [42]</b>	36	k.A.	100/0	Stadium 2	ISL	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	0
Intervention	18	47,7(SW: 100/0 32-77)	100/0	Stadium 2	s.o.	k.A.	s.o.	s.o.	28,2 (k.A.)	0
Vergleich 1	18	49,1 (SW: 30- 71)	100/0	Stadium 2	s.o.	k.A.	s.o.	s.o.	27,7 (k.A.)	0

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Studiengruppe	N Base- line	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Lymphödem- Stadium / - Messung M(SD)	Klassifikation Lymphödem	Weitere Charakteristika				Studien- / Therapie- abbrecher zum Therapieende n (%)
						Dauer des Lymphöd. (Monate) MW (SD)	Grund- erkrankung	Betroffene Körperteile	BMI (kg/m²) MW (SD)	
Laser										
Akgul 2020 [14]	45	k.A.	80/20	Stadium 2: 42 Stadium 3: 3	ISL	k.A.	Trauma/ Entzündung	Untere Extremität	k.A.	4 (12,25% <sup>b</sup> )
Intervention	15	42,53 (15,91)	80/20	Stadium 2: 14 Stadium 3: 1	s.o.	44,47 (62,31)	s.o.	s.o.	30,2 (9,9)	2 (11,76% <sup>b</sup> )
Vergleich 1	15	38,2 (16,39)	53/47	Stadium 2: 13 Stadium 3: 2	s.o.	143,4 (176,37)	s.o.	s.o.	26,84 (6,52)	1 (6,25% <sup>b</sup> )
Vergleich 2	15	41,92 (15,92)	73/27	Stadium 2	s.o.	126,07 (137,81)	s.o.	s.o.	27,49 (7,03)	1 (6,25% <sup>b</sup> )
Kilmartin 2020 [38]	21	k.A.	100/0	k.A.	k.A.	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	2 (9,09%)
Intervention	11	63,64 (10,69)	100/0	k.A.	k.A.	k.A.	s.o.	s.o.	27,56 (6.26)	1 (9,09%)
Vergleich 1	10	59,6 (7,28)	100/0	k.A.	k.A.	k.A.	s.o.	s.o.	26,55 (5,42)	1 (9,09%)
Ridner 2013 [34]	46	66,6 (10,4)	100/0	Stadium 1: 4 Stadium 2: 40 Stadium 3: 2	ISL	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	0
Intervention	15	66 (10,2)	100/0	Stadium 2: 14 Stadium 3: 1	ISL	Median: 25,2 (IQR: 6; 142)	s.o.	s.o.	k.A.	0

(Fortsetzung)



Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Studiengruppe	N Base- line	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Lymphödem- Stadium / - Messung M(SD)	Klassifikation Lymphödem	Weitere Charakteristika				Studien- / Therapie- abbrecher zum Therapieende n (%)
						Dauer des Lymphöd. (Monate) MW (SD)	Grund- erkrankung	Betroffene Körperteile	BMI (kg/m <sup>2</sup> ) MW (SD)	
Vergleich 1	15	66,4 (11,3)	100/0	Stadium 1: 1 Stadium 2: 14	ISL	Median: 27 (IQR: 6; 58)	s.o.	s.o.	k.A.	0
Vergleich 2	16	67,5 (10,3)	100/0	Stadium 1: 3 Stadium 2: 12 Stadium 3: 1	ISL	Median: 18,9 (IQR: 5; 73)	s.o.	s.o.	k.A.	0
<b>Akupunktur</b>										
<b>Bao 2018 [46]</b>	82	k.A.	100/0	Stadium 2	ISL	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	9 (10,98% <sup>b</sup> )
Intervention	40	65 (54,71)	100/0	Stadium 2	s.o.	Median: 30 (IQR: 1,4; 3,4)	s.o.	s.o.	k.A.	4 (10% <sup>b</sup> )
Vergleich 1	42	58 (49,7)	100/0	Stadium 2	s.o.	26,4 (k.A.)	s.o.	s.o.	k.A.	5 (11,90% <sup>b</sup> )
<b>Thermotherapie</b>										
<b>Li 2017 [37]</b>	63	k.A.	100/0	k.A.	k.A.	k.A.	Brustkrebs	Arme	k.A.	0
Intervention	32	61,3 (9,2)	100/0	Stadium 1: 9% Stadium 2: 63% Stadium 3: 28%	ISL	98,4 (39,6)	s.o.	s.o.	k.A.	0
Vergleich 1	31	59,7 (9,9)	100/0	Stadium 1: 10% Stadium 2: 58% Stadium 3: 32%	s.o.	94,8 (36)	s.o.	s.o.	k.A.	0

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen (Fortsetzung)

Studie Studiengruppe	N Base- line	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Lymphödem- Stadium / - Messung M(SD)	Klassifikation Lymphödem	Weitere Charakteristika				Studien- / Therapie- abbrecher zum Therapieende n (%)
						Dauer des Lymphöd. (Monate) MW (SD)	Grund- erkrankung	Betroffene Körperteile	BMI (kg/m²) MW (SD)	
PRP (Plättchenreiches Plasma)										
Akgul 2020 [14]	45	k.A.	80/20	Stadium 2: 42 Stadium 3: 3	ISL	k.A.	Trauma/ Entzündung	Untere Extremität	k.A.	4 (12,25% <sup>b</sup> )
Intervention	15	42,53 (15,91)	80/20	Stadium 2: 14 Stadium 3: 1	s.o.	44,47 (62,31)	s.o.	s.o.	30,2 (9,9)	2 (11,76% <sup>b</sup> )
Vergleich 1	15	38,2 (16,39)	53/47	Stadium 2: 13 Stadium 3: 2	s.o.	143,4 (176,37)	s.o.	s.o.	26,84 (6,52)	1 (6,25% <sup>b</sup> )
Vergleich 2	15	41,92 (15,92)	73/27	Stadium 2	s.o.	126,07 (137,81)	s.o.	s.o.	27,49 (7,03)	1 (6,25% <sup>b</sup> )
a: Unklar, ob alle TN weiblich b: Eigene Berechnung c: Ungenau berichtet d: Eigene Berechnung aus Jahresangabe EK: Einschlusskriterien; ISL: International Society of Lymphology; IQR: Interquartilsabstand; k.A.: Keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl analysierter TN; n: Anzahl TN mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; s.o.: siehe oben; SW: Spannweite; TN: Studienteilnehmer/ -innen; vs.: versus; w: weiblich										

**A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials**

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist in der folgenden Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
KPE Komponente 1 (Lymphdrainage)							
Bergmann 2014	Unklar <sup>a</sup>	Unklar <sup>b</sup>	Nein <sup>c</sup>	Nein <sup>c</sup>	Unklar <sup>d</sup>	Ja	Hoch
Gradalski 2015	Ja	Unklar <sup>b</sup>	Nein <sup>e</sup>	Nein <sup>e</sup>	Ja	Ja	Hoch
Ridner 2013	Ja	Unklar <sup>b</sup>	Nein <sup>e</sup>	Nein <sup>e</sup>	Unklar <sup>d</sup>	Ja <sup>f</sup>	Hoch
Tambour 2018	Ja	Ja	Nein <sup>g</sup>	Nein <sup>g</sup>	Ja	Ja	Hoch
KPE Komponente 2 (Kompression)							
Pekyavas 2014	Ja	Unklar <sup>b, h</sup>	Nein <sup>c</sup>	Nein <sup>c</sup>	Ja	Ja	Hoch
Smykla 2013	Ja	Ja	Nein <sup>c,i</sup>	Nein <sup>c</sup>	Ja	Ja	Hoch
Kompression vs. Placebo-KT							
Taradaj 2016	Ja	Unklar <sup>b</sup>	Ja	Nein <sup>m</sup>	Ja	Ja	Hoch
Kompression vs. Placebo-KT							
KPE Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie)							
Chmielewska 2016	Unklar <sup>a</sup>	Unklar <sup>b</sup>	Nein <sup>e</sup>	Nein <sup>e</sup>	Nein <sup>j</sup>	Ja	Hoch
Fukushima 2017	Ja	Unklar <sup>b</sup>	Nein <sup>e</sup>	Nein <sup>e</sup>	Ja	Ja	Hoch
Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten							
Buragadda 2015	Unklar <sup>a</sup>	Unklar <sup>b</sup>	Nein <sup>e</sup>	Nein <sup>e</sup>	Nein <sup>j</sup>	Ja	Hoch
Ligabue 2019	Ja	Ja	Nein <sup>k</sup>	Ja	Unklar <sup>l</sup>	Ja	Hoch
Kinesiotape							
Melgaard 2016	Unklar <sup>a</sup>	Ja	Nein <sup>c</sup>	Nein <sup>c</sup>	Ja	Ja	Hoch
Pekyavas 2014	Ja	Unklar <sup>b,h</sup>	Nein <sup>c</sup>	Nein <sup>c</sup>	Ja	Ja	Hoch
Smykla 2013	Ja	Ja	Ja	Nein <sup>m</sup>	Ja	Ja	Hoch
KT vs. Placebo-KT							
Smykla 2013	Ja	Ja	Nein <sup>n</sup>	Nein <sup>m</sup>	Ja	Ja	Hoch
KT vs. Kompression							

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Fortsetzung)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
Tantawy 2019	Ja	Ja	Nein <sup>c</sup>	Nein <sup>c</sup>	Ja	Ja	Hoch
Taradaj 2016 KT vs. Placebo-KT	Ja	Unklar <sup>b</sup>	Ja	Nein <sup>m</sup>	Ja	Ja	Hoch
Taradaj 2016 KT vs. Kompression	Ja	Unklar <sup>b</sup>	Nein <sup>n</sup>	Nein <sup>m</sup>	Ja	Ja	Hoch
Tsai 2009	Ja	Ja	Nein <sup>c</sup>	Nein <sup>c</sup>	Ja	Ja	Hoch
Intermittierende pneumatische Kompression							
Dunn 2019	Ja	Ja	Nein <sup>c</sup>	Nein <sup>c</sup>	Nein <sup>j</sup>	Ja	Hoch
Sanal-Toprak 2019	Unklar <sup>a</sup>	Unklar <sup>b</sup>	Nein <sup>c</sup>	Nein <sup>c</sup>	Ja	Nein <sup>j</sup>	Hoch
Szolnoky 2009	Unklar <sup>a</sup>	Unklar <sup>b</sup>	Nein <sup>e</sup>	Nein <sup>e</sup>	Nein <sup>j</sup>	Ja	Hoch
Szuba 2002	Unklar <sup>a</sup>	Unklar <sup>b</sup>	Nein <sup>e</sup>	Nein <sup>e</sup>	Nein <sup>j</sup>	Ja	Hoch
Chirurgische Verfahren							
Dionyssiou 2016	Ja	Unklar <sup>b</sup>	Nein <sup>e</sup>	Nein <sup>e</sup>	Ja	Ja	Hoch
Laser							
Akgul 2020	Ja	Unklar <sup>o</sup>	Nein <sup>p</sup>	Nein <sup>e</sup>	Ja	Ja	Hoch
Kilmartin 2020	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein <sup>j</sup>	Ja	Hoch
Ridner 2013	Ja	Unklar <sup>b</sup>	Nein <sup>c, e</sup>	Nein <sup>e</sup>	Unklar <sup>d</sup>	Ja	Hoch
Weitere Interventionen							
Akupunktur							
Bao 2018	Ja	Ja	Nein <sup>e</sup>	Nein <sup>e</sup>	Ja	Ja	Hoch
Thermotherapie							
Li 2017	Unklar <sup>a</sup>	Unklar <sup>b</sup>	Nein <sup>e</sup>	Nein <sup>e</sup>	Ja	Ja	Hoch
PRP (Plättchenreiches Plasma)							
Akgul 2020	Ja	Unklar <sup>o</sup>	Nein <sup>p</sup>	Nein <sup>e</sup>	Ja	Ja	Hoch
a: Keine Angaben b: Keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung c: Unverblindete Patientinnen/ Patienten und Behandler/ -innen d: Nicht alle zu untersuchenden Endpunkte wurden explizit in den Methoden beschrieben e: Keine Angaben zur Verblindung der Patientinnen/ Patienten und behandelnden Personen. Aufgrund der Art der Intervention wird davon ausgegangen, dass beide Gruppen unverblindet waren. f: Signifikanter Unterschied bzgl. Wohnort (Stadt, Land, andere), p < 0.05 g: „Single-blind trial“, bei dem das Testpersonal bzgl. der Zuordnung der Personen verblindet war.							

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin / Patient	Behandelnde Personen			
<p>h: Signifikanter Unterschied bzgl. Art der Operationen sowie bzgl. der Art der Therapie (Chemotherapie oder Chemotherapie + Radiotherapie, beides &lt; 0,001 für alle 3 Studiengruppe bei Baseline)</p> <p>i: Trotz des Einsatzes von Placebo-KT wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten den Unterschied zwischen Kompression und Placebo-KT erkennen.</p> <p>j: Inkomplette Berichterstattung der Unterschiede zwischen den Studiengruppen verglichen mit Methoden</p> <p>k: Patientinnen und Patienten waren unverblindet</p> <p>l: Das Outcome Schwellung wurde auf unterschiedliche Arten gemessen – nicht alle davon wurden in den Methoden beschrieben, aber alle Ergebnisse waren nicht signifikant.</p> <p>m: Behandler unverblindet</p> <p>n: Patientinnen und Patienten nur bzgl. KT verblindet</p> <p>o: Der Arzt, der die Diagnose gestellt hat, war bzgl. der Gruppenzuteilung verblindet. Nähere Angaben bzgl. des Vorgehens fehlen</p> <p>p: Patientinnen und Patienten waren bzgl. der Behandlung in den Vergleichinterventionsgruppen verblindet, aber nicht gegenüber der eigenen Therapie verblindet.</p>							

**A3.3 Patientenrelevante Endpunkte****A3.3.1 KPE-Komponente 1 (Lymphdrainage)****Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu KPE-Komponente 1 (Lymphdrainage)**

Tabelle 15: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: KPE-Komponente 1 (Lymphdrainage)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Alle untersuchten relevanten Endpunkte in der Studie <sup>a</sup>						
Gradalski 2015	Hoch	Unklar <sup>b</sup>	Ja	Ja	Ja	Hoch
Ridner 2013	Hoch	Nein <sup>c</sup>	Ja	Unklar <sup>d</sup>	Ja	Hoch
Tambour 2018	Hoch	Ja	Unklar <sup>e</sup>	Ja	Ja	Hoch
Schwellung						
Bergmann 2014	Hoch	Nein <sup>f</sup>	Nein <sup>g</sup>	Ja	Ja	Hoch
Schmerzen						
Bergmann 2014	Hoch	Nein <sup>f</sup>	Nein <sup>g</sup>	Unklar <sup>h</sup>	Ja	Hoch
Beweglichkeit						
Bergmann 2014	Hoch	Nein <sup>f</sup>	Nein <sup>g</sup>	Unklar <sup>h</sup>	Ja	Hoch
<sup>a</sup> : Hier wird das VZP für alle in der jew. Studie erhobenen Endpunkte zusammengefasst (wenn alle Endpunkte hinsichtlich des VZP gleich bewertet wurden) <sup>b</sup> : Unklar, ob Endpunkterheber bzgl. der Therapiezuweisung verblindet war. Autoren berichten nur Verblindung bzgl. der vorherigen Messung. <sup>c</sup> : Endpunkterheber waren nicht konsistent bzgl. der Therapiegruppe verblindet <sup>d</sup> : Keine eindeutige Beschreibung der zu untersuchenden Endpunkte im Methodikteil						

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
<p>e: Laut Protokoll „die primären Analysen“ im ITT-Prinzip mit Imputationen für missing data. Laut Studienpublikation weniger Personen in der primären Analyse untersucht als randomisiert. Unklar, ob Grund modified ITT oder keine Imputationen. Auch unklar, ob ITT nur für primäres Outcome (Prozent Reduktion Gesamtvolumen nach 7 Monaten) oder mehrere Endpunkte benutzt wurde.</p> <p>f: Endpunkterheber unverblindet</p> <p>g: &gt; 10 % drop-outs ohne beschriebene Imputationen.</p> <p>h: Außer für Schwellung keine eindeutige Beschreibung der anderen Endpunkte zur Wirksamkeit im Methodikteil.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

**Ergebnisse zu KPE-Komponente 1 (Lymphdrainage)**

Tabelle 16: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE Komponente 1 (Lymphdrainage)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Schwellung													
Bergmann 2014													
Volumendifferenz in ml (Differenz betroffener - gesunder Arm) <sup>a</sup>													
MLD + Co-Intervention <sup>b</sup>	Ca. 24,49 Tage <sup>c</sup>	757,63	509,74	k.A./30	465,42	353,6	28/30	-292,21	251,6	<0,001	-57,17 <sup>d</sup>	-230,39; 116,05 <sup>d</sup>	0,52 <sup>d</sup> ; 0,745 <sup>e</sup>
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>b</sup>	Ca. 24,49 Tage <sup>c</sup>	794,05	480,19	k.A./36	522,59	311,46	29/36	-271,46	227,57	<0,001			
Prozent Volumendifferenz (Differenz betroffener - gesunder Arm) <sup>a</sup>													
MLD + Co-Intervention <sup>b</sup> (ohne leichte Berührung)	Ca. 24,49 Tage <sup>c</sup>	40,65	24,75	k.A./30	26,11	16,79	28/30	-14,53	11,68	k.A.	-6,03 <sup>d</sup>	k.A.	0,787 <sup>e</sup>
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>b</sup> (mit leichter Berührung)	Ca. 24,49 Tage <sup>c</sup>	47,63	28,71	k.A./36	32,14	17,13	29/36	-15,49	14,72	k.A.			
Gradalski 2015													
Volumendifferenz in ml (Differenz betroffener - gesunder Arm) <sup>f</sup>													
MLD + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	911,5	432,9	30/30	472	285,4	30/30	47,40%	k.A.	k.A.	-121 <sup>d</sup>	-263,59; 21,59 <sup>d</sup>	0,10 <sup>d</sup> ; 0,8 <sup>e</sup>
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	1123,8	538,2	30/30	593	278,1	30/30	47,20%	k.A.	k.A.			
Ridner 2013													
Umfangsdifferenz in % (Differenz betroffener - gesunder Arm)													
MLD + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>i</sup>	Median: 20,4	SW: 6 bis 70	15/15	Median: 13,4	SW: -4 bis 43	15/15	k.A.	k.A.	<0,001	k.A.	k.A.	0,422 <sup>e,j</sup>

(Fortsetzung)



Tabelle 16: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE Komponente 1 (Lymphdrainage) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>i</sup>	Median: 23,2	SW: 3 bis 66	15/15	Median: 15	-2 bis 39	15/15	k.A.	k.A.	<0,001			
<b>Tambour 2018</b>													
Volumendifferenz in ml (Wasserverdrängungs-Volumetrie, Differenz betroffener – gesunder Arm)													
MLD + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	489,4	298,2	k.A./39	353	SE: 32,6	k.A./39	-25,3%	SE: 7,3	k.A.	21,4	-90,0;	0,406
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	485,3	305,9	k.A./38	338,4	SE: 34,0	k.A./38	-23,4%	SE: 7,7	k.A.		132,7	
Gesamtvolumen betroffener Arm in ml (Wasserverdrängungs-Volumetrie)													
MLD + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	2942,9	593,9	k.A./39	2782,9	SE: 36,5	k.A./39	-4,2%	SE: 1,1	k.A.	25,1	-80,2;	0,638
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	2889,7	491,3	k.A./38	2757,8	SE: 38,5	k.A./38	-4,8%	SE: 1,2	k.A.		130,3	
Umfang betroffener Arm in cm													
MLD + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	184,3	17,2	k.A./39	179,2	SE: 0,8	k.A./39	k.A.	k.A.	k.A.	1,5	-0,8; 3,7	0,196
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	182,1	14,1	k.A./38	178,3	SE: 0,8	k.A./38	k.A.	k.A.	k.A.			
<b>Schmerzen</b>													
<b>Bergmann 2014</b>													
Schmerzreduktion auf VAS <sup>l</sup>													
MLD + Co-Intervention <sup>b</sup> (ohne leichte Berührung)	24,49 Tage (MW)	k.A.	k.A.	k.A./30	k.A.	k.A.	28/30	-1,54	3,43	k.A.	-0,37 <sup>d</sup>	k.A.	0,682 <sup>e</sup>
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>b</sup> (mit leichter Berührung)	21,54 Tage (MW)	k.A.	k.A.	k.A./36	k.A.	k.A.	29/36	-1,17	3,24	k.A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE Komponente 1 (Lymphdrainage) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Tambour 2018													
EQ 5D-5L-Fragebogen <sup>m</sup>													
MLD + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 2	k.A.	k.A./39	2	SE: 0,1	k.A./39	k.A.	k.A.	k.A.	-0,1	-0,5; 0,1	0,37
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 2	k.A.	k.A./38	2,1	SE: 0,1	k.A./38	k.A.	k.A.	0,042			
Stauungsbeschwerden													
Tambour 2018													
Schweregefühl im Arm (NRS) <sup>n</sup>													
MLD + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 4	IQR: 2; 7	k.A./39	2,9	SE: 0,4	k.A./39	k.A.	k.A.	k.A.	-0,9	-1,9; 0,1	0,089
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 5	IQR: 3; 6	k.A./38	3,8	SE: 0,4	k.A./38	k.A.	k.A.	k.A.			
Spannungen													
Tambour 2018													
Spannungen im Arm (NRS) <sup>o</sup>													
MLD + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 3	k.A.	k.A./39	2,7	SE: 0,4	k.A./39	-1,4	95% KI: -2,3; -0,5	0,003	-0,8	-1,9; 0,3	0,137
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 5	k.A.	k.A./38	3,5	SE: 0,4	k.A./38	-1,1.	95% KI: -1,9; -0,2	0,02			

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE Komponente 1 (Lymphdrainage) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich			
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	95 %-KI	p-Wert	
Spannungen in der Schulter (NRS) <sup>o</sup>														
MLD + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 3	k.A.	k.A./39	2,1	SE: 0,4	k.A./39	k.A.	k.A.	0,072	-1,4	-2,4; -0,4	0,009	
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 3	k.A.	k.A./38	3,5	SE: 0,4	k.A./38	k.A.	k.A.	0,595				
Spannungen in der Brust (NRS) <sup>o</sup>														
MLD + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 4	k.A.	k.A./39	3,5	SE: 0,4	k.A./39	k.A.	k.A.	0,056	0,2	-0,9; 1,2	0,746	
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 4	k.A.	k.A./38	3,3	SE: 0,4	k.A./38	-1,3	95% KI: -2,1; -0,4	0,005				
Beweglichkeit														
Tambour 2018														
Fragebogen Scores zu Beweglichkeit (aus EQ-5D-5L) <sup>p</sup>														
MLD + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 1	IQR: 1; 2	k.A./39	1,3	SE: 0,1	k.A./39	k.A.	k.A.	k.A.	-0,2	-0,5; 0,1	0,149	
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 1	IQR: 1; 1	k.A./38	1,5	SE: 0,1	k.A./38	k.A.	k.A.	k.A.				
QoL														
Ridner 2013														
QoL-Scores in Bezug auf Lymphödem an oberer Extremität (ULL-27-Gesamtscore) <sup>q</sup>														
MLD + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>i</sup>	Median: 68,5	SW: 52 bis 88	15/15	Median: 78,9	SW: 62 bis 91	15/15	k.A.	k.A.	n.s.	k.A.	k.A.	0,586 <sup>e,j</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE Komponente 1 (Lymphdrainage) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>i</sup>	Median: 80,4	SW: 65 bis 91	15/15	Median: 90	SW: 54 bis 98	15/15	k.A.	k.A.	n.s.			
QoL-Scores nach FACT-B-Fragebogen <sup>r</sup>													
MLD + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>i</sup>	Median: 116	SW: 64 bis 133	15/15	Median: 110	SW: 91 bis 136	15/15	k.A.	k.A.	<0.001	k.A.	k.A.	0,252 <sup>ej</sup>
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>i</sup>	Median: 111	SW: 40 bis 134	15/15	Median: 113,5	SW: 62 bis 134	15/15	k.A.	k.A.	<0.001			
<b>Weitere patientenrelevante Endpunkte</b>													
<b>Ridner 2013</b>													
Anzahl der von den TN berichteten Symptome													
MLD + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>i</sup>	Median: 14	SW: 4 bis 31	15/15	Median: 14	SW: 5 bis 36	15/15	k.A.	k.A.	n.s.	k.A.	k.A.	0,249 <sup>ej</sup>
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>i</sup>	Median: 13	SW: 4 bis 31	15/15	Median: 12	SW: 2 bis 34	15/15	k.A.	k.A.	n.s.			
Psychische Leiden (POMS-SF Gesamtscore) <sup>s</sup>													
MLD + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>i</sup>	Median: 35	SW: 24 bis 88	15/15	Median: 31	SW: 24 bis 49	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,878 <sup>ej</sup>
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>i</sup>	Median: 29	SW: 24 bis 111	15/15	Median: 29	SW: 24 bis 112	15/15	k.A.	k.A.	k.A.			
Depressive Symptome (CES-D) <sup>r</sup>													
MLD + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>i</sup>	Median: 12	SW: 9 bis 38	15/15	Median: 11	SW: 8 bis 22	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,985 <sup>ej</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE Komponente 1 (Lymphdrainage) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	95 %-KI	p-Wert
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>i</sup>	Median: 12	SW: 7 bis 20	15/15	Median: 12	SW: 7 bis 23	15/15	k.A.	k.A.	k.A.			
Gesamte Krankheitslast <sup>t</sup>													
MLD + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>i</sup>	Median: 6,1	SW: 0 bis 22	15/15	Median: 4,1	SW: 0 bis 14	15/15	k.A.	k.A.	<0.05	k.A.	k.A.	0,93 <sup>e,j</sup>
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>i</sup>	Median: 1,7	SW: 0 bis 73	15/15	Median: 0,4	SW: 0 bis 53	15/15	k.A.	k.A.	<0.05			
<b>Tambour 2018</b>													
Ängstlichkeit EQ-5D-5L <sup>p</sup>													
MLD + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 1	IQR: 1; 2	k.A./39	1,5	SE: 0,1	k.A./39	k.A.	k.A.	k.A.	0,1	-0,1; 0,4	0,235
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 1	IQR: 1; 2	k.A./38	1,3	SE: 0,1	k.A./38	k.A.	k.A.	k.A.			
Selbstversorgung EQ-5D-5L <sup>p</sup>													
MLD + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 1	IQR: 1; 1	k.A./39	1,4	SE: 0,1	k.A./39	k.A.	k.A.	k.A.	-0,2	-0,5; 0,1	0,116
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 1	IQR: 1; 1	k.A./38	1,6	SE: 0,1	k.A./38	k.A.	k.A.	k.A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE Komponente 1 (Lymphdrainage) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich			
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	95 %-KI	p-Wert	
Alltagstätigkeiten EQ-5D-5L <sup>p</sup>														
MLD + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 2	IQR: 1; 3	k.A./39	2	SE: 0,1	k.A./39	k.A.	k.A.	k.A.	-0,1	-0,4; 0,3	0,711	
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	Median: 2	IQR: 2; 3	k.A./38	2,1	SE: 0,1	k.A./38	k.A.	k.A.	k.A.				
Aktueller Gesundheitszustand (VAS) <sup>u</sup>														
MLD + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	75,8	16,5	k.A./39	75,3	k.A.	k.A./39	k.A.	k.A.	k.A.	4,1	-3,6; 11,7	0,292	
Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	69,8	17,8	k.A./38	71,2	k.A.	k.A./38	k.A.	k.A.	k.A.				
a: Formel: VEP= (VL-VS/VL)* 100)) b: Co-Intervention = Kompression + Sport + Hautpflege (in Vergleichsinterventionsgruppe: +/- Massage (leichte Berührung)) c: Entspricht der 1. Therapiephase, die Dauer hing vom Therapieansprechen der Patientinnen und Patienten ab. d: Eigene Berechnung e: Berichteter Wert f: Volumen basierend auf Umfang geschätzt („summed truncated cone“) g: Co-Intervention = Kompression (Binde, mehrlagig) + Sport + Atemübungen h: Co-Intervention = Laser (Soft) + Kompression (Binde) i: Unterschiedlich je nach Studiengruppe, durchschn. Sitzungsanzahlen: 8 bei MLD, 10 bei MLD+LLLT und 10 bei LLLT. Ein Zeitraum, in dem diese Therapien stattfanden, wird nicht genannt. j: Vergleich aller 3 Studiengruppen k: Co-Intervention = Kompression (Binde) + Sport + Hautpflege l: Beschreibung der Skala fehlt m: Werte von 1 (Keine Schmerzen) bis 5 (extreme Schmerzen) n: Skala von 0=kein Schweregefühl bis 10=stärkste vorstellbare Schwere o: Skala von 0=keine Spannung bis 10=schlimmste vorstellbare Spannung p: Fragebogen mit Antworten von 1 (keine Einschränkung) bis 5 (massive Einschränkung)														

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE Komponente 1 (Lymphdrainage) (Fortsetzung)

q: Fragebogen mit 27 Items zu 3 Dimensionen: physisch, psychologisch und sozial. Die Items werden gleichmäßig gewichtet auf einer Skala von 1 bis 5. Die Spannweite des Scores reicht daher von 27 bis 135. Je niedriger der Score, desto besser.

r: Fragebogen mit 36 Items zu physischem, sozialem, emotionalem und funktionellem Wohlbefinden und Brustkrebsbeschwerden. 5-Punkte Likert-Skala, je höher der Score, desto besser ist QoL.

s: Fragebogen mit 37 Items, jew. Skala von 0 bis 4. Berichtet wird der Gesamtwert. Je höher der Gesamtwert, desto schlechter geht es den TN.

t: Overall Symptom Burden: Die Intensität- und Leid-Scores, die im LSIDS-A Fragebogen (36 Items, jew. Skala von 1=leicht bis 10=schwer) erfasst wurden, wurden multipliziert.

u: VAS-Skala von 0=schlechtester vorstellbarer Zustand bis 100=bester vorstellbarer Zustand

EQ-5D-5L: 5-level EQ-5D version Fragebogen; Individ.: Individuell; IQR: Interquartilsabstand; k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LLLT: Low-Level-Laser Therapie; MLD: Manuelle Lymphdrainage; LSIDS-A: Lymphedema Symptom Intensity and Distress Scale-Arm (physical and psychological symptoms); Mo: Monat(e); MW: Mittelwert; n: Analysierte Studienteilnehmer/-innen; N: Randomisierte Studienteilnehmer/-innen; NRS: Numeric Rating Scale (numerische Bewertungsskala); n.s.: Nicht signifikant; POMS-SF: Profile of Mood States-Short Form Fragebogen; QoL: Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); SD: Standardabweichung; SE: Standard Error (Standardfehler); SW: Spannweite; ULL-27: Upper Limb Lymphedema-27-Fragebogen; VAS: Visuelle Analogskala; VEP: Volume Excess Percentage; VL: Volumen betroffene Extremität; VS: Volumen gesunde Extremität; vs.: versus

Tabelle 17: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Variation) (Therapieende): KPE Komponente 1 (Lymphdrainage)

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention			Vergleichsintervention			Intervention vs. Vergleich		
				N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen		N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen		Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
					Schwach bis moderat %	Sehr stark %		Schwach bis moderat %	Sehr stark %			
Schwellung												
Bergmann 2014												
MLD + Co-Intervention <sup>a</sup> (ohne leichte Berührung)	Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>a</sup> (mit leichter Berührung)	Reduktion der Schwellung	ca. 24,49 Tage <sup>b</sup>	28 (30)	13,3	33,3	29 (36)	6,7	46,7	k.A.	k.A.	0,46
a: Co-Intervention = Kompression + Sport + Hautpflege b: Entsprechend der 1. Therapiephase, deren Dauer vom Therapieansprechen der Patientinnen und Patienten abhing. k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl TN mit Ereignis; N: Anzahl TN; TN: Studienteilnehmer/ -innen; vs.: versus												



Tabelle 18: Ergebnisse – Kategorische Endpunkte (Therapieende): KPE Komponente 1 (Lymphdrainage)

Prüfintervention	Vergleichs-intervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention				Vergleichsintervention				Intervention vs. Vergleich		
				N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen			N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen			Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
				Normal vor & nach Therapie n (%)	Besser n (%)	Blieb eingeschränkt n (%)		Normal vor & nach Therapie n (%)	Besser n (%)	Blieb eingeschränkt n (%)				
Beweglichkeit														
Bergmann 2014														
MLD + Co-Intervention <sup>a</sup> (ohne leichte Berührung)	Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>a</sup> (mit leichter Berührung)	Veränderung der Beweglichkeit	ca. 24,49 Tage <sup>b</sup>	28 (30)	22 <sup>c</sup> (38,6 <sup>d</sup> )	6 <sup>c</sup> (10,5 <sup>d</sup> )	0 <sup>c</sup> (0 <sup>d</sup> )	29 (36)	26 <sup>c</sup> (45,6 <sup>d</sup> )	2 <sup>c</sup> (3,5 <sup>d</sup> )	1 <sup>c</sup> (1,8 <sup>d</sup> )	k.A.	k.A.	0,19
a: Co-Intervention = Kompression + Sport + Hautpflege b: Entsprechend der 1. Therapiephase, deren Dauer vom Therapieansprechen der Patientinnen und Patienten abhing. c: Eigene Berechnung d: Berichtete Prozentzahlen beziehen sich auf Gesamtzahl der analysierten TN k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl TN; Random.: Randomisiert; TN: Studienteilnehmer/-innen; vs.: versus														

Tabelle 19: Ergebnisse – Kategorische Endpunkte (Variation) (Therapieende): KPE Komponente 1 (Lymphdrainage)

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention		Vergleichsintervention		Intervention vs. Vergleich				
				N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen n (%)	N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen n (%)	Effekt	95 %-KI	p-Wert		
Ergänzend betrachtete Endpunkte												
Bergmann 2014												
MLD + Co-Intervention <sup>a</sup> (ohne leichte Berührung)	Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>a</sup> (mit leichter Berührung)	Wert der Behandlung	ca. 24,49 Tage <sup>b</sup>	28 (30)	Nicht viel bis moderat: 2 <sup>b</sup> (3,5 <sup>c</sup> )	Sehr viel: 26 <sup>d</sup> (45,6 <sup>c</sup> )	29 (36)	Nicht viel bis moderat: 3 <sup>d</sup> (5,3 <sup>c</sup> )	Sehr viel: 26 <sup>d</sup> (45,6 <sup>c</sup> )	k.A.	k.A.	0,517 <sup>d</sup>
MLD + Co-Intervention <sup>a</sup> (ohne leichte Berührung)	Keine MLD, nur Co-Intervention <sup>a</sup> (mit leichter Berührung)	Bereitschaft der Therapiewiederholung, falls nötig	ca. 24,49 Tage <sup>b</sup>	28 (30)	Nein: 1 <sup>d</sup> (1,8 <sup>c</sup> )	Ja: 27 <sup>d</sup> (47,3 <sup>c</sup> )	29 (36)	Nein: 0 <sup>d</sup> (0 <sup>c</sup> )	Ja: 29 <sup>d</sup> (50,9 <sup>c</sup> )	k.A.	k.A.	0,491 <sup>d</sup>
a: Co-Intervention = Kompression + Sport + Hautpflege b: Entsprechend der 1. Therapiephase, deren Dauer vom Therapieansprechen der Patientinnen und Patienten abhing. c: Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gesamtzahl der TN d: Eigene Berechnung k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; N: Anzahl TN; Random.: Randomisiert; TN: Studienteilnehmer/-innen; vs: versus												

**A3.3.2 KPE-Komponente 2 (Kompression)****Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu KPE-Komponente 2 (Kompression)**

Tabelle 20: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: KPE-Komponente 2 (Kompression)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Alle untersuchten relevanten Endpunkte in der Studie <sup>a</sup>						
Pekyavas 2014	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
Smykla 2013	Hoch	Nein <sup>b</sup>	Nein <sup>c</sup>	Ja	Ja	Hoch
Taradaj 2016	Hoch	Nein <sup>d</sup>	Unklar <sup>e</sup>	Ja	Ja	Hoch
Alle Vergleiche						
<p>a: Hier wird das VZP für alle in der jew. Studie erhobenen Endpunkte zusammengefasst (wenn alle Endpunkte hinsichtlich des VZP gleich bewertet wurden)</p> <p>b: Single-blind trial mit Placebo, daher impliziert, dass Endpunkterheber nicht verblindet ist</p> <p>c: &gt; 10 % drop-outs ohne beschriebene Imputationen.</p> <p>d: Endpunkterheber unverblindet</p> <p>e: Laut Methoden ITT, aber keine Angaben bzgl. Umgang mit Dropouts bei &gt;10% Drop-outs</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

**Ergebnisse zu KPE-Komponente 2 (Kompression)**

Tabelle 21: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 2 (Kompression)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Schwellung													
Pekyavas 2014													
Armvolumen in ml <sup>a</sup>													
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	1303,67	SE: 987,54	15/15	k.A.	k.A.	15/15	373,29	SE: 115,79	0,008	k.A.	k.A.	n.s. <sup>c,d</sup>
Keine Kompression (Binde), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	983,72	SE: 821,06	15/15	k.A.	k.A.	15/15	358,21	SE: 111,58	0,008			
Smykla 2013													
Differenz Volumen betroffene Extremität vs. gesunde Extremität in % (Perometer 40 T)													
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>e</sup>	1 Mo	31,07	29,3	23/26	14,02	10,03	23/26	53,21	k.A.	0,000003	-10,45 <sup>f</sup> ;	-21,42; 0,52 <sup>f</sup>	0,0613 <sup>f</sup> ;
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>e</sup>	1 Mo	30,28	30,12	22/23	24,47	23,55	22/23	24,78	k.A.	0,005			0,02 <sup>c</sup>
Taradaj 2016													
Volumen des betroffenen Arms in cm <sup>3</sup> (gemessen mit Perometer 400 T)													
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>g</sup>	1 Mo	3911,34	2303,88	25/26	2711,01	1767,44	25/26	45,02% <sup>h</sup>	k.A.	0,000002	-311,1 <sup>f</sup>	-	0,6226 <sup>f</sup> ;
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	1 Mo	3829,11	1989,23	23/27	3022,11	2488,23	23/27	24,04% <sup>h</sup>	k.A.	0,000114		1574,81; 952,61 <sup>f</sup>	0,00022 <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 2 (Kompression) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Schmerzen													
Pekyavas 2014													
Schmerzen (VAS) <sup>i</sup>													
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	2,57	SE: 3,14	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1	SE: 0,55	0,237	k.A.	k.A.	n.s. <sup>c,d</sup>
Keine Kompression (Binde), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	3,28	SE: 2,46	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,42	SE: 0,53	0,033			
Stauungsbeschwerden													
Pekyavas 2014													
Schweregefühl (VAS) <sup>i</sup>													
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	3,38	SE: 3,42	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,96	SE: 0,66	0,017	k.A.	k.A.	n.s. <sup>c,d</sup>
Keine Kompression (Binde), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	5,46	SE: 2,89	15/15	k.A.	k.A.	15/15	3,64	SE: 0,64	<0,001			
Spannungen													
Pekyavas 2014													
Spannung (VAS) <sup>i</sup>													
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	3	3,72	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,34	SE: 0,75	0,249	k.A.	k.A.	n.s. <sup>c,d</sup>
Keine Kompression (Binde), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	4,57	SE: 3,9	15/15	k.A.	k.A.	15/15	2,96	SE: 0,72	0,001			

(Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Beweglichkeit													
Taradaj 2016													
Bewegungsumfang Schulter-Flexion in % <sup>j</sup>													
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>g</sup>	1 Mo	154,09	8,21	25/26	178,09	8,98	25/26	15,31	5,22	<0,05	9,02 <sup>f</sup>	1,17; 8,16,87 <sup>f</sup>	0,0252 <sup>f</sup> ; 0,0411 <sup>c</sup>
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	1 Mo	153,86	7,28	23/27	169,07	16,6	23/27	9,04	4,12	<0,05			
Bewegungsumfang Schulter-Abduktion in % <sup>j</sup>													
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>g</sup>	1 Mo	146,33	7,22	25/26	170,09	8,65	25/26	16,94	10,11	<0,05	9,11 <sup>f</sup>	4,49; 13,73 <sup>f</sup>	0,0002 <sup>f</sup> ; 0,0311 <sup>c</sup>
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	1 Mo	148,67	5,02	23/27	160,98	7,22	23/27	9,93	7,99	<0,05			
Bewegungsumfang horizontale Flexion der Schulter in % <sup>j</sup>													
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>g</sup>	1 Mo	107,7	5,7	25/26	116,4	4,77	25/26	8,81	4,11	<0,05	6,41 <sup>f</sup>	3,92; 8,9 <sup>f</sup>	<0,0001 <sup>f</sup> ; 0,0023 <sup>c</sup>
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	1 Mo	107,9	6,2	23/27	109,99	3,78	23/27	3,21	2,89	<0,05			
Bewegungsumfang horizontale Extension der Schulter in % <sup>j</sup>													
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>g</sup>	1 Mo	95,8	6,1	25/26	118,2	6,7	25/26	7,77	3,78	<0,05	11,9 <sup>f</sup>	8,32; 15,48 <sup>f</sup>	<0,0001 <sup>f</sup> ; 0,0052 <sup>c</sup>
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	1 Mo	95,9	6,4	23/27	106,3	5,6	23/27	3,91	2,79	<0,05			
Bewegungsumfang Ellenbogen-Flexion in % <sup>j</sup>													
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>g</sup>	1 Mo	135,12	4,88	25/26	149,54	1,47	25/26	10,14	3,22	<0,05	8,65 <sup>f</sup>	6,51; 10,79 <sup>f</sup>	<0,0001 <sup>f</sup> ; 0,0122 <sup>c</sup>
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	1 Mo	137,66	5,33	23/27	140,89	4,89	23/27	2,98	1,12	<0,05			

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 2 (Kompression) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
QoL													
Pekyavas 2014													
SF-36.p (Fragebogen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität hinsichtlich physischer Gesundheit) <sup>k</sup>													
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	44,54	SE: 9,2	15/15	k.A.	k.A.	15/15	0,05	SE: 1,09	1	k.A.	k.A.	n.s. <sup>c,d</sup>
Keine Kompression (Binde), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	41,01	SE: 10,67	15/15	k.A.	k.A.	15/15	0,55	SE: 1,05	1			
SF-36.m (Fragebogen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität hinsichtlich psychischer Gesundheit) <sup>k</sup>													
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	48,15	SE: 9,13	15/15	k.A.	k.A.	15/15	3,8	SE: 1,46	0,04	k.A.	k.A.	n.s. <sup>c,d</sup>
Keine Kompression (Binde), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	47,77	SE: 10,67	15/15	k.A.	k.A.	15/15	0,8	SE: 1,41	1			

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 2 (Kompression) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Weitere patientenrelevante Endpunkte													
Pekyavas 2014													
Einschränkung von Alltagstätigkeiten (VAS) <sup>i</sup>													
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	2,76	SE: 2,71	15/15	k.A.	k.A.	15/15	-1,53	SE: 0,76	0,154	k.A.	k.A.	n.s. <sup>c,d</sup>
Keine Kompression (Binde), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	5,03	SE: 3,05	15/15	k.A.	k.A.	15/15	-2,64	SE: 0,73	0,003			
Unbehagen (VAS) <sup>i</sup>													
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	3,88	SE: 3,81	15/15	k.A.	k.A.	15/15	-1,5	SE: 0,72	0,137	k.A.	k.A.	n.s. <sup>c,d</sup>
Keine Kompression (Binde), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	6,75	SE: 3,16	15/15	k.A.	k.A.	15/15	-3,42	SE: 0,73	<0,001			
Taubheit (VAS) <sup>i</sup>													
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	1,46	SE: 1,94	15/15	k.A.	k.A.	15/15	-0,42	SE: 0,36	0,748	k.A.	k.A.	n.s. <sup>c,d</sup>
Keine Kompression (Binde), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	3,64	SE: 3,41	15/15	k.A.	k.A.	15/15	-0,14	SE: 0,34	1			

(Fortsetzung)



Tabelle 21: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 2 (Kompression) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Steifheit (VAS) <sup>i</sup>													
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	3,8	SE: 3,77	15/15	k.A.	k.A.	15/15	-2,34	SE: 0,89	0,037	k.A.	k.A.	n.s. <sup>c,d</sup>
Keine Kompression (Binde), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	5,87	SE: 3,73	15/15	k.A.	k.A.	15/15	-3,95	SE: 0,86	<0,001			
Taradaj 2016													
Griffstärke in Newton <sup>l</sup>													
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>g</sup>	1 Mo	127,88	k.A.	25/26	168,76	k.A.	25/26	k.A.	k.A.	0,0002	29,83 <sup>f</sup>	n.b.	0,032 <sup>c</sup>
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	1 Mo	130,45	k.A.	23/27	138,93	k.A.	23/27	k.A.	k.A.	0,0038			
Unerwünschte Ereignisse													
Pekyavas 2014													
Juckreiz durch K-Tape (VAS) <sup>i</sup>													
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	15/15	5,66	3,35	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	0,53 <sup>f</sup>	-1,92; 2,98 <sup>f</sup>	0,6611 <sup>f</sup> ; > 0,05 <sup>c</sup>
Keine Kompression (Binde), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	15/15	5,13	3,2	15/15	k.A.	k.A.	k.A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 21: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 2 (Kompression) (Fortsetzung)

<b>Ergänzend betrachtete Endpunkte</b>														
Wundbildung durch K-Tape (VAS) <sup>i</sup>														
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	15/15	2,9	2,3	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	-0,93 <sup>f</sup>	-3,38; 1,52 <sup>f</sup>	0,4441 <sup>f</sup> ; > 0,05 <sup>c</sup>	
Keine Kompression (Binde), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	15/15	3,83	4,03	15/15	k.A.	k.A.	k.A.				
<b>Pekyavas 2014</b>														
Patientenzufriedenheit mit Behandlung bei Nacht (VAS) <sup>m</sup>														
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	15/15	3,33	4,74	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	-3,73 <sup>f</sup>	-7,17; -0,29 <sup>f</sup>	0,0344 <sup>f</sup> /n.s. <sup>c,d</sup>	
Keine Kompression (Binde), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	15/15	7,06	4,44	15/15	k.A.	k.A.	k.A.				
a: Berechnet über Umfangsmessungen in 5 cm-Intervallen von Handgelenk bis Achsel mit der Frustum Formel b: Co-Intervention = KT + MLD + Sport + Hautpflege c: Berichtet von Studienautoren d: Vergleich aller 3 Studiengruppen e: Co-Intervention = IPK + MLD + Hautpflege f: Eigene Berechnung g: Co-Intervention = IPK + MLD h: % Volumenreduktion i: Skala von 0-10, 0= keine Beschwerden j: Gemessen durch Goniometer k: Skala 0 bis 100, 0 = maximale Einschränkung, 100 = keine Einschränkung l: Gemessen durch Dynamometer m: Skala von 0-10, 10= zufrieden k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Analysierte Studienteilnehmer/-innen; N: Randomisierte Studienteilnehmer/-innen; n.s.: Nicht signifikant; QoL: Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36.m: Short Form Fragebogen mit 36 Psychischen Parametern; SF-36.p: Short Form Fragebogen mit 36 Physischen Parametern; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus														

Tabelle 22: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 2 (Kompression)

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention			Vergleichsintervention			Intervention vs. Vergleich		
				N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen n	%	N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen n	%	Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse												
Smykla 2013												
Gesundheitsbedingte Studienabbrüche												
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>a</sup>	Placebo-KT + Co-Intervention <sup>a</sup>	Nicht therapiebedingte Komplikationen <sup>b</sup>	1 Mo	26 (26)	3	11.5	23 (23)	0	0	k.A.	k.A.	k.A.
Taradaj 2016												
Gesundheitsbedingte Studienabbrüche												
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>c</sup>	Placebo-KT + Co-Intervention <sup>c</sup>	Beschwerden bei Kompressionstherapie	1 Mo	25 (26)	0	0	27 (27)	2	7,41 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	k.A.
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>c</sup>	Placebo-KT + Co-Intervention <sup>c</sup>	Virale Infekte	1 Mo	25 (26)	0	0	27 (27)	2	7,41 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	k.A.
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>c</sup>	Placebo-KT + Co-Intervention <sup>c</sup>	Beschwerden bei Kompressionstherapie	1 Mo	25 (26)	1	3,70 <sup>d</sup>	27 (27)	0	0	k.A.	k.A.	k.A.
a: Co-Intervention: IPK + MLD + Hautpflege b: Die Personen wurden in andere Krankenhäuser verlegt. Eine Person verstarb aufgrund eines Schlaganfalls. c: Co-Intervention= IPK + MLD d: Eigene Berechnung k.A.: keine Angaben												

**A3.3.3 KPE-Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie)****Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu KPE-Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie)**

Tabelle 23: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: KPE-Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie)

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Schwellung						
Chmielewska 2016	Hoch	Unklar <sup>a</sup>	Ja	Ja	Ja	Hoch
Fukushima 2017	Hoch	Ja <sup>b</sup>	Unklar <sup>a,c</sup>	Ja	Ja	Hoch
Schmerzen						
Fukushima 2017	Hoch	Unklar <sup>a</sup>	Unklar <sup>a</sup>	Ja	Ja	Hoch
Stauungsbeschwerden						
Fukushima 2017	Hoch	Unklar <sup>a</sup>	Unklar <sup>a</sup>	Ja	Ja	Hoch
Spannungen						
Fukushima 2017	Hoch	Unklar <sup>a</sup>	Unklar <sup>a</sup>	Ja	Ja	Hoch
a: Keine Angaben b: Keine Angaben, aber objektive Messmethode c: Zweideutige Angaben bzgl. Drop-outs (1-2 Personen, < 10 %), Zeitpunkt des drop-outs und betroffener Studiengruppe unklar. Keine Angabe bzgl. geplanten Imputationen. ITT: Intention to treat						

**Ergebnisse zu KPE-Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie)**

Tabelle 24: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Schwellung													
Chmielewska 2016													
R1 Fingerumfang (Basis der Phalanx) in cm													
Sport (mit Kompression) + Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	7,65	0,41	11/11	7,55	0,39	11/11	k.A.	k.A.	0,0491	0,09 <sup>b</sup>	-0,19; 0,37 <sup>b</sup>	0,5131 <sup>b</sup>
Kein Sport (mit Kompression), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	7,62	0,24	10/10	7,46	0,21	10/10	k.A.	k.A.	0,1141			
R2 Fingerumfang (Basis der Phalanx) in cm													
Sport (mit Kompression) + Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	7,42	0,56	11/11	7,27	0,53	11/11	k.A.	k.A.	0,044	-0,01 <sup>b</sup>	-0,39; 0,37 <sup>b</sup>	0,9566 <sup>b</sup>
Kein Sport (mit Kompression), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	7,48	0,26	10/10	7,28	0,27	10/10	k.A.	k.A.	0,0108			
R3 Fingerumfang (Basis der Phalanx) in cm													
Sport (mit Kompression) + Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	7,16	0,57	11/11	7,11	0,55	11/11	k.A.	k.A.	0,3983	0,08 <sup>b</sup>	-0,32; 0,48 <sup>b</sup>	0,6826 <sup>b</sup>
Kein Sport (mit Kompression), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	7,15	0,34	10/10	7,03	0,31	10/10	k.A.	k.A.	0,1668			
R4 Fingerumfang (Basis der Phalanx) in cm													
Sport (mit Kompression) + Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	6,85	0,58	11/11	6,73	0,54	11/11	k.A.	k.A.	0,0415	0,15 <sup>b</sup>	-0,21; 0,51 <sup>b</sup>	0,3982 <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Kein Sport (mit Kompression), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	6,67	0,28	10/10	6,58	0,19	10/10	k.A.	k.A.	0,1925			
R5 Fingerumfang (Basis der Phalanx) in cm													
Sport (mit Kompression) + Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	6,6	0,51	11/11	6,41	0,51	11/11	k.A.	k.A.	0,0166	0,22 <sup>b</sup>	-0,13; 0,57 <sup>b</sup>	0,1984 <sup>b</sup>
Kein Sport (mit Kompression), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	6,39	0,21	10/10	6,19	0,19	10/10	k.A.	k.A.	0,0125			
Metacarpophalangealgelenk (MCP-6) in cm													
Sport (mit Kompression) + Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	20,84	1,25	11/11	20,32	0,93	11/11	k.A.	k.A.	0,0044	0,28 <sup>b</sup>	-0,42; 0,98 <sup>b</sup>	0,4161 <sup>b</sup>
Kein Sport (mit Kompression), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	20,13	0,54	10/10	20,04	0,59	10/10	k.A.	k.A.	0,5408			
Obere Extremität: Umfang Handgelenk durch den processus styloideus der Elle und Speiche in cm													
Sport (mit Kompression) + Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	17,78	1,04	11/11	16,56	1	11/11	k.A.	k.A.	0,0418	-0,69 <sup>b</sup>	-1,44; 0,06 <sup>b</sup>	0,0690 <sup>b</sup>
Kein Sport (mit Kompression), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	17,74	0,94	10/10	17,25	0,61	10/10	k.A.	k.A.	0,0284			
Obere Extremität: 5 cm über Handgelenk in cm													
Sport (mit Kompression) + Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	20,38	2,27	11/11	19,72	2,38	11/11	k.A.	k.A.	0,0125	1,48 <sup>b</sup>	-0,10; 3,06 <sup>b</sup>	0,0641 <sup>b</sup>
Kein Sport (mit Kompression), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	18,88	1,03	10/10	18,24	0,72	10/10	k.A.	k.A.	0,0108			

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich			
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert	
Obere Extremität: Messung durch lateralen Epicondylus in cm														
Sport (mit Kompression) + Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	31,1	3,42	11/11	29,64	2,48	11/11	k.A.	k.A.	0,0033	0,63 <sup>b</sup>	-1,36; 2,62 <sup>b</sup>	0,5149 <sup>b</sup>	
Kein Sport (mit Kompression), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	30,64	2,55	10/10	29,01	1,85	10/10	k.A.	k.A.	0,0051				
Obere Extremität: 10 cm über lateralem Epicondylus in cm														
Sport (mit Kompression) + Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	27,38	1,46	11/11	27,03	1,41	11/11	k.A.	k.A.	0,0911	0,64 <sup>b</sup>	-0,39; 1,67 <sup>b</sup>	0,2084 <sup>b</sup>	
Kein Sport (mit Kompression), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	27,09	1,26	10/10	26,39	0,78	10/10	k.A.	k.A.	0,0414				
Obere Extremität: 10 cm unter lateralem Epicondylus in cm														
Sport (mit Kompression) + Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	33,42	2,78	11/11	31,5	2,38	11/11	k.A.	k.A.	0,05	-0,98 <sup>b</sup>	-2,98; 1,02 <sup>b</sup>	0,3184 <sup>b</sup>	
Kein Sport (mit Kompression), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	33,52	1,8	10/10	32,48	2	10/10	k.A.	k.A.	0,0744				
Obere Extremität: Axillarlinie in cm														
Sport (mit Kompression) + Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	36,42	2,12	11/11	34,86	1,91	11/11	k.A.	k.A.	0,0058	-0,84 <sup>b</sup>	-2,42; 0,74 <sup>b</sup>	0,2793 <sup>b</sup>	
Kein Sport (mit Kompression), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	1 Mo	37,16	2	10/10	35,7	1,54	10/10	k.A.	k.A.	0,005				

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Fukushima 2017													
Volumendifferenz Least square mean (LSM) von vor zu nach Intervention (Perometer 1000M™).													
Sport (geringe Belastung) + Co-Intervention <sup>c</sup>	15 min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	50	95%KI: 19,5; 80,6	<0,01	31,5 <sup>b</sup>	k.A.	0,08
Kein Sport (geringe Belastung), nur Co-Intervention <sup>c</sup>	15 min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	18,5	95%KI: - 11,6; 48,6	<0,01			
Sport (hohe Belastung) + Co-Intervention <sup>c</sup>	15 min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	62,5	95% KI: 31,7; 93,3	0,02	44 <sup>b</sup>	k.A.	0,02
Kein Sport (hohe Belastung), nur Co-Intervention <sup>c</sup>	15 min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	18,5	95%KI: - 11,6; 48,6	<0,01			
Schmerzen													
Fukushima 2017													
Schmerzskala (VAS) <sup>e</sup>													
Sport (geringe Belastung) + Co-Intervention <sup>c</sup>	15 min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	24.1	95% KI: 6,4; 41,7	0,01	12,1 <sup>b</sup>	k.A.	0,31
Kein Sport (geringe Belastung), nur Co-Intervention <sup>c</sup>	15 min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	12	95%KI - 5,4;29,2	<0,05			

(Fortsetzung)



Tabelle 24: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Sport (hohe Belastung) + Co-Intervention <sup>c</sup>	15 min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	32,8	95% KI: 15; 50,6	<0,001	20,8 <sup>b</sup>	k.A.	0,09
Kein Sport (hohe Belastung), nur Co-Intervention <sup>c</sup>	15 min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	12	95%KI: - 5,4;29,2	<0,05			
<b>Stauungsbeschwerden</b>													
<b>Fukushima 2017</b>													
Schweregefühl (VAS) <sup>f</sup>													
Sport (geringe Belastung) + Co-Intervention <sup>c</sup>	15 min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	43,4	95%KI: 27,9 bis 60	<0,01	9,9 <sup>b</sup>	k.A.	0,24
Kein Sport (geringe Belastung), nur Co-Intervention <sup>c</sup>	15 min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	33,5	95%KI: 18,2 bis 48,9	<0,01			
Sport (hohe Belastung) + Co-Intervention <sup>c</sup>	15 min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	47,2	95%KI: 34,2; 65,6	<0,01	13.7 <sup>b</sup>	k.A.	0,06
Kein Sport (hohe Belastung), nur Co-Intervention <sup>c</sup>	15 min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	33,5	95%KI: 18,2 bis 48,9	<0,01			

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): KPE-Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Spannungen													
Fukushima 2017													
Hautelastizität <sup>g</sup>													
Sport (geringe Belastung) + Co-Intervention <sup>c</sup>	15 min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	0	95%KI: - 2,8; 2,8	1	0 <sup>b</sup>	k.A.	1
Kein Sport (geringe Belastung), nur Co-Intervention <sup>c</sup>	15 min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	0	95%KI: - 2,7 bis 2,7	1			
Sport (hohe Belastung) + Co-Intervention <sup>c</sup>	15 Min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	2,1 <sup>d</sup>	95%KI: - 0,7; 4,9	0,16	2,1 <sup>b</sup>	k.A.	0,29
Kein Sport (hohe Belastung), nur Co-Intervention <sup>c</sup>	15 Min	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	k.A.	k.A.	22/23 <sup>d</sup>	0	95%KI: - 2,7 bis 2,7	1			
a: Co-Intervention = IPK b: Eigene Berechnung c: Co-Intervention = Kompression d: Zweideutige Angaben bzgl. Drop-outs (1-2 Personen). Zeitpunkt des drop-outs und betroffene Studiengruppe unklar. e: Skala von 0 (kein Schmerz) bis 100 (schlimmste vorstellbare Schmerzen) f: Skala von 0 (keine Schwere) bis 100 (schlimmstes vorstellbares Schweregefühl). Die Effektivität der Intervention wurde als mittlere Veränderung der Quadratmittelwerte (least square mean) angegeben. g: Mittlere Veränderung der Quadratmittelwerte (least square mean, vor vs. nach Therapie), Score SW 0-9 durch fühlen/ zwicken der Haut. Scores von 0 (weich) bis 3 (sehr hart), Messungen an 3 Stellen (10 cm proximal vom Knie, 10 cm distal vom Knie und dorsale Seite des Fußes), Gesamtscores für diese 3 Stellen wurden zusammengezählt. k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LSM: Least square mean; MCP: Metacarpophalangealgelenk (Fingergrundgelenk); Min: Minuten; Mo: Monat(e); MW: Mittelwert; n: Analysierte Studienteilnehmer/ -innen; N: Randomisierte Studienteilnehmer/ -innen; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus													

**A3.3.4 Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten****Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu diversen Kombinationen von KPE-Komponenten**

Tabelle 25: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Alle in der jew. Studie untersuchten Endpunkte <sup>a</sup>						
Buragadda 2015	Hoch	Unklar <sup>b</sup>	Ja <sup>c</sup>	Nein <sup>d</sup>	Ja	Hoch
Ligabue 2019	Hoch	Ja	Ja <sup>e</sup>	Unklar <sup>f</sup>	Ja	Hoch
<p>a: Hier wird das VZP für alle in der jew. Studie erhobenen Endpunkte zusammengefasst (wenn alle Endpunkte hinsichtlich des VZP gleich bewertet wurden)</p> <p>b: Keine Angaben</p> <p>c: Vermutlich ITT – laut Autoren keine Drop-outs</p> <p>d: Inkomplette Berichterstattung der Unterschiede zwischen den Studiengruppen verglichen mit Methoden.</p> <p>e: Laut Methoden ITT, keine Angaben bzgl. Umgang mit Missing Data, aber nur 1 Drop-out (= 2%)</p> <p>f: Das Outcome Schwellung wurde auf unterschiedliche Arten gemessen – nicht alle davon wurden in den Methoden beschrieben, aber alle Ergebnisse waren nicht signifikant.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

**Ergebnisse zu diversen Kombinationen von KPE-Komponenten**

Tabelle 26: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Schwellung													
Buragadda 2015													
Umfang Handgelenk (cm)													
Heimprogramm (LD + Hautpflege + Sport + Atemübungen) + Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	18,7	1,2	30/30	15,1	1,1	30/30	k.A.	k.A.	k.A.	-0,6 <sup>b</sup>	-1,17; -0,03 <sup>b</sup>	0,0390 <sup>b</sup>
Kein Heimprogramm, nur Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	17,9	1,1	30/30	15,7	1,1	30/30	k.A.	k.A.	k.A.			
Umfang mittlerer Unterarm (cm)													
Heimprogramm (LD + Hautpflege + Sport + Atemübungen) + Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	20,9	1,4	30/30	17,2	1,5	30/30	k.A.	k.A.	k.A.	-1,6 <sup>b</sup>	-2,35; -0,85 <sup>b</sup>	0,0001 <sup>b</sup>
Kein Heimprogramm, nur Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	20,9	1,2	30/30	18,8	1,4	30/30	k.A.	k.A.	k.A.			
Umfang Ellenbogen (cm)													
Heimprogramm (LD + Hautpflege + Sport + Atemübungen) + Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	23,1	1,7	30/30	19,5	1,9	30/30	k.A.	k.A.	k.A.	-1,6 <sup>b</sup>	-2,51; -0,69 <sup>b</sup>	0,0008 <sup>b</sup>
Kein Heimprogramm, nur Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	23,3	1,5	30/30	21,1	1,6	30/30	k.A.	k.A.	k.A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich			
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert	
Umfang Mitte des Armes (cm)														
Heimprogramm (LD + Hautpflege + Sport + Atemübungen) + Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	24,8	1,96	30/30	21,2	2,3	30/30	k.A.	k.A.	k.A.	-1,6 <sup>b</sup>	-2,67; -0,53 <sup>b</sup>	0,0040 <sup>b</sup>	
Kein Heimprogramm, nur Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	25,1	1,5	30/30	22,8	1,8	30/30	k.A.	k.A.	k.A.				
Umfang Achsel (cm)														
Heimprogramm (LD + Hautpflege + Sport + Atemübungen) + Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	26,5	2,3	30/30	23	2,6	30/30	k.A.	k.A.	k.A.	-1,6 <sup>b</sup>	-2,78; -0,42 <sup>b</sup>	0,0086 <sup>b</sup>	
Kein Heimprogramm, nur Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	27	1,8	30/30	24,6	1,9	30/30	k.A.	k.A.	k.A.				
Arm Volumen (cm³)														
Heimprogramm (LD + Hautpflege + Sport + Atemübungen) + Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	1.996,40	279,3	30/30	1.412	219,2	30/30	k.A.	k.A.	k.A.	-187,7 <sup>b</sup>	-294,05; -81,35 <sup>b</sup>	0,0008 <sup>b</sup> ; <0,05 <sup>c</sup>	
Kein Heimprogramm, nur Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	1.974	171,3	30/30	1.599,70	191,4	30/30	k.A.	k.A.	k.A.				

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Ligabue 2019													
Volumendifferenz Arm in % (excess limb volume)													
Kurs zur Selbstanwendung der KPE (MLD, Kompression, Atemübungen und Sportübungen in Selbstanwendung) + Co-Intervention <sup>d</sup>	1 Mo	25	16	20/20	24	16	19/20	k.A.	k.A.	<0,05	6 <sup>b</sup>	-2,88; 14,88 <sup>b</sup>	0,1793 <sup>b</sup> ; n.s. <sup>e,c</sup>
Broschüre zu Übungen, Verhaltens- und Hygienestandards nach Brustchirurgie + Co-Intervention <sup>d</sup>	1 Mo	17	10	21/21	18	11	21/21	k.A.	k.A.	n.s.			
Volumendifferenz Hand in % (excess limb volume)													
Kurs zur Selbstanwendung der KPE (MLD, Kompression, Atemübungen und Sportübungen in Selbstanwendung) + Co-Intervention <sup>d</sup>	1 Mo	15	13	20/20	10	10	19/20	k.A.	k.A.	<0,05	-1 <sup>b</sup>	-8,05; 6,05 <sup>b</sup>	0,7755 <sup>b</sup> ; n.s. <sup>e,c</sup>
Broschüre zu Übungen, Verhaltens- und Hygienestandards nach Brustchirurgie + Co-Intervention <sup>d</sup>	1 Mo	10	11	21/21	11	12	21/21	k.A.	k.A.	n.s.			

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich			
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert	
Veränderung Armumfang in cm														
Kurs zur Selbstanwendung der KPE (MLD, Kompression, Atemübungen und Sportübungen in Selbstanwendung) + Co-Intervention? <sup>d</sup>	1 Mo	314	35	20/20	303	37	19/20	k.A.	k.A.	n.s.	-6 <sup>b</sup>	-34,69; 22,69	0,6744 <sup>b</sup> n.s. <sup>e,c</sup>	
Broschüre zu Übungen, Verhaltens- und Hygienestandards nach Brustchirurgie + Co-Intervention <sup>d</sup>	1 Mo	306	51	21/21	309	52	21/21	k.A.	k.A.	n.s.				
Schmerzen														
Buragadda 2015														
Schmerz (VAS) <sup>f</sup>														
Heimprogramm (LD + Hautpflege + Sport + Atemübungen) + Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	6,8	0,9	30/30	1,4	0,2	30/30	k.A.	k.A.	k.A.	-1,5 <sup>b</sup>	-1,73; -1,27 <sup>b</sup>	<0,001 <sup>b</sup> < 0,05 <sup>g</sup>	
Kein Heimprogramm, nur Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	6,9	1,1	30/30	2,9	0,6	30/30	k.A.	k.A.	k.A.				
Ligabue 2019														
Schmerzskala (NPRS) <sup>f</sup>														
Kurs zur Selbstanwendung der KPE (MLD, Kompression, Atemübungen und Sportübungen in Selbstanwendung) + Co-Intervention <sup>d</sup>	1 Mo	4,3	2,6	20/20	2,9	2,4	19/20	k.A.	k.A.	<0,05	-1,9 <sup>b</sup>	-3,63; -0,17 <sup>b</sup>	0,0324 <sup>b</sup> 0,019 <sup>c</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Broschüre zu Übungen, Verhaltens- und Hygienestandards nach Brustchirurgie + Co-Intervention <sup>d</sup>	1 Mo	3,8	2,8	21/21	4,8	3	21/21	k.A.	k.A.	>0,05			
<b>Weitere patientenrelevante Endpunkte</b>													
<b>Buragadda 2015</b>													
Einschränkungen von Arm, Schulter und Hand (DASH-Fragebogen) <sup>e</sup>													
Heimprogramm (LD + Hautpflege + Sport + Atemübungen) + Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	32,6	1,4	30/30	2	0,5	30/30	k.A.	k.A.	k.A.	-3 <sup>b</sup>	-3,44; -2,56 <sup>b</sup>	<0,0001 <sup>b</sup> ; <0,05 <sup>c</sup>
Kein Heimprogramm, nur Co-Intervention <sup>a</sup>	6 Wo	32,6	1,5	30/30	5	1,1	30/30	k.A.	k.A.	k.A.			
a: Co-Intervention = MLD + Kompression (Kleidung) + Sport + Atemübungen b: Eigene Berechnung c: Berichtet d: Co-Intervention = Armschutz. e: Statistisch signifikante Ergebnisse wurden mit einer Fußnote versehen - entsprechend wurde davon ausgegangen, dass Ergebnisse ohne Fußnote nicht statistisch signifikant sind f: 0=kein Schmerz, 10= schlimmster vorstellbarer Schmerz g: Skala von 1 (keine Beschwerden) bis 5 (Extreme Beschwerden) DASH: Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire; k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MLD: Manuelle Lymphdrainage; Mo: Monate; MW: Mittelwert; n: Analyisierte Studienteilnehmer/-innen; N: Randomisierte Studienteilnehmer/-innen; NPRS: Numerical Pain Rating Scale; n.s.: Nicht signifikant; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus; Wo: Wochen													



Tabelle 27: Ergebnisse - Kategorische Endpunkte (Variation) (Therapieende): Diverse Kombinationen von KPE-Komponenten

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention			Vergleichsintervention			Intervention vs. Vergleich		
				N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen			N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen			Effektmaß, 95 %-KI, p-Wert
					n schlechter	n stabil	n besser		n schlechter	n stabil	n besser	
<b>Schwellung</b>												
<b>Ligabue 2019</b>												
Kurs zur Selbstanwendung der KPE (MLD, Kompression, Atemübungen und Sportübungen in Selbstanwendung) + Co-Intervention <sup>a</sup>	Broschüre zu Übungen, Verhaltens- und Hygienestandards nach Brustchirurgie + Co-Intervention <sup>a</sup>	Veränderung der Volumendifferenz ELV in % des Armes verglichen mit Baseline bei MCID von 5 %	1 Mo	17 (20)	1	9	7	21 (21)	2	18	1	k.A. k.A. 0,019
Kurs zur Selbstanwendung der KPE (MLD, Kompression, Atemübungen und Sportübungen in Selbstanwendung) + Co-Intervention <sup>a</sup>	Broschüre zu Übungen, Verhaltens- und Hygienestandards nach Brustchirurgie + Co-Intervention <sup>a</sup>	Veränderung der Volumendifferenz ELV% der Hand verglichen mit Baseline bei MCID von 5 %	1 Mo	17 (20)	2	7	8	21 (21)	6	10	5	k.A. k.A. 0,278
a: Co-Intervention = Armschutz ELV: Excess in Limb Volume; k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KPE: Komplexe physikalische Entstauungstherapie; MCID: Minimal clinically important difference; MLD: Manuelle Lymphdrainage; Mo: Monat(e); N: Anzahl TN; n: Anzahl TN mit Ereignis; Random.: Randomisiert; TN: Studienteilnehmer/-innen; vs.: versus												

**A3.3.5 Kinesiotape****Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Kinesiotape**

Tabelle 28: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Kinesiotape

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Alle in der jew. Studie untersuchten Endpunkte <sup>a</sup>						
Melgaard 2016	Hoch	Nein <sup>b</sup>	Ja <sup>c</sup>	Ja	Ja	Hoch
Pekyavas 2014						
Alle Vergleiche	Hoch	Ja	Ja	Ja	Ja	Hoch
Smykla 2013	Hoch	Nein <sup>d</sup>	Nein <sup>e</sup>	Ja	Ja	Hoch
Alle Vergleiche						
Tantawy 2019	Hoch	Ja	Nein <sup>f</sup>	Ja	Ja	Hoch
Taradaj 2016	Hoch	Nein <sup>b</sup>	Unklar <sup>g</sup>	Ja	Ja	Hoch
Alle Vergleiche						
Tsai 2009	Hoch	Ja	Ja <sup>c</sup>	Ja	Ja	Hoch
<p>a: Hier wird das VZP für alle in der jew. Studie erhobenen Endpunkte zusammengefasst (wenn alle Endpunkte hinsichtlich des VZP gleich bewertet wurden)</p> <p>b: Endpunkterheber unverblindet</p> <p>c: Drop-Out von ≤ 10 % der TN</p> <p>d: Single-blind trial mit Placebo, daher impliziert, dass Endpunkterheber nicht verblindet ist</p> <p>e: &gt; 10 % drop-outs ohne beschriebene Imputationen</p> <p>f: &gt;10% Drop-Outs, keine ITT</p> <p>g: Laut Methoden ITT, aber keine Angaben bzgl. Umgang mit Dropouts bei &gt;10% Drop-outs</p> <p>ITT: Intention to treat; TN: Studienteilnehmer/ -innen</p>						

**Ergebnisse zu Kinesiotape**

Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Schwellung													
Melgaard 2016													
Umfang Metacarpophalangealgelenk des betroffenen Arms <sup>a</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>b</sup> (jew. 2x pro Woche)	1 Mo	19,9	1,4	5/6	19,4	1,3	5/6	k.A.	k.A.	0,03	0,3 <sup>c</sup>	-1,10; 1,70 <sup>c</sup>	0,6351
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup> (jew. 4x pro Woche)	1 Mo	19,4	0,7	5/5	19,1	0,4	5/5	k.A.	k.A.	0,7			
Umfang Handgelenk des betroffenen Arms <sup>a</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>b</sup> (jew. 2x pro Woche)	1 Mo	18,4	2,4	5/6	18,2	2	5/6	k.A.	k.A.	0,45	0,1 <sup>c</sup>	-2,09; 2,29 <sup>c</sup>	0,9186 <sup>c</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup> (jew. 4x pro Woche)	1 Mo	18,4	1	5/5	18,1	0,7	5/5	k.A.	k.A.	0,07			
Umfang Handgelenk + 8 cm des betroffenen Arms <sup>a</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>b</sup> (jew. 2x pro Woche)	1 Mo	22,8	3,4	5/6	23	3	5/6	k.A.	k.A.	0,48	-0,1 <sup>c</sup>	-3,47; 3,27 <sup>c</sup>	0,9472 <sup>c</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup> (jew. 4x pro Woche)	1 Mo	23,9	1,4	5/5	23,1	1,3	5/5	k.A.	k.A.	0,2			

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich			
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert	
Umfang Handgelenk + 15 cm des betroffenen Arms <sup>a</sup>														
KT + Co-Intervention <sup>b</sup> (jew. 2x pro Woche)	1 Mo	28,3	2,6	5/6	28,7	2,9	5/6	k.A.	k.A.	0,24	0,2 <sup>c</sup>	-3,68; 4,08 <sup>c</sup>	0,9084 <sup>c</sup>	
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup> (jew. 4x pro Woche)	1 Mo	29,7	1,9	5/5	28,5	2,4	5/5	k.A.	k.A.	0,07				
Umfang Ellenbogen des betroffenen Arms <sup>a</sup>														
KT + Co-Intervention <sup>b</sup> (jew. 2x pro Woche)	1 Mo	30,8	3,6	5/6	29,8	3,1	5/6	k.A.	k.A.	0,08	0,5 <sup>c</sup>	-3,54; 4,54 <sup>c</sup>	0,7828 <sup>c</sup>	
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup> (jew. 4x pro Woche)	1 Mo	30,4	2,9	5/5	29,3	2,4	5/5	k.A.	k.A.	0,09				
Umfang Ellenbogen + 10 cm des betroffenen Arms <sup>a</sup>														
KT + Co-Intervention <sup>b</sup> (jew. 2x pro Woche)	1 Mo	33,9	3,2	5/6	32,7	2,7	5/6	k.A.	k.A.	0,04	-1,5 <sup>c</sup>	-6,06; 3,06 <sup>c</sup>	0,4697 <sup>c</sup>	
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup> (jew. 4x pro Woche)	1 Mo	34,4	3,3	5/5	34,2	3,5	5/5	k.A.	k.A.	0,72				
Umfang Deltoideus des betroffenen Arms <sup>a</sup>														
KT + Co-Intervention <sup>b</sup> (jew. 2x pro Woche)	1 Mo	33,6	4,4	5/6	32,7	3,2	5/6	k.A.	k.A.	0,29	-2 <sup>c</sup>	-7,28; 3,28 <sup>c</sup>	0,4081 <sup>c</sup>	
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>b</sup> (jew. 4x pro Woche)	1 Mo	34,6	3,6	5/5	34,7	4	5/5	k.A.	k.A.	0,83				

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Pekyavas 2014													
Armvolume (berechnet über Umfangsmessungen in 5 cm-Intervallen von Handgelenk bis Achsel mit der Frustum Formel) in ml													
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	1303,67	SE: 987,54	15/15	k.A.	k.A.	15/15	373,29	SE: 115,79	0,008	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>
Keine KT, nur Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	921,15	SE: 629,21	15/15	k.A.	k.A.	15/15	313,9	SE: 111,58	0,023			
KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	983,72	SE: 821,06	15/15	k.A.	k.A.	15/15	358,21	SE: 111,58	0,008	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	921,15	SE: 629,21	15/15	k.A.	k.A.	15/15	313,9	SE: 111,58	0,023			
Smykla 2013													
Differenz Volumen betroffene Extremität vs. gesunde Extremität in % (Prozent Lymphödemvolumen, Perometer 40 T)													
KT + Co-Intervention <sup>h</sup>	1 Mo	31,03	28,17	20/26	25,03	23,08	20/26	24,45	k.A.	0,005	0,56 <sup>c</sup>	-13,99;	0,9384 <sup>c</sup> ;
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>h</sup>	1 Mo	30,28	30,12	22/23	24,47	23,55	22/23	24,78	k.A.	0,005		15,11 <sup>c</sup>	0,455 <sup>e</sup>
KT + Co-Intervention <sup>h</sup>	1 Mo	31,03	28,17	20/26	25,03	23,08	20/26	24,45	k.A.	0,005	11,01 <sup>c</sup>	-0,24;	0,0548
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>h</sup>	1 Mo	31,07	29,3	23/26	14,02	10,03	23/26	53,21	k.A.	0,000003		22,26 <sup>c</sup>	<sup>c</sup> ; 0,02 <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Tantawy 2019													
Summe der Armmümfänge in cm <sup>i</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>j</sup>	3 Wo	177,5	15,4	30/33	153,5	9,24	30/33	k.A.	k.A.	0,01	-9,9 <sup>c</sup>	-16,29;	0,0030 <sup>c</sup>
Kompression (Kleidung) + Co-Intervention <sup>j</sup>	3 Wo	172,2	17,3	29/33	163,4	14,6	29/33	k.A.	k.A.	0,04		-3,51 <sup>c</sup>	0,01 <sup>e</sup>
Taradaj 2016													
Volumen des betroffenen Arms in cm <sup>3</sup> (gemessen mit Perometer 400T)													
KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	3956,78	2002,32	22/29	3178,11	2834,17	22/29	22,45% <sup>l</sup>	k.A.	0,000118	156 <sup>c</sup>	-	0,8456 <sup>c</sup>
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	3829,11	1989,23	23/27	3022,11	2488,23	23/27	24,04% <sup>l</sup>	k.A.	0,000114		1450,15;	0,7 <sup>e</sup>
												1762,15 <sup>c</sup>	
KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	3956,78	2002,32	22/29	3178,11	2834,17	22/29	22,45% <sup>l</sup>	k.A.	0,000118	467,1 <sup>c</sup>	-942,87;	0,5080 <sup>c</sup>
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	3911,34	2303,88	25/26	2711,01	1767,44	25/26	45,02% <sup>l</sup>	k.A.	0,000002		1877,07 <sup>c</sup>	0,00008 <sup>e</sup>
Tsai 2009													
Volumendifferenz Arm (Excess limb volume, Wasserverdrängung in ml)													
KT + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	505,3	312,9	20/21	488,4	316,8	20/21	k.A.	k.A.	k.A. (n.s.) <sup>n</sup>	62,4 <sup>c</sup>	-108,05;	0,4634 <sup>c</sup>
												232,85 <sup>c</sup>	n.s. <sup>e,o</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	513,7	262,2	21/21	426	215,5	21/21	k.A.	k.A.	k.A. (<0,05) <sup>n</sup>			

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Schmerzen													
Pekyavas 2014													
Schmerzen (VAS) <sup>p</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	2,57	SE: 3,14	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1	SE: 0,55	0,237	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>
Keine KT, nur Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	1,92	SE: 2,26	15/15	k.A.	k.A.	15/15	0,78	SE: 0,53	0,449			
KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	3,28	SE: 2,46	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,42	SE: 0,53	0,033	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	1,92	SE: 2,26	15/15	k.A.	k.A.	15/15	0,78	SE: 0,53	0,449			
Tantawy 2019													
Schmerzskala (EORTC QLQ-C30) <sup>q</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>j</sup>	3 Wo	74,6	27,5	30/33	50,4	18,6	30/33	k.A.	k.A.	0,002	-12,3 <sup>c</sup>	-23,05; -1,55 <sup>c</sup>	0,0257 <sup>c</sup> ; 0,02 <sup>e</sup>
Kompression (Kleidung) + Co-Intervention <sup>j</sup>	3 Wo	71,2	24,7	29/33	62,7	22,4	29/33	k.A.	k.A.	0,16			
Stauungsbeschwerden													
Pekyavas 2014													
Schweregefühl (VAS) <sup>p</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	3,38	SE: 3,42	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,96	SE: 0,66	0,017	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>
Keine KT, nur Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	3,64	SE: 3,31	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,89	SE: 0,64	0,016			
KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	5,46	SE: 2,89	15/15	k.A.	k.A.	15/15	3,64	SE: 0,64	<0,001	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	3,64	SE: 3,31	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,89	SE: 0,64	0,016			
<b>Spannungen</b>													
<b>Pekyavas 2014</b>													
Spannung (VAS) <sup>p</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	3	3,72	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,34	SE: 0,75	0,249	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>
Keine KT, nur Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	3,21	SE: 3,36	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,85	SE: 0,72	0,045			
KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	4,57	SE: 3,9	15/15	k.A.	k.A.	15/15	2,96	SE: 0,72	0,001	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	3,21	SE: 3,36	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,85	SE: 0,72	0,045			
<b>Tsai 2009</b>													
Spannung (VAS) <sup>p</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Monate	4,93	2,51	20/21	2,56	2,35	20/21	k.A.	k.A.	k.A. ( $<0,05$ ) <sup>n</sup>	0,25 <sup>c</sup>	-1,24; 1,74 <sup>c</sup>	0,7370 <sup>c</sup> ; n.s. <sup>e, o</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Monate	4,4	3,59	21/21	2,31	2,38	21/21	k.A.	k.A.	k.A. ( $<0,05$ ) <sup>n</sup>			
<b>Beweglichkeit</b>													
<b>Taradaj 2016</b>													
Bewegungsumfang Schulter-Flexion in % <sup>r</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	154,31	8,11	22/29	167,88	14,11	22/29	8,74	3,3	$<0,05$	-1,19 <sup>c</sup>	-10,44; 8,06 <sup>c</sup>	0,7965 <sup>c</sup> ; 0,784 <sup>e</sup>
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	153,86	7,28	23/27	169,07	16,6	23/27	9,04	4,12	$<0,05$			

(Fortsetzung)



Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	154,31	8,11	22/29	167,88	14,11	22/29	8,74	3,3	<0,05	-10,21 <sup>c</sup>	-17,27; -	0,0055 <sup>c</sup> ;
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	154,09	8,21	25/26	178,09	8,98	25/26	15,31	5,22	<0,05		3,15 <sup>c</sup>	0,0312 <sup>e</sup>
Bewegungsumfang Schulter-Abduktion in % <sup>r</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	145,32	5,44	22/29	160,17	8,02	22/29	9,84	7,87	<0,05	-0,81 <sup>c</sup>	-5,40;	0,7239 <sup>c</sup> ;
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	148,67	5,02	23/27	160,98	7,22	23/27	9,93	7,99	<0,05		3,78 <sup>c</sup>	0,8234 <sup>e</sup>
KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	145,32	5,44	22/29	160,17	8,02	22/29	9,84	7,87	<0,05	-9,92 <sup>c</sup>	-14,82; -	0,0002 <sup>c</sup> ;
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	146,33	7,22	25/26	170,09	8,65	25/26	16,94	10,11	<0,05		5,02 <sup>c</sup>	0,0288 <sup>e</sup>
Bewegungsumfang horizontale Flexion der Schulter in % <sup>r</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	107,5	5,5	22/29	111,79	4,99	22/29	4,12	2,35	<0,05	1,8 <sup>c</sup>	-0,78;	0,1811 <sup>c</sup> ;
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	107,9	6,2	23/27	109,99	3,78	23/27	3,21	2,89	<0,05		4,47 <sup>c</sup>	0,2883 <sup>e</sup>
KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	107,5	5,5	22/29	111,79	4,99	22/29	4,12	2,35	<0,05	-4,61 <sup>c</sup>	-7,49; -	0,0023 <sup>c</sup> ;
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	107,7	5,7	25/26	116,4	4,77	25/26	8,81	4,11	<0,05		1,73 <sup>c</sup>	0,0065 <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Bewegungsumfang horizontale Extension der Schulter in % <sup>r</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	98,5	4,4	22/29	108,22	5,1	22/29	3,34	2,22	<0,05	1,92 <sup>c</sup>	-1,30;	0,2354 <sup>c</sup> ;
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	95,9	6,4	23/27	106,3	5,6	23/27	3,91	2,79	<0,05		5,14 <sup>c</sup>	0,2678 <sup>e</sup>
KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	98,5	4,4	22/29	108,22	5,1	22/29	3,34	2,22	<0,05	-9,98 <sup>c</sup>	-13,46; -	0,0000 <sup>c</sup> ;
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	95,8	6,1	25/26	118,2	6,7	25/26	7,77	3,78	<0,05		6,50 <sup>c</sup>	0,0074 <sup>e</sup>
Bewegungsumfang Ellenbogen-Flexion in % <sup>r</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	135,33	4,12	22/29	142,65	5,11	22/29	4,94	1,3	<0,05	1,76 <sup>c</sup>	-1,25;	0,2447 <sup>c</sup> ;
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	137,66	5,33	23/27	140,89	4,89	23/27	2,98	1,12	<0,05		4,77 <sup>c</sup>	0,1118 <sup>e</sup>
KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	135,33	4,12	22/29	142,65	5,11	22/29	4,94	1,3	<0,05	-6,89 <sup>c</sup>	-9,16; -	0,0000 <sup>c</sup> ;
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	135,12	4,88	25/26	149,54	1,47	25/26	10,14	3,22	<0,05		4,62 <sup>c</sup>	0,041 <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
QoL													
Pekyavas 2014													
SF-36.p (Fragebogen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität hinsichtlich physischer Gesundheit) <sup>s</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	44,54	SE: 9,2	15/15	k.A.	k.A.	15/15	0,05	SE: 1,09	1	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>
Keine KT, nur Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	48,11	SE: 9,78	15/15	k.A.	k.A.	15/15	2,54	SE: 1,05	0,062			
KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	41,01	SE: 10,67	15/15	k.A.	k.A.	15/15	0,55	SE: 1,05	1	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	48,11	SE: 9,78	15/15	k.A.	k.A.	15/15	2,54	SE: 1,05	0,062			
SF-36.m (Fragebogen zu gesundheitsbezogener Lebensqualität hinsichtlich psychischer Gesundheit) <sup>s</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	48,15	SE: 9,13	15/15	k.A.	k.A.	15/15	3,8	SE: 1,46	0,04	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>
Keine KT, nur Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	41,23	SE: 11,66	15/15	k.A.	k.A.	15/15	3,71	SE: 1,41	0,037			
KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	47,77	SE: 10,67	15/15	k.A.	k.A.	15/15	0,8	SE: 1,41	1	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	41,23	SE: 11,66	15/15	k.A.	k.A.	15/15	3,71	SE: 1,41	0,037			

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Tantawy 2019													
Übergreifender QoL-Score (EORTC QLQ-C30) <sup>f</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>j</sup>	3 Wochen	42,4	16,7	30/33	61,8	12,4	30/33	k.A.	k.A.	0,001	7,3 <sup>c</sup>	0,00; 14,60 <sup>c</sup>	0,05 <sup>c</sup> ; 0,04 <sup>e</sup>
Kompression (Kleidung) + Co-Intervention <sup>j</sup>	3 Wochen	45,7	18,3	29/33	54,5	15,4	29/33	k.A.	k.A.	0,04			
Soziales Funktionsniveau													
Tantawy 2019													
Punktzahl zu Sozialem aus EORTC QLQ-C30 –Fragebogen <sup>s</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>j</sup>	3 Wo	73,7	22,4	30/33	86,4	17,2	30/33	k.A.	k.A.	0,01	0,5 <sup>c</sup>	-8,63; 9,63 <sup>c</sup>	0,9131 <sup>c</sup> ; 0,91 <sup>e</sup>
Kompression (Kleidung) + Co-Intervention <sup>j</sup>	3 Wo	74,5	25,2	29/33	85,9	17,8	29/33	k.A.	k.A.	0,04			
Weitere patientenrelevante Endpunkte													
Pekyavas 2014													
Einschränkung von Alltagstätigkeiten (VAS) <sup>p</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	2,76	SE: 2,71	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,53	SE: 0,76	0,154	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e,f</sup>
Keine KT, nur Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	3,25	SE: 2,45	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,14	SE: 0,73	0,387			
KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	5,03	SE: 3,05	15/15	k.A.	k.A.	15/15	2,64	SE: 0,73	0,003	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	3,25	SE: 2,45	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,14	SE: 0,73	0,387			

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich			
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert	
Unbehagen (VAS) 10 cm-Skala <sup>p</sup>														
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	3,88	SE: 3,81	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,5	SE: 0,72	0,137	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>	
Keine KT, nur Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	5,35	SE: 4,04	15/15	k.A.	k.A.	15/15	2,03	SE: 0,7	0,018				
KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	6,75	SE: 3,16	15/15	k.A.	k.A.	15/15	3,42	SE: 0,73	<0,001	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>	
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	5,35	SE: 4,04	15/15	k.A.	k.A.	15/15	2,03	SE: 0,7	0,018				
Taubheit (VAS), 10 cm-Skala <sup>p</sup>														
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	1,46	SE: 1,94	15/15	k.A.	k.A.	15/15	0,42	SE: 0,36	0,748	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>	
Keine KT, nur Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	1,6	SE: 2,58	15/15	k.A.	k.A.	15/15	0,57	SE: 0,34	0,328				
KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	3,64	SE: 3,41	15/15	k.A.	k.A.	15/15	0,14	SE: 0,34	1	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>	
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	1,6	SE: 2,58	15/15	k.A.	k.A.	15/15	0,57	SE: 0,34	0,328				
Steifheit (VAS), 10 cm-Skala <sup>p</sup>														
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	3,8	SE: 3,77	15/15	k.A.	k.A.	15/15	2,34	SE: 0,89	0,037	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>	
Keine KT, nur Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	3,68	SE: 3,51	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,86	SE: 0,86	0,11				
KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	5,87	SE: 3,73	15/15	k.A.	k.A.	15/15	3,95	SE: 0,86	<0,001	k.A.	k.A.	n.s. <sup>e, f</sup>	
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	3,68	SE: 3,51	15/15	k.A.	k.A.	15/15	1,86	SE: 0,86	0,11				

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Tantawy 2019													
Griffstärke in kg <sup>u</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>j</sup>	3 Wo	18,91 <sup>v</sup>	4,27 <sup>v</sup>	30/33	27,7	5,4	30/33	k.A.	k.A.	0,02	8,1 <sup>c</sup>	5,14;	<0,0001 <sup>c</sup> ;
Kompression (Kleidung) + Co-Intervention <sup>j</sup>	3 Wo	17,42	5,31	29/33	19,6	5,92	29/33	k.A.	k.A.	0,13		11,06 <sup>c</sup>	0,001 <sup>e</sup>
Schulterschmerzen und Einschränkungs-Index (SPADI) <sup>t</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>j</sup>	3 Wo	75,8	10,52	30/33	48,4	8,7	30/33	k.A.	k.A.	0,01	-19,2 <sup>c</sup>	-24,50;	<0.0001 <sup>c</sup> ;
Kompression (Kleidung) + Co-Intervention <sup>j</sup>	3 Wo	73,4 <sup>x</sup>	12,81 <sup>x</sup>	29/33	67,6	11,4	29/33	k.A.	k.A.	0,07		-13,90 <sup>c</sup>	0,01 <sup>e</sup>
Taradaj 2016													
Griffstärke in Newton <sup>w</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	128,34	k.A.	22/29	140,23	k.A.	22/29	k.A.	k.A.	0,0034	1,3 <sup>c</sup>	n.b.	0,457 <sup>e</sup>
Placebo-KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	130,45	k.A.	23/27	138,93	k.A.	23/27	k.A.	k.A.	0,0038			

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
KT + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	128,34	k.A.	22/29	140,23	k.A.	22/29	k.A.	k.A.	0,0034	-28,53 <sup>c</sup>	n.b.	0,038 <sup>e</sup>
Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>k</sup>	1 Mo	127,88	k.A.	25/26	168,76	k.A.	25/26	k.A.	k.A.	0,0002			
<b>Tsai 2009</b>													
Fülle-Gefühl <sup>p</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	4,93	3,49	20/21	2,24	2,05	20/21	k.A.	k.A.	k.A. ( $<0,05$ ) <sup>n</sup>	-0,01 <sup>c</sup>	-1,45; 1,43 <sup>c</sup>	0,9889 <sup>c</sup> ; n.s. <sup>e,o</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	4,45	3,73	21/21	2,25	2,51	21/21	k.A.	k.A.	k.A. ( $<0,05$ ) <sup>n</sup>			
Unbehagen (Discomfort) (VAS) <sup>p</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	4,39	3,25	20/21	1,35	1,65	20/21	k.A.	k.A.	k.A. ( $<0,05$ ) <sup>n</sup>	-0,54 <sup>c</sup>	-1,89; 0,81 <sup>c</sup>	0,4248 <sup>c</sup> ; n.s. <sup>e,o</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	4,38	3,79	21/21	1,89	2,56	21/21	k.A.	k.A.	k.A. ( $<0,05$ ) <sup>n</sup>			
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>													
<b>Pekyavas 2014</b>													
Juckreiz durch KT (VAS) <sup>p</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	15/15	5,66	3,35	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	-0,14 <sup>c</sup>	-2,93; 2,65 <sup>c</sup>	0,9188 <sup>c</sup> ; n.s. <sup>e,f</sup>
Keine KT, nur Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	15/15	5,8	4,07	15/15	k.A.	k.A.	k.A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	15/15	5,13	3,2	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	-0,67 <sup>c</sup>	-3,41;	0,6201 <sup>c</sup> ;
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	15/15	5,8	4,07	15/15	k.A.	k.A.	k.A.		2,07 <sup>c</sup>	n.s. <sup>e, f</sup>
Wundbildung durch KT (VAS) <sup>p</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	k.A.	2,9	2,3	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	-0,9 <sup>c</sup>	-3,46;	0,4775 <sup>c</sup> ;
Keine KT, nur Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	k.A.	3,8	4,26	15/15	k.A.	k.A.	k.A.		1,66 <sup>c</sup>	n.s. <sup>e, f</sup>
KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	k.A.	3,83	4,03	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	0,03 <sup>c</sup>	-3,07;	0,9843 <sup>c</sup> ;
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	k.A.	3,8	4,26	15/15	k.A.	k.A.	k.A.		3,13 <sup>c</sup>	n.s. <sup>e, f</sup>
<b>Tsai 2009</b>													
Einschätzung der Bandagen/KT: Jucken Frequenz <sup>u</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	k.A.	k.A.	k.A.	2,2	2,8	20/21	k.A.	k.A.	k.A.	0,4 <sup>c</sup>	-1,92;	0,7290 <sup>c</sup> ;
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	k.A.	k.A.	k.A.	1,8	4,4	21/21	k.A.	k.A.	k.A.		2,72 <sup>c</sup>	0,239 <sup>e</sup>
Einschätzung der Bandagen/KT: Wunden vom Tragen – Anzahl													
KT + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	k.A.	k.A.	k.A.	0,55	0,83	20/21	k.A.	k.A.	k.A.	0,5 <sup>c</sup>	-0,02,	0,0611 <sup>c</sup> ;
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	k.A.	k.A.	k.A.	0,05	0,83	21/21	k.A.	k.A.	k.A.		1,02 <sup>c</sup>	0,013 <sup>e</sup>
<b>Ergänzend betrachtete Endpunkte</b>													
<b>Pekyavas 2014</b>													

(Fortsetzung)



Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Patientenzufriedenheit mit Behandlung bei Nacht (VAS) <sup>p</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	15/15	3,33	4,74	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	-3,33 <sup>c</sup>	-6,73; 0,07 <sup>c</sup>	0,0548 <sup>c</sup> ; n.s. <sup>e, f</sup>
Keine KT, nur Co-Intervention <sup>d</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	15/15	6,66	4,35	15/15	k.A.	k.A.	k.A.			
KT + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	15/15	7,06	4,44	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	0,4 <sup>c</sup>	-2,89; 3,69 <sup>c</sup>	0,8050 <sup>c</sup> ; n.s. <sup>e, f</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>g</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	15/15	6,66	4,35	15/15	k.A.	k.A.	k.A.			
Tsai 2009													
Verwendung der Bandagen/KT tagsüber (in Stunden)													
KT + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	k.A.	k.A.	k.A.	15,1	1,6	20/21	k.A.	k.A.	k.A.	7,3 <sup>c</sup>	5,51; 9,09 <sup>c</sup>	<0,0001 <sup>c</sup> ; <0,0005 <sup>e</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	k.A.	k.A.	k.A.	7,8	3,7	21/21	k.A.	k.A.	k.A.			
Verwendung der Bandagen/KT nachts (in Stunden)													
KT + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	k.A.	k.A.	k.A.	6,9	1,9	20/21	k.A.	k.A.	k.A.	0,9 <sup>c</sup>	-0,33; 2,13 <sup>c</sup>	0,15 <sup>c</sup> ; 0,157 <sup>e</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	k.A.	k.A.	k.A.	6	2	21/21	k.A.	k.A.	k.A.			
Einschätzung der Bandagen/KT: Unbehagen <sup>s</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	k.A.	k.A.	k.A.	1,33	2,28	20/21	k.A.	k.A.	k.A.	-2,78 <sup>c</sup>	-4,50; - 1,06 <sup>c</sup>	0,0022 <sup>c</sup> ; 0,001 <sup>e</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	k.A.	k.A.	k.A.	4,11	3,11	21/21	k.A.	k.A.	k.A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Einschätzung der Bandagen/KT: Schwierigkeit <sup>s</sup>													
KT + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	k.A.	k.A.	k.A.	0,66	2	20/21	k.A.	k.A.	k.A.	-2,55 <sup>c</sup>	-4,16; -0,94 <sup>c</sup>	0,0028 <sup>c</sup> ; <0,0005 <sup>e</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	k.A.	k.A.	k.A.	3,21	3,03	21/21	k.A.	k.A.	k.A.			
KT + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	k.A.	k.A.	k.A.	0,91	1,81	20/21	k.A.	k.A.	k.A.	-4,41 <sup>c</sup>	-6,02; -2,80 <sup>c</sup>	<0,0001 <sup>c</sup> ; <0,0005 <sup>e</sup>
Kompression (Binde) + Co-Intervention <sup>m</sup>	2 Mo	k.A.	k.A.	k.A.	5,32	3,15	21/21	k.A.	k.A.	k.A.			
a: Einheit unbekannt, evtl. cm b: Co-Intervention = MLD + Sport + Hautpflege + Kompression (Kleidung) c: Eigene Berechnung d: Co-Intervention = MLD + Sport + Hautpflege + Kompression (Binde) e: Berichtet f: Vergleich aller 3 Studiengruppen g: Co-Intervention = MLD + Sport + Hautpflege h: Co-Intervention = IPK + MLD + Hautpflege i: Acht Messorte am Arm j: Co-Intervention = Trainingsplan k: Co-Intervention = IPK + MLD l: % Volumenreduktion m: Co-Intervention = MLD + IPK + Sport + Hautpflege n: Verglichen mit einmonatiger Kontrollperiode ohne Therapie nach Baseline. o: Vergleich der Differenz der Veränderungen während einmonatiger Kontrollperiode ohne Therapie nach Baseline und Veränderungen unter Therapie nach Kontrollperiode. p: Skala von 0-10, 0= keine Beschwerden q: 0-100; je geringer der Wert, desto weniger Schmerzen													

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

r: Gemessen durch Goniometer

s: Skala von 0-100, höherer Score bedeutet besserer Zustand

t: Enthält 5 Items zur Bewertung von Schmerzen und 8 Items zur Bewertung von Einschränkungen, jew. Von 0 (keine Schmerzen)-10 (schlimmste Schmerzen)

u: Laut Autoren wurde Frequenz des Juckens erfasst, die Frequenzerfassung wurde nicht genauer beschrieben.

v: MW und SD in Publikation je nach Tabelle jeweils vertauscht

w: Gemessen durch Dynamometer

x: Es ist davon auszugehen, dass den Autorinnen und Autoren ein Zahlendreher bei der Ergebnisberichterstattung unterlaufen ist. In der Studie wird der Baselinewert mit  $12,81 \pm 73,4$  angegeben.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; IPK: Intermittierende pneumatische Kompression; k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KT: Kinesiotape; MLD: Manuelle Lymphdrainage; Mo: Monat(e); MW: Mittelwert; n: Analysierte Studienteilnehmer/-innen; N: Randomisierte Studienteilnehmer/-innen; n.b.: Nicht berechenbar; n.s.: Nicht signifikant; QLQ-C30: Core Quality of Life Questionnaire mit 30 Items; QoL: Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität; SD: Standardabweichung; SE: Standard Error (Standardfehler); SF-36.m: Short Form Fragebogen mit 36 Psychischen Parametern; SF-36.p: Short Form Fragebogen mit 36 Physischen Parametern; SPADI: Shoulder Pain and Disability Index; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus; Wo: Wochen

Tabelle 30: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention			Vergleichsintervention			Intervention vs. Vergleich		
				N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen		N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen		Effekt	95 %-KI	p-Wert
				n	%		n	%				
Unerwünschte Ereignisse												
Smykla 2013												
Gesundheitsbedingte Studienabbrüche												
KT + Co-Intervention <sup>a</sup>	Placebo-KT + Co-Intervention <sup>a</sup>	Allergische Hautreaktion nach KT	1 Mo	26 (26)	4	15,38 <sup>b</sup>	23 (23)	0	0	k.A.	k.A.	k.A.
KT + Co-Intervention <sup>a</sup>	Placebo-KT + Co-Intervention <sup>a</sup>	Herzinfarkt	1 Mo	26 (26)	1	3,84 <sup>b</sup>	23 (23)	0	0	k.A.	k.A.	k.A.
Tantawy 2019												
KT + Co-Intervention <sup>c</sup>	Kompression (Kleidung) + Co-Intervention <sup>c</sup>	Druckstellen	3 Wo	30 (33)	1	3,33 <sup>b</sup>	29 (33)	0	0	k.A.	k.A.	k.A.
Taradaj 2016												
Gesundheitsbedingte Studienabbrüche												
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	Placebo-KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	entzündliche und allergische Reaktionen an den Anwendungsstellen <sup>e</sup>	1 Mo	29 (29)	6	20,69 <sup>b</sup>	27 (27)	0	0	k.A.	k.A.	k.A.
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	Placebo-KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	Herzinfarkt	1 Mo	29 (29)	1	3,44 <sup>b</sup>	27 (27)	0	0	k.A.	k.A.	k.A.
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	Placebo-KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	Beschwerden bei Kompressionstherapie	1 Mo	29 (29)	0	0	27 (27)	2	7,41 <sup>b</sup>	k.A.	k.A.	k.A.
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	Placebo-KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	Virale Infekte	1 Mo	29 (29)	0	0	27 (27)	2	7,41 <sup>b</sup>	k.A.	k.A.	k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 30: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Therapieende): Kinesiotape (Fortsetzung)

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention			Vergleichsintervention			Intervention vs. Vergleich		
				N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen n	%	N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen n	%	Effekt	95 %-KI	p-Wert
KT + Co-Intervention <sup>d</sup>	Kompression (Binde, mehrlagig) + Co-Intervention <sup>d</sup>	Beschwerden bei Kompressionstherapie	1 Mo	29 (29)	0	0	25 (26)	1	3,70 <sup>b</sup>	k.A.	k.A.	k.A.
a: Co-Intervention = IPK + MLD + Hautpflege b: Eigene Berechnung c: Co-Intervention = Trainingsplan d: Co-Intervention= IPK + MLD e: Tape war laut Hersteller aus hypoallergischem Material k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KT: Kinesiotape; Mo: Monate; n: Anzahl TN mit Ereignis; N: Anzahl TN; TN: Studienteilnehmer/ -innen; vs.: versus; Wo: Wochen												

### A3.3.6 Intermittierende pneumatische Kompression

#### Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu intermittierender pneumatischer Kompression

Tabelle 31: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Intermittierende pneumatische Kompression

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Alle in der jew. Studie untersuchten Endpunkte <sup>a</sup>						
Sanal-Toprak_2019	Hoch	Ja	Ja	Nein <sup>b</sup>	Ja	Hoch
Szolnoky_2009	Hoch	Unklar <sup>c</sup>	Ja	Ja <sup>b</sup>	Ja	Hoch
Schwellung						
Dunn_2019	Hoch	Nein <sup>d</sup>	Nein <sup>e</sup>	Nein <sup>b</sup>	Ja	Hoch
Szuba_2002	Hoch	Unklar <sup>c</sup>	Unklar <sup>f</sup>	Ja	Ja	Hoch
Beweglichkeit						
Szuba_2002	Hoch	Unklar <sup>c</sup>	Unklar <sup>f</sup>	Nein <sup>b</sup>	Ja	Hoch
QoL						
Dunn_2019	Hoch	Nein <sup>d</sup>	Nein <sup>e</sup>	Ja	Ja	Hoch
Unerwünschte Ereignisse						
Szuba_2002	Hoch	Unklar <sup>c</sup>	Unklar <sup>f</sup>	Nein <sup>b</sup>	Ja	Hoch
<p>a: Hier wird das VZP für alle in der jew. Studie erhobenen Endpunkte zusammengefasst (wenn alle Endpunkte hinsichtlich des VZP gleich bewertet wurden)</p> <p>b: Inkomplette Berichterstattung der Unterschiede zwischen den Studiengruppen verglichen mit Methoden bzw. zum Teil nur graphische Darstellung</p> <p>c: Keine Angaben</p> <p>d: Endpunkterheber unverblindet</p> <p>e: &gt; 10 % drop-outs ohne beschriebene Imputationen.</p> <p>f: Angaben zu Drop-outs fehlen, aber vermutlich ITT.</p> <p>ITT: Intention to treat; QoL: Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)</p>						

**Ergebnisse zu intermittierender pneumatischer Kompression**

Tabelle 32: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Intermittierende pneumatische Kompression

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Schwellung													
Dunn 2019													
Volumenveränderung des betroffenen Glieds in ml (Messung durch Umfangsmessung in 40mm-Intervallen am Ödem) <sup>a</sup>													
IPK + Co-Intervention <sup>b</sup>	6 Mo	k.A.	k.A.	10/10	k.A.	k.A.	9/10	-530	95%KI: - 1100 bis 39	k.A.	17	k.A.	0,56
Keine IPK, nur Co-Intervention <sup>b</sup>	6 Mo	k.A.	k.A.	10/10	k.A.	k.A.	7/10	-513	95%KI: - 1065 bis 39	k.A.			
Sanal-Toprak 2019													
Messung Umfangsdifferenz Metacarpophalangealgelenk in cm													
IPK + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	Median: 1	95% KI: 0,86 - 1,73)	22/22	Median: 0	95% KI: 0.15- 1.027	22/22	k.A.	k.A.	0,0003	k.A.	k.A.	n.s.
MLD + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	Median: 1	95% KI: 0.77- 1.65	24/24	Median: 0	95% KI: 0.16- 0.72	24/24	k.A.	k.A.	0,0003			

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Intermittierende pneumatische Kompression (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Messung Umfangsdifferenz Handgelenk in cm													
IPK + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	Median: 1,75	95% KI: 1,30-2,51	22/22	Median: 0,75	95% KI: 0.64-1.77	22/22	k.A.	k.A.	0,024	k.A.	k.A.	n.s.
MLD + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	Median: 2	95% KI: 1,34-2,58	24/24	Median: 1	95% KI: 0,87-1,79	24/24	k.A.	k.A.	0,003			
Messung Umfangsdifferenz in cm, 15 cm distal vom medialen Epicondylus													
IPK + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	Median: 3,5	95% KI: 3,36-5,4	22/22	Median: 2	95% KI: 1,9-3,74	22/22	k.A.	k.A.	0,0003	k.A.	k.A.	n.s.
MLD + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	Median: 4,75	95% KI: 3,77-5,94	24/24	Median: 3,25	95% KI: 2,79-4,5	24/24	k.A.	k.A.	0,0003			
Messung Umfangsdifferenz in cm, medialer Epicondylus													
IPK + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	Median: 3	95% KI: 2,51-4,80	22/22	Median ME: 2	95% KI: 1,34-3,15	22/22	k.A.	k.A.	0,0003	k.A.	k.A.	n.s.
MLD + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	Median: 4	95% KI: 3,28-	24/24	Median: 3	95% KI: 2,26-3,78	24/24	k.A.	k.A.	0,0003			

(Fortsetzung)



Tabelle 32: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Intermittierende pneumatische Kompression (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Messung Umfangsdifferenz in cm, 15 cm proximal vom medialen Epicondylus													
IPK + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	Median: 2,5	95% KI: 1,59-2,3	22/22	Median: 1,25	95% KI: 0,91-2,81	22/22	k.A.	k.A.	0,009	k.A.	k.A.	n.s.
MLD + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	Median: 3	95% KI: 2,4-4,06	24/24	Median: 1,5	95% KI: 1,29-2,62	24/24	k.A.	k.A.	0,0003			
Szolnoky 2009													
Volumenschätzung nach Kuhnke in ml, Prozent Volumenreduktion													
IPK + Co-Intervention <sup>d</sup>	2 Wo	Median: 367ml	SW: 50-1560ml	14/14	k.A.	k.A.	14/14	7,93%	k.A.	<0,05	4,87% <sup>e</sup>	k.A.	<0,05
MLD + Co-Intervention <sup>d</sup>	2 Wo	Median: 380ml	SW: 120 bis 1780ml	13/13	k.A.	k.A.	13/13	3,06%	k.A.	<0,05			
Szuba 2002													
Prozent Volumen (-reduktion), Messart: Wasserverdrängung													
IPK + Co-Intervention <sup>f</sup>	10 Tage	41	32,9	12/12	k.A.	k.A.	k.A.	45,3	18,2	k.A.	19,3 <sup>e</sup>	k.A.	<0,05
Keine IPK, nur Co-Intervention <sup>f</sup>	10 Tage	43,8	24,3	11/11	k.A.	k.A.	k.A.	26,0	22,1	k.A.			
Schmerzen													
Sanal-Toprak 2019													
Schulterschmerzen (VAS) <sup>h</sup>													
IPK + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	4,36	k.A.	22/22	1,36	k.A.	22/22	k.A.	k.A.	p<0,05	-0,14 <sup>e</sup>	k.A.	n.s. <sup>i</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Intermittierende pneumatische Kompression (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
MLD + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	4,69	k.A.	24/24	1,5	k.A.	24/24	k.A.	k.A.	p<0,05			
<b>Stauungsbeschwerden</b>													
<b>Sanal-Toprak</b>													
Schweregefühl (VAS) <sup>h</sup>													
IPK + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	4,77	k.A.	22/22	1,5	k.A.	22/22	-3,27 <sup>e</sup>	k.A.	<0,05	k.A.	k.A.	n.s.
MLD + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	4,96	k.A.	24/24	1,92	k.A.	24/24	-3,04 <sup>e</sup>	k.A.	<0,05			
<b>Spannungen</b>													
<b>Sanal-Toprak 2019</b>													
Spannungsgefühl (VAS) <sup>h</sup>													
IPK + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	4,86	k.A.	22/22	1,59	k.A.	22/22	k.A.	k.A.	<0,05	-0,24 <sup>e</sup>	k.A.	n.s.
MLD + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	5,06	k.A.	24/24	1,83	k.A.	24/24	k.A.	k.A.	<0,05			
<b>Beweglichkeit</b>													
<b>Szuba 2002</b>													
Bewegungsumfang Schulter, Ellenbogen und Handgelenk sowie Supination des Unterarms													
IPK + Co-Intervention <sup>f</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	8/12	k.A.	k.A.	8/12	k.A.	k.A.	k.A. <sup>j</sup>	n.b.	n.b.	n.b.
Keine IPK, nur Co-Intervention <sup>f</sup>	10 Tage	k.A.	k.A.	3/11	k.A.	k.A.	3/11	k.A.	k.A.	k.A. <sup>j</sup>			

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Intermittierende pneumatische Kompression (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Sanal-Toprak 2019													
Abduktion der Schulter in Grad <sup>k</sup>													
IPK + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	155,45	20,63	22/22	166,36	12,16	22/22	k.A.	k.A.	0,005	2,61 <sup>e</sup>	-123,24; 128,46 <sup>e</sup>	0,9664 <sup>e</sup>
MLD + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	152,08	23,02	24/24	163,75	17,89	24/24	k.A.	k.A.	0,001			
Adduktion der Schulter in Grad <sup>k</sup>													
IPK + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	38,86	5,96	22/22	40,68	4,16	22/22	k.A.	k.A.	0,046	2,56 <sup>e</sup>	-53,05; 58,17 <sup>e</sup>	0,9193 <sup>e</sup>
MLD + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	35,2	7,72	24/24	38,12	7,04	24/24	k.A.	k.A.	0,027			
Flexion der Schulter in Grad <sup>k</sup>													
IPK + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	153,18	22,54	22/22	166,36	12,55	22/22	k.A.	k.A.	0,001	3,03 <sup>e</sup>	-120,9; 126,96 <sup>e</sup>	0,9604 <sup>e</sup>
MLD + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	151,66	20,78	24/24	163,33	18,33	24/24	k.A.	k.A.	0,0001			
Extension der Schulter in Grad <sup>k</sup>													
IPK + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	37,27	4,55	22/22	38,63	3,51	22/22	k.A.	k.A.	0,83	2,8 <sup>e</sup>	-51,68; 57,28 <sup>e</sup>	0,9100 <sup>e</sup>
MLD + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	31,25	10,34	24/24	35,83	8,29	24/24	k.A.	k.A.	0,005			
Innenrotation der Schulter in Grad <sup>l</sup>													
IPK + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	67,95	5,03	22/22	69,54	2,13	22/22	k.A.	k.A.	0,59	3,29 <sup>e</sup>	-118,80; 125,38 <sup>e</sup>	0,9520 <sup>e</sup>
MLD + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	63,54	9,83	24/24	66,25	8,24	24/24	k.A.	k.A.	0,41			
Außenrotation der Schulter in Grad <sup>k</sup>													
IPK + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	75,68	12,37	22/22	81,81	9,58	22/22	k.A.	k.A.	0,011	5,56 <sup>e</sup>	-62,58; 73,70 <sup>e</sup>	0,8672 <sup>e</sup>
MLD + Co-Intervention <sup>c</sup>	5 Wo	73,54	16,97	24/24	76,25	15,26	24/24	k.A.	k.A.	0,165			

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Intermittierende pneumatische Kompression (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
QoL													
Dunn 2019													
QoL-Scores (Q-LES-Q-SF) <sup>m</sup>													
IPK + Co-Intervention <sup>b</sup>	6 Mo	48	7	10/10	46	7	9/10	k.A.	k.A.	k.A.	-3 <sup>e</sup>	-16,90; 10,90 <sup>e</sup>	0,6506
Keine IPK, nur Co-Intervention <sup>b</sup>	6 Mo	50	17	10/10	49	16	7/10	k.A.	k.A.	k.A.			
Weitere patientenrelevante Endpunkte													
Szolnoky 2009													
Lymphedema-Related Subjective Symptoms <sup>l</sup>													
IPK + Co-Intervention <sup>p</sup>	2 Wo	100%	k.A.	14/14	k.A.	k.A.	14/14	k.A.	k.A.	<0,05 <sup>o</sup>	k.A.	k.A.	>0,05
MLD + Co-Intervention <sup>p</sup>	2 Wo	100%	k.A.	13/13	k.A.	k.A.	13/13	k.A.	k.A.	<0,05 <sup>o</sup>			
Ergänzend betrachtete Endpunkte													
Dunn 2019													
IPK Benutzerfreundlichkeits-Fragebogen <sup>n</sup>													
IPK + Co-Intervention <sup>b</sup>	6 Mo	k.A.	k.A.	k.A.	58	k.A.	9/10	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Keine IPK, nur Co-Intervention <sup>b</sup>	6 Mo	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.			
a: Das Volumen wurde durch LymCalc V4.0 UK Software berechnet													
b: Co-Intervention = MLD + Kompression + Sport + Hautpflege													
c: Co-Intervention = Kompression (Binde) + Sport; nach 5 Wochen: Kompression (Kleidung, 23 Std./ Tag) + Sport (zu Hause)													
d: 30 Min MLD (in Vergleichsintervention insgesamt 60 Min MLD) + Kompression + Sport + Hautpflege													
e: Eigene Berechnung													
f: Co-Intervention = MLD + Kompression (Binde), nach 10 Tagen nur noch "Standardentstauungstherapie"													

(Fortsetzung)

Tabelle 32: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Intermittierende pneumatische Kompression (Fortsetzung)

g: Die Autoren haben auch untersucht, ob es einen Unterschied zwischen der Prozentualen Volumendifferenz zwischen betroffenem und gesundem Arm (VEP) in den beiden Studiengruppen am Ende der Phase I gibt,  $p=0,186$ .

h: Skala von 0-10, 0 = Keine Beschwerden

i: Berichtet

j: Die Studienautoren beschreiben, dass sich die Beweglichkeit signifikant uniform verbesserte ( $p=0,011$ ) - ohne Berücksichtigung der Prüfinterventionsgruppe

k: Goniometrische Messung des Bewegungsumfangs der Schulter

l: Gesamtscore z. B. Schmerzen, Leistungseinschränkungen (körperlich, mental), sozialer Einschränkungen: Prozent Veränderung in der Summe der Scores

m: Minimum Score 14, Maximum Score 70

n: Maximale Punktzahl 60; nur Interventions-Studiengruppe verwendete IPK, daher keine Angaben zu Vergleichsinterventionsgruppe; 1 TN beendete Studie vorzeitig, weil IPK zu unangenehm war, Resultate daher weniger aussagekräftig

o: Laut Autoren Reduktion der Symptome.

IPK: Intermittierende pneumatische Kompression; k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Min: Minuten; MLD: Manuelle Lymphdrainage; Mo: Monate; MW: Mittelwert; n.b.: Nicht berechenbar; n.r.: Nicht relevant; n.s.: Nicht signifikant; n: Analysierte Studienteilnehmer/-innen; N: Randomisierte Studienteilnehmer/-innen; Q-LES-Q-SF: Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (gesundheitsbezogene Lebensqualität und Zufriedenheit); SD: Standardabweichung; Std.: Stunden; SW: Spannweite (Range); VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus; Wo: Wochen

Tabelle 33: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Therapieende): Intermittierende pneumatische Kompression

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention			Vergleichsintervention			Intervention vs. Vergleich		
				N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen n	%	N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen n	%	Effektm	95 %-K	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse												
Dunn 2019												
Gesundheitsbedingte Studienabbrüche												
IPK + Co-Intervention <sup>a</sup>	Keine IPK, nur Co-Intervention <sup>a</sup>	IPK-Gerät zu unangenehm	6 Mo	10 (10)	1	10	10 (10)	0	0	k.A.	k.A.	k.A.
Szuba 2002												
IPK + Co-Intervention <sup>b</sup>	Keine IPK, nur Co-Intervention <sup>b</sup>	Wiederholte Kopfschmerzen und moderate Blutdruckerhöhungen während IPK	Tag 10	k.A. (12)	k.A.	k.A.	11 <sup>c</sup> (11)	1 <sup>d</sup>	9,09 <sup>e</sup>	k.A.	k.A.	k.A.
a: Co-Intervention = MLD + Kompression + Sport + Hautpflege b: MLD + Kompression (Binde), nach 10 Tagen nur noch "Standard-Entstauungstherapie" c: Angenommener Wert d: Nach Abschluss der Studie konnten alle Patientinnen und Patienten IPK nutzen, Person aus der Vergleichsinterventionsgruppe hatte Symptome unter IPK. e: Eigene Berechnung IPK: Intermittierende pneumatische Kompression; k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Mo: Monate; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl TN; TN: Studienteilnehmer/-innen; vs.: versus												

**A3.3.7 Chirurgische Verfahren****Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu chirurgischen Verfahren**

Tabelle 34: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Chirurgische Verfahren

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Alle in der jew. Studie untersuchten Endpunkte <sup>a</sup>						
Dionysiou 2016	Hoch	Unklar <sup>b</sup>	Ja <sup>c</sup>	Ja	Ja	Hoch
a: Hier wird das VZP für alle in der jew. Studie erhobenen Endpunkte zusammengefasst (wenn alle Endpunkte hinsichtlich des VZP gleich bewertet wurden) b: Keine Angaben c: Vermutlich ITT, keine Drop-Outs ITT: Intention to treat; TN: Studienteilnehmer/-innen						

**Ergebnisse zu chirurgischen Verfahren**

Tabelle 35: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Nachbeobachtung nach Therapie): Chirurgische Verfahren

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Schwellung													
Dionyssiou 2016													
Volumendifferenz betroffene vs. gesunde Extremität in % (Prozent Lymphödemvolumen)													
OP (VLNT) + Co-Intervention <sup>a</sup>	18 Mo	36,61	k.A.	18/18	15,72	k.A.	18/18	20,88	k.A.	<0,001 <sup>b</sup>	-14.11 <sup>c</sup>	k.A.	<0,001 <sup>b</sup>
Keine OP (VLNT), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	18 Mo	37,5	k.A.	18/18	30,72	k.A.	18/18	6,77	k.A.	<0,001 <sup>b</sup>			<sup>d</sup>
Schmerzen													
Dionyssiou 2016													
Schmerz (VAS) <sup>e</sup>													
OP (VLNT) + Co-Intervention <sup>a</sup>	18 Mo	5,38	k.A.	18/18	0,61	k.A.	18/18	4,77	k.A.	<0,001 <sup>b</sup>	-4 <sup>c</sup>	n.b.	<0,001 <sup>b, d</sup>
Keine OP (VLNT), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	18 Mo	5,22	k.A.	18/18	4,61	k.A.	18/18	0,61	k.A.	0,077			
Stauungsbeschwerden													
Dionyssiou 2016													
Schweregefühl <sup>e</sup>													
OP (VLNT) + Co-Intervention <sup>a</sup>	18 Mo	6,33	k.A.	18/18	0,94	k.A.	18/18	5,38	k.A.	<0,001 <sup>b</sup>	-4,17 <sup>c</sup>	n.b.	<0,001 <sup>b, d</sup>
Keine OP (VLNT), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	18 Mo	6,22	k.A.	18/18	5,11	k.A.	18/18	1,11	k.A.	0,058			

(Fortsetzung)



Tabelle 35: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Nachbeobachtung nach Therapie): Chirurgische Verfahren (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Weitere patientenrelevante Endpunkte													
Dionyssiou 2016													
Funktion der Extremität <sup>e</sup>													
OP (VLNT) + Co-Intervention <sup>a</sup>	18 Mo	5,5	k.A.	18/18	1,22	k.A.	18/18	4,27	k.A.	<0,001 <sup>b</sup>	-3,39 <sup>c</sup>	n.b.	<0,001 <sup>d</sup>
Keine OP (VLNT), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	18 Mo	5,11	k.A.	18/18	4,61	k.A.	18/18	0,5	k.A.	0,226			
Unerwünschte Ereignisse													
Dionyssiou 2016													
Infektionsrate <sup>f</sup>													
OP (VLNT) + Co-Intervention <sup>a</sup>	18 Mo	1,94	k.A.	18/18	0,277	k.A.	18/18	1,66	k.A.	<0,001 <sup>b</sup>	-0,883 <sup>c</sup>	n.b.	0,001 <sup>b, d</sup>
Keine OP (VLNT), nur Co-Intervention <sup>a</sup>	18 Mo	1,61	k.A.	18/18	1,16	k.A.	18/18	0,44	k.A.	0,016			
a: Co-Intervention= MLD + Kompression													
b: p-Wert als 0,000 berichtet													
c: Eigene Berechnung													
d: Berichteter Wert													
e: Skala von 0-10 0= keine Beschwerden													
f: Episoden pro Jahr pro Person													
k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Mo: Monate; MW: Mittelwert; n: Anzahl ausgewerteter TN; N: Anzahl randomisierter TN; n.b.: nicht berechenbar; OP: Operation; SD: Standardabweichung; TN: Studienteilnehmer/ -innen; VLNT: Vascularized Lymph Node Transfer (vaskularisierter Lymphknotentransfer); vs.: versus													

**A3.3.8 Laser****Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Laser**

Tabelle 36: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Laser

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Alle in der jew. Studie untersuchten Endpunkte <sup>a</sup>						
Akgul 2020	Hoch	Ja	Ja <sup>b</sup>	Ja	Ja	Hoch
Kilmartin 2020	Hoch	Ja	Nein <sup>c</sup>	Ja	Ja	Hoch
Ridner 2013	Hoch	Nein <sup>d</sup>	Ja	Unklar <sup>e</sup>	Ja	Hoch
<p>a: Hier wird das VZP für alle in der jew. Studie erhobenen Endpunkte zusammengefasst (wenn alle Endpunkte hinsichtlich des VZP gleich bewertet wurden)</p> <p>b: Drop-Out von <math>\leq 10</math> % der TN</p> <p>c: <math>&gt; 10</math> % drop-outs ohne beschriebene Imputationen</p> <p>d: Endpunkterheber waren nicht konsistent bzgl. der Therapiegruppe verblindet</p> <p>e: Keine eindeutige Beschreibung der zu untersuchenden Endpunkte im Methodikteil</p> <p>ITT: Intention to treat; TN: Studienteilnehmer/-innen</p>						

**Ergebnisse zu Laser**

Tabelle 37: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Laser

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Schwellung													
Akgul 2020													
Umfangsdifferenz der unteren Extremität in ml <sup>a</sup>													
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	9120,75	4320,99	15/16	7905,84	3215,21	15/16	1214,9	1525,47	<0,001	1068,51 <sup>c</sup>	-	0,3642 <sup>c</sup>
Kein Laser (Soft), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	7977,29	3947,85	15/16	6837,33	3128,99	15/16	1139,96	967,57	<0,001		1304,35 ; 3441,37 <sup>c</sup>	0,678 <sup>d,e</sup>
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	9120,75	4320,99	15/16	7905,84	3215,21	15/16	1214,9	1525,47	<0,001	217,33 <sup>c</sup>	-	0,8476 <sup>c</sup>
PRP + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	8503,74	3401,9	15/17	7688,51	2912,8	15/17	815,23	1385,92	<0,001		2077,25 ; 2511,91 <sup>c</sup>	0,678 <sup>d,e</sup>
Ridner 2013													
Umfangsdifferenz betroffener Arm vs. Gesunder Arm in %													
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>f</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 20,4	SW: 6 bis 70	15/15	Median: 13,4	SW: -4 bis 43	15/15	Cohens d: -0,64	k.A.	<0,001	k.A.	k.A.	0,984 <sup>d,e</sup>
Kein Laser, nur Co-Intervention <sup>f</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 11,7	SW: -2 bis 45	16/16	Median: 6,8	SW: -4 bis 33	16/16	Cohens d: -0,42	k.A.	<0,001			
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 23,2	SW: 3 bis 66	15/15	Median: 15	-2 bis 39	15/15	Cohens d: -0,64	k.A.	<0,001	k.A.	k.A.	0,422 <sup>d,e</sup>
MLD + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 11,7	SW: -2 bis 45	16/16	Median: 6,8	SW: -4 bis 33	16/16	Cohens d: -0,54	k.A.	<0,001			

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Laser (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Spannungen													
Akgul 2020													
Spannungsgefühl (NRS) <sup>i</sup>													
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	7	1,92	15/16	1,93	1,66	15/16	5,06	2,08	<0,001	-0,34 <sup>c</sup>	-1,53;	0,5644 <sup>c</sup> ;
Kein Laser (Soft), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	6,4	1,84	15/16	2,27	1,53	15/16	4,13	1,45	<0,001		0,85 <sup>c</sup>	0,257 <sup>d,e</sup>
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	7	1,92	15/16	1,93	1,66	15/16	5,06	2,08	<0,001	0,13 <sup>c</sup>	-0,86;	0,7897 <sup>c</sup> ;
PRP + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	5,93	1,58	15/17	1,8	0,86	15/17	4,13	1,68	<0,001		1,12 <sup>c</sup>	0,257 <sup>d,e</sup>
QoL													
Akgul 2020													
LYMQOL-Score <sup>i</sup>													
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	105,33	58,92	15/16	74,4	48,09	15/16	30,83	23,25	0,023	15,15 <sup>c</sup>	-18,21;	0,3601 <sup>c</sup>
Kein Laser (Soft), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	121,5	77,02	15/16	59,25	40,8	15	62,25	58	0,012		48,51 <sup>c</sup>	0,446 <sup>d,e</sup>
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	105,33	58,92	15/16	74,4	48,09	15/16	30,83	23,25	0,023	9,4 <sup>c</sup>	-16,73;	0,4673 <sup>c</sup> ;
PRP + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	98,5	20,12	15/17	65	11,31	15/17	33,5	9,19	0,022		35,53 <sup>c</sup>	0,446 <sup>d,e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Laser (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Ridner 2013													
QoL-Scores in Bezug auf Lymphödem an oberer Extremität (ULL-27 Gesamtscore) <sup>k</sup>													
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>f</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 68,5	SW: 52 bis 88	15/15	Median: 78,9	SW: 62 bis 91	15/15	k.A.	k.A.	n.s.	k.A.	k.A.	0,586 <sup>d,e</sup>
Kein Laser, nur Co-Intervention <sup>f</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 81,5	SW: 74 bis 92	16/16	Median: 82,2	SW: 58 bis 95	16/16	k.A.	k.A.	n.s.			
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 80,4	SW: 65 bis 91	15/15	Median: 90	SW: 54 bis 98	15/15	k.A.	k.A.	n.s.	k.A.	k.A.	0,586 <sup>d,e</sup>
MLD + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 81,5	SW: 74 bis 92	16/16	Median: 82,2	SW: 58 bis 95	16/16	k.A.	k.A.	n.s.			
QoL-Scores nach FACT-B-Fragebogen <sup>l</sup>													
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>f</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 116	SW: 64 bis 133	15/15	Median: 110	SW: 91 bis 136	15/15	k.A.	k.A.	<0.001	k.A.	k.A.	0,252 <sup>d,e</sup>
Kein Laser, nur Co-Intervention <sup>f</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 111,88	SW: 52 bis 136	16/16	Median: 116,25	SW: 51 bis 136	16/16	k.A.	k.A.	<0.001			
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 111	SW: 40 bis 134	15/15	Median: 113,5	SW: 62 bis 134	15/15	k.A.	k.A.	<0.001	k.A.	k.A.	0,252 <sup>d,e</sup>
MLD + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 111,88	SW: 52 bis 136	16/16	Median: 116,25	SW: 51 bis 136	16/16	k.A.	k.A.	<0.001			
Weitere patientenrelevante Endpunkte													
Akgul 2020													

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Laser (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich			
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert	
6 Minuten Gehstest (Gehdistanz in Metern)														
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	486,73	55,14	15/16	516,55	65,49	15/16	29,82	10,35	0,001	14,25 <sup>c</sup>	-31,64; 60,14 <sup>c</sup>	0,5299 <sup>c</sup> ; k.A. <sup>e</sup>	
Kein Laser (Soft), nur Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	481,9	58,43	15/16	502,3	56,92	15/16	20,4	1,41	0,109				
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	486,73	55,14	15/16	516,55	65,49	15/16	29,82	10,35	0,001	14,72 <sup>c</sup>	-62,37; 32,93 <sup>c</sup>	0,5320 <sup>c</sup> ; k.A. <sup>e</sup>	
PRP + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	490,64	59,72	15/17	531,27	61,88	15/17	40,63	2,16	<0,001				
Ridner 2013														
Anzahl der von den TN berichteten Symptome <sup>m</sup>														
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>f</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 14	SW: 4 bis 31	15/15	Median: 14	SW: 5 bis 36	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,249 <sup>d,e</sup>	
Kein Laser, nur Co-Intervention <sup>f</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 14,5	SW: 3 bis 35	16/16	Median: 12,5	SW: 0 bis 33	16/16	k.A.	k.A.	k.A.				
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median : 13	SW: 4 bis 31	15/15	Median: 12	SW: 2 bis 34	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,249 <sup>d,e</sup>	
MLD + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median : 14,5	SW: 3 bis 35	16/16	Median: 12,5	SW: 0 bis 33	16/16	k.A.	k.A.	k.A.				
Psychische Leiden (POMS-SF Gesamtscore) <sup>n</sup>														
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>f</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median : 35	SW: 24 bis 88	15/15	Median: 31	SW: 24 bis 49	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	-4,5 <sup>c</sup>	k.A.	0,878 <sup>d,e</sup>	
Kein Laser, nur Co-Intervention <sup>f</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median : 34,5	SW: 25 bis 58	15/15	Median: 35,5	SW: 24 bis 60	15/15	k.A.	k.A.	k.A.				
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median : 29	SW: 24 bis 111	15/15	Median: 29	SW: 24 bis 112	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	-6,5 <sup>c</sup>	k.A.	0,878 <sup>d,e</sup>	

Tabelle 37: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Laser (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
MLD + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 34,5	SW: 25 bis 58	15/15	Median: 35,5	SW: 24 bis 60	15/15	k.A.	k.A.	k.A.			
Depressive Symptome (CES-D) <sup>o</sup>													
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>f</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 12	SW: 9 bis 38	15/15	Median: 11	SW: 8 bis 22	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,985 <sup>d,e</sup>
Kein Laser, nur Co-Intervention <sup>f</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 13	SW: 8 bis 31	16/16	Median: 14	SW: 8 bis 29	16/16	k.A.	k.A.	k.A.			
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 12	SW: 7 bis 20	15/15	Median: 12	SW: 7 bis 23	15/15	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	0,985 <sup>d,e</sup>
MLD + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 13	SW: 8 bis 31	16/16	Median: 14	SW: 8 bis 29	16/16	k.A.	k.A.	k.A.			
Gesamte Krankheitslast <sup>p</sup>													
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>f</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 6,1	SW: 0 bis 22	15/15	Median: 4,1	SW: 0 bis 14	15/15	k.A.	k.A.	<0,05	k.A.	k.A.	0,93 <sup>d,e</sup>
Kein Laser, nur Co-Intervention <sup>f</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 2,4	SW: 0 bis 26	16/16	Median: 0,6	SW: 0 bis 46	16/16	k.A.	k.A.	<0,05			
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 1,7	SW: 0 bis 73	15/15	Median: 0,4	SW: 0 bis 12	15/15	k.A.	k.A.	<0,05	k.A.	k.A.	0,93 <sup>d,e</sup>
MLD + Co-Intervention <sup>h</sup>	Individ. <sup>g</sup>	Median: 2,4	SW: 0 bis 26	16/16	Median: 0,6	SW: 0 bis 46	16/16	k.A.	k.A.	<0,05			

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Laser (Fortsetzung)

a: Berechnet mit der Frustum-Formel basierend auf Umfangsmessungen alle 10 cm von der Spitze der 2. Zehe bis zum Oberschenkel
b: Co-Intervention = MLD + Kompression + Sport + Hautpflege
c: Eigene Berechnung
d: P-Werte beziehen sich auf den Vergleich aller 3 Studiengruppen miteinander.
e: Berichteter Wert
f: Co-Intervention = Kompression (Binde) + MLD
g: Unterschiedlich je nach Studiengruppe, durchschn. Sitzungsanzahlen: 8 bei MLD, 10 bei MLD+LLLT und 10 bei LLLT.
h: Co-Intervention = Kompression (Binde)
i: Skala von 0-10, 0 = keine, 10 = schlimmstmögliche Beschwerden
j: Fragebogen mit 28 Elementen in 4 Domänen. Jedes Element konnte mit "Not at all = 1", "A little = 2", "Quite a bit = 3" und "A lot = 4" bewertet werden.
k: ULL-27 hat eine Skala von 1-5, der Gesamtscore der 27 Items pro TN wird berichtet. Ein höherer Score steht für eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität.
l: Fragebogen mit 36 Items zu physischem, sozialem, emotionalem, funktionellem Wohlbefinden und Brustkrebsbeschwerden. 5-Punkte Likert-Skala, je höher der Score, desto besser ist QoL.
m: Unklar, ob alle Symptome mit dem Lymphödem zusammenhängen
n: Fragebogen mit 37 Items, jew. Skala von 0 bis 4. Berichtet wird der Gesamtwert. Je höher der Gesamtwert, desto schlechter geht es den TN.
o: Fragebogen mit 20 Items mit je 4 Antwortmöglichkeiten (selten/nie = 0 bis häufig/immer = 3); 15-21 Punkte entsprechen milder-moderater, über 21 Punkte schwerer Depression
p: Overall Symptom Burden: Die Intensität- und Leid-Scores, die im LSIDS-A Fragebogen (36 Items, jew. Skala von 1=leicht bis 10=schwer) erfasst wurden, wurden multipliziert.
CES-D: Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale; FACT-B: Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast; Individ.: Individuell; IQR: Interquartilabstand; k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LLLT: Low-level laser therapy; LSIDS-A: Lymphedema Symptom Intensity and Distress Scale-Arm (physical and psychological symptoms); LYMQOL: Lymphedema Quality of Life Questionnaire (lymphödembezogene Lebensqualität); MLD: Manuelle Lymphdrainage; MW: Mittelwert; n: Analyisierte Studienteilnehmer/-innen; N: Randomisierte Studienteilnehmer/-innen; NRS: Numeric Rating Scale (numerische Bewertungsskala); POMS-SF: Profile of Mood States-Short Form Fragebogen; QoL: Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); SD: Standardabweichung; SW: Spannweite (Range); TN: Teilnehmer/-innen; ULL-27: Upper Limb Lymphedema-27-Fragebogen; vs: Versus; Wo: Wochen



Tabelle 38: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Therapieende): Laser

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention			Vergleichsintervention			Intervention vs. Vergleich			
				N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen		N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen		Effektmaß	95 %-KI	p-Wert	
					n	%		n	%				
<b>Schwellung</b>													
<b>Kilmartin 2020</b>													
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>a</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>a</sup>	Volumendifferenz betroffene Extremität vs. Gesunde Extremität $\geq 5$ % (wurde als Lymphödem definiert)	Individ. <sup>b</sup>	9 (11)	7	77,8 <sup>c</sup>	9 (11)	7	77,8 <sup>c</sup>	RR: 0,61; 1 <sup>d</sup> ; 1,00 <sup>d</sup>	0,61; 1,64 <sup>d</sup>	1 <sup>d</sup> ; k.A. <sup>e</sup>	
<b>Schmerzen</b>													
<b>Kilmartin 2020</b>													
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>a</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>a</sup>	Schmerz-/ Unwohlsein-Symptome <sup>f</sup>	Individ. <sup>b</sup>	10 (11)	0	0 <sup>c</sup>	9 (11)	2	22,2 <sup>c</sup>	k.A.	k.A.	k.A.	
<b>Stauungsbeschwerden</b>													
<b>Kilmartin 2020</b>													
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>a</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>a</sup>	Flüssigkeitsansammlung <sup>f</sup>	Individ. <sup>b</sup>	10 (11)	5	50 <sup>c</sup>	9 (11)	6	66,7 <sup>c</sup>	RR: 0,35; 0,75 <sup>d</sup>	0,35; 1,62 <sup>d</sup>	0,47 <sup>d</sup> ; k.A. <sup>e</sup>	
<b>Beweglichkeit</b>													
<b>Kilmartin 2020</b>													
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>a</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>a</sup>	Eingeschränkte Mobilität-Symptome	Individ. <sup>b</sup>	10 (11)	4	40 <sup>c</sup>	9 (11)	5	55,6 <sup>c</sup>	RR: 0,28; 0,72 <sup>d</sup>	0,28; 1,88 <sup>d</sup>	0,5 <sup>d</sup> ; k.A. <sup>e</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Therapieende): Laser (Fortsetzung)

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention			Vergleichsintervention			Intervention vs. Vergleich		
				N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen		N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen		Effektmaß	95 %-KI	p-Wert
				n	%		n	%				
Weitere patientenrelevante Endpunkte												
Kilmartin 2020												
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>a</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>a</sup>	Anzahl der berichteten Lymphödem-Symptome(BCLE-SEI) <sup>g</sup>	Individ. <sup>b</sup>	10 (11)	7	70 <sup>c</sup>	9 (11)	7	77,8 <sup>c</sup>	RR: 0,90 <sup>d</sup>	0,53; 1,54 <sup>d</sup>	0,7 <sup>d</sup> ; k.A. <sup>e</sup>
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>a</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>a</sup>	Traurigkeit (BCLE-SEI) <sup>h</sup>	Individ. <sup>b</sup>	10 (11)	2	20 <sup>c</sup>	9 (11)	2	22,2 <sup>c</sup>	RR: 0,90 <sup>d</sup>	0,16; 5,13 <sup>d</sup>	0,91 <sup>d</sup> ;k.A. <sup>e</sup>
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>a</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>a</sup>	Selbstwahrnehmung (BCLE-SEI) <sup>h</sup>	Individ. <sup>b</sup>	10 (11)	1	10 <sup>c</sup>	9 (11)	2	22,2 <sup>c</sup>	RR: 0,45 <sup>d</sup>	0,05; 4,16 <sup>d</sup>	0,48 <sup>d</sup> ;k.A. <sup>e</sup>
Ergänzend betrachtete Endpunkte												
Kilmartin 2020												
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>a</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>a</sup>	Einhaltung der KPE-Therapie	Individ. <sup>b</sup>	11 (11)	10	90,9 <sup>c</sup>	10 (11)	9	90,0 <sup>c</sup>	RR: 1,01 <sup>d</sup>	0,76; 1,33 <sup>d</sup>	0,94 <sup>d</sup> ;k.A. <sup>e</sup>
a: Co-Intervention = MLD + Kompression (Binde) + Sport + Schulung + IPK + Kompression (Kleidung) + Selbstmanagement												
b: Visite 3, nach der letzten Behandlung (insgesamt 8–16 Sitzungen, je nach Person)												
c: Keine Angaben zur Veränderung verglichen mit Baseline.												
d: Eigene Berechnung												
e: Berichtet												
f: Likert-Skala von 1-5, dargestellt werden TN mit Angabe >= 2												
g: Dargestellt werden TN mit mind. 1 von 24 Symptomen												
h: Werte von 1 (trifft zu) bis 5 (trifft nicht zu); dargestellt werden TN mit Angabe >= 2)												
BCLE-SEI: Lymphedema and breast cancer symptom experience index; Individ.: Individuell; k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl TN mit Ereignis; N: Anzahl TN; RR: Relatives Risiko; TN: Studienteilnehmer/ -innen; vs.: versus												

Tabelle 39: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Nachbeobachtung nach Therapie): Laser

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention			Vergleichsintervention			Intervention vs. Vergleich				
				N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen n %	p-Wert <sup>a</sup>	N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen n %	p-Wert <sup>a</sup>	Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert		
Schwellung														
Kilmartin 2020														
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>b</sup>	Volumendifferenz betroffene Extremität vs. Gesunde Extremität >/= 5 % (wurde als Lymphödem definiert)	12 Mo	8 (11)	5	62,5	0,118	5 (11)	5	100	0,614	RR: 0,38; 0,67 <sup>c</sup>	0,17 <sup>c</sup> ; 1,18 <sup>c</sup>	0,17 <sup>c</sup> ; k.A. <sup>d</sup>
Schmerzen														
Kilmartin 2020														
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>b</sup>	Schmerz-/ Unwohlsein-Symptome <sup>e</sup>	12 Mo	9 (11)	0	0	0,063	6 (11)	1	16,7	0,282	RR: 0,01; 0,23 <sup>c</sup>	0,35 <sup>c</sup> ; 4,93 <sup>c</sup>	0,35 <sup>c</sup> ; k.A. <sup>d</sup>
Stauungsbeschwerden														
Kilmartin 2020														
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>b</sup>	Flüssigkeitsansammlung <sup>e</sup>	12 Mo	9 (11)	3	33,3	0,672	6 (11)	3	50,0	0,706	RR: 0,20; 0,67 <sup>c</sup>	0,52 <sup>c</sup> ; 2,26 <sup>c</sup>	0,52 <sup>c</sup> ; k.A. <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Nachbeobachtung nach Therapie): Laser (Fortsetzung)

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention				Vergleichsintervention				Intervention vs. Vergleich				
				N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen		p-Wert <sup>a</sup>	N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen		p-Wert <sup>a</sup>	Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert		
Beweglichkeit																
Kilmartin 2020																
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>b</sup>	Beweglichkeits-Beeinträchtigung <sup>e</sup>	12 Mo	9 (11)	4	44,4	0,017	6 (11)	2	33,3	0,235	RR: 1,33 <sub>c</sub>	0,35; 0,68 <sub>c</sub>	0,68 <sub>c</sub>	0,68 <sub>c</sub>	k.A. <sup>d</sup>
Weitere patientenrelevante Endpunkte																
Kilmartin 2020																
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>b</sup>	Anzahl der berichteten Lymphödem-Symptome <sup>f</sup>	12 Mo	9 (11)	5	55,6	0,012	6 (11)	5	83,3	0,720	RR: 0,67 <sup>c</sup>	0,34; 0,25 <sup>c</sup>	1,32 <sup>c</sup>	0,25 <sup>c</sup>	k.A. <sup>d</sup>
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>b</sup>	Traurigkeit <sup>e</sup>	12 Mo	9 (11)	1	11,1	0,005	6 (11)	1	16,7	0,958	RR: 0,67 <sup>c</sup>	0,05; 0,76 <sup>c</sup>	8,73 <sup>c</sup>	0,76 <sup>c</sup>	k.A. <sup>d</sup>
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>b</sup>	Selbstwahrnehmung <sup>e</sup>	12 Mo	9 (11)	0	0	0,030	6 (11)	1	16,7	1	RR: 0,23 <sup>c</sup>	0,01; 0,35 <sup>c</sup>	4,93 <sup>c</sup>	0,35 <sup>c</sup>	k.A. <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Nachbeobachtung nach Therapie): Laser (Fortsetzung)

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention				Vergleichsintervention				Intervention vs. Vergleich		
				N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen		p-Wert <sup>a</sup>	N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen		p-Wert <sup>a</sup>	Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>b</sup>	Einhaltung der KPE-Therapie <sup>g</sup>	12 Mo	11 (11)	9	81,8	0,932	10 (11)	6	60	0,037	RR: 0,77; 1,36 <sup>c</sup>	0,77; 2,43 <sup>c</sup>	0,29 <sup>c</sup> ; k.A. <sup>d</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>														
<b>Kilmartin 2020</b>														
<b>Gesundheitsbedingte Studienabbrüche</b>														
Laser (Soft) + Co-Intervention <sup>b</sup>	Placebo-Laser + Co-Intervention <sup>b</sup>	Hautbeschwerden am linken seitlichen Rumpf	12 Mo	11 (11)	1	9,09 <sup>c</sup>	k.A.	11 (11)	0	0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
<p>a: Bezieht sich auf den Unterschied von der Baseline zur Nachbeobachtung nach der Therapie</p> <p>b: Co-Intervention = MLD + Kompression (Binde) + Sport + Schulung + IPK + Kompression (Kleidung) + Selbstmanagement</p> <p>c: Eigene Berechnung</p> <p>d: Berichtet</p> <p>e: Ermittelt über BCLE-SEI; Index von 1-5; dargestellt werden TN mit Angabe <math>\geq 2</math></p> <p>f: Dargestellt werden TN mit mind. 1 von 24 Symptomen laut BCLE-SEI</p> <p>g: TN, die bis zum jew. Follow-Up an der Studie teilgenommen haben (keine Drop-Outs)</p> <p>BCLE-SEI: Breast cancer symptom experience index; IPK: Intermittierende pneumatische Kompression; k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MLD:Manuelle Lymphdrainage; n: Anzahl TN mit Ereignis; N: Anzahl TN; RR: Relatives Risiko; TN: Studienteilnehmer/ -innen; vs.: versus</p>														

**A3.3.9 Akupunktur****Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Akupunktur**

Tabelle 40: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Akupunktur

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Alle in der jew. Studie untersuchten Endpunkte <sup>a</sup>						
Bao 2018	Hoch	Nein <sup>b</sup>	Nein <sup>c</sup>	Ja	Ja	Hoch
<p>a: Hier wird das VZP für alle in der jew. Studie erhobenen Endpunkte zusammengefasst (wenn alle Endpunkte hinsichtlich des VZP gleich bewertet wurden)</p> <p>b: Endpunkterheber unverblindet</p> <p>c: &gt; 10 % drop-outs ohne beschriebene Imputationen.</p> <p>ITT: Intention to treat</p>						

**Ergebnisse zu Akupunktur**

Tabelle 41: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): Akupunktur

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Schwellung													
Bao 2018													
Umfangsdifferenz betroffener Arm vs. Gesunder Arm in cm													
Akupunktur	6 Wo	4,74	2,23	40/40	4,29	2,67	36/40	0,45	k.A.	k.A.	-0,38	-0,89;	0,14
Warteliste	6 Wo	4,82	2,32	42/42	4,76	2,68	37/42	0,06	k.A.	k.A.		0,12	
k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Mo: Monate; MW: Mittelwert; n: Analysierte Studienteilnehmer/ -innen; N: Randomisierte Studienteilnehmer/ -innen; SD: Standardabweichung; vs.: versus; Wo: Wochen													

Tabelle 42: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Therapieende): Akupunktur

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention			Vergleichsintervention			Intervention vs. Vergleich		
				N analysiert (random.)	Zahl der Ereignisse pro TN		N analysiert (random.)	Zahl der Ereignisse pro TN		Effektmaß	[95 %-KI]	p-Wert
					n	%		n	%			
Schwellung												
Bao 2018												
Akupunktur	Warteliste	Abnahme der Armumfangsdifferenz >30%	6 Wo	k.A. (40)	6	17	k.A. (42]	4	11	6%	- 10% bis 22%	0,5
Unerwünschte Ereignisse												
Bao 2018												
Akupunktur	Warteliste	Druckstellen	12 Wo	77 <sup>a</sup> (82)	45 <sup>c</sup>	58	37 (42)	0 <sup>b</sup>	0	k.A.	k.A.	k.A.
Akupunktur	Warteliste	Hämatome	12 Wo	77 <sup>a</sup> (82)	2	2,6	37 (42)	0 <sup>b</sup>	0	k.A.	k.A.	k.A.
Akupunktur	Warteliste	Schmerzen	12 Wo	77 <sup>a</sup> (82)	2	2,6	37 (42)	0 <sup>b</sup>	0	k.A.	k.A.	k.A.
Akupunktur	Warteliste	Hautinfektion Grad 2	12 Wo	77 <sup>a</sup> (82)	1	1,3	37 (42)	0 <sup>b</sup>	0	k.A.	k.A.	k.A.
a: Zahl der TN, die vor oder nach cross-over mindestens einmal mit Akupunktur behandelt wurden.												
b: Bei den TN auf der Warteliste gab es keine unerwünschten Ereignisse, während sie auf der Warteliste waren.												
k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl TN mit Ereignis; N: Anzahl TN; TN: Studienteilnehmer/ -innen; vs.: versus; Wo: Wochen												



**A3.3.10 Thermotherapie****Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Thermotherapie**

Tabelle 43: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: Thermotherapie

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Alle in der jew. Studie untersuchten Endpunkte <sup>a</sup>						
Li 2017	Hoch	Unklar <sup>b</sup>	Unklar <sup>c</sup>	Ja	Ja	Hoch
a: Hier wird das VZP für alle in der jew. Studie erhobenen Endpunkte zusammengefasst (wenn alle Endpunkte hinsichtlich des VZP gleich bewertet wurden) b: Keine Angaben c: Angaben zu Drop-outs fehlen, aber vermutlich ITT. ITT: Intention to treat						

**Ergebnisse zu Thermotherapie**

Tabelle 44: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Nachbeobachtung nach Therapie): Thermotherapie

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention			Vergleichsintervention			Intervention vs. Vergleich		
				N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen		N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen		Effekt	95 %-KI	p-Wert
				n		%	n		%			
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>												
<b>Li 2017</b>												
Thermotherapie	Kompression (Binde)	Leberultraschall auf vergrößerte LK/ LK-Schwellung	1 Jahr	32 (32)	0	0	31 (31)	0	0	k.A.	k.A.	>0,05
Thermotherapie	Kompression (Binde)	Milzultraschall auf vergrößerte LK/ LK-Schwellung	1 Jahr	32 (32)	0	0	31 (31)	0	0	k.A.	k.A.	>0,05
Thermotherapie	Kompression (Binde)	Nierenultraschall auf vergrößerte LK/ LK-Schwellung	1 Jahr	32 (32)	0	0	31 (31)	0	0	k.A.	k.A.	>0,05
Thermotherapie	Kompression (Binde)	Brustultraschall auf vergrößerte LK/ LK-Schwellung	1 Jahr	32 (32)	0	0	31 (31)	0	0	k.A.	k.A.	>0,05
Thermotherapie	Kompression (Binde)	Axillärer Ultraschall auf vergrößerte LK/ LK-Schwellung	1 Jahr	32 (32)	0	0	31 (31)	0	0	k.A.	k.A.	>0,05
Thermotherapie	Kompression (Binde)	Supraclaviculärer Ultraschall auf vergrößerte LK/ LK-Schwellung	1 Jahr	32 (32)	0	0	31 (31)	0	0	k.A.	k.A.	>0,05
Thermotherapie	Kompression (Binde)	Subclavia Ultraschall auf vergrößerte LK/ LK-Schwellung	1 Jahr	32 (32)	0	0	31 (31)	0	0	k.A.	k.A.	>0,05
Thermotherapie	Kompression (Binde)	Verbrühung	1 Jahr	32 (32)	0	0	31 (31)	0	0	k.A.	k.A.	>0,05

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Ergebnisse – Dichotome Endpunkte (Nachbeobachtung nach Therapie): Thermotheapie(Fortsetzung)

Prüfintervention	Vergleichsintervention	Outcome	Zeitpunkt	Prüfintervention			Vergleichsintervention			Intervention vs. Vergleich		
				N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen n	%	N analysiert (random.)	TN mit Ereignissen n	%	Effekt	95 %-KI	p-Wert
Thermotheapie	Kompression (Binde)	Lokale Infektion	1 Jahr	32 (32)	0	0	31 (31)	0	0	k.A.	k.A.	>0,05
Thermotheapie	Kompression (Binde)	Pyrexie	1 Jahr	32 (32)	0	0	31 (31)	0	0	k.A.	k.A.	>0,05
Thermotheapie	Kompression (Binde)	Beschwerden	1 Jahr	32 (32)	0	0	31 (31)	0	0	k.A.	k.A.	>0,05
Thermotheapie	Kompression (Binde)	Schmerz	1 Jahr	32 (32)	0	0	31 (31)	0	0	k.A.	k.A.	>0,05
k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LK: Lymphknoten; n: Anzahl TN mit Ereignis; N: Anzahl TN; TN: Studienteilnehmer/-innen; vs.: versus												

**A3.3.11 PRP (Plättchenreiches Plasma)****Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu PRP (Plättchenreiches Plasma)**

Tabelle 45: Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials: PRP (Plättchenreiches Plasma)

Studie	Endpunkübergreifendes Verzerrungspotenzial	Verblindung Endpunkt-erheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial
Alle in der jew. Studie untersuchten Endpunkte <sup>a</sup>						
Akgul 2020	Hoch	Ja	Ja <sup>b</sup>	Ja	Ja	Hoch
a: Hier wird das VZP für alle in der jew. Studie erhobenen Endpunkte zusammengefasst (wenn alle Endpunkte hinsichtlich des VZP gleich bewertet wurden) b: Drop-Out von $\leq 10$ % der TN ITT: Intention to treat; TN: Studienteilnehmer/-innen						

**Ergebnisse zu PRP (Plättchenreiches Plasma)**

Tabelle 46: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): PRP (Plättchenreiches Plasma)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Schwellung													
Akgul 2020													
Umfangsdifferenz der unteren Extremität in ml <sup>a</sup>													
PRP + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	8503,74	3401,9	15/17	7688,51	2912,8	15/17	815,23	1385,92	<0,001	851,18 <sup>c</sup>	-	0,4471
Kein PRP, nur Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	7977,29	3947,85	15/16	6837,33	3128,99	15/16	1139,96	967,57	<0,001		1409,81; <sup>c</sup> 3112,17 <sup>c</sup>	0,678 <sup>d,e</sup>
Spannungen													
Akgul 2020													
Spannungsgefühl (NRS) <sup>f</sup>													
PRP + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	5,93	1,58	15/17	1,8	0,86	15/17	4,13	1,68	<0,001	-0,47 <sup>c</sup>	-1,40;	0,3085
Kein PRP, nur Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	6,4	1,84	15/16	2,27	1,53	15/16	4,13	1,45	<0,001		0,46 <sup>c</sup>	<sup>c</sup> 0,257 <sup>d,e</sup>
QoL													
Akgul 2020													
LYMQOL-Score <sup>g</sup>													
PRP + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	98,5	20,12	15/17	65	11,31	15/17	33,5	9,19	0,022	5,75 <sup>c</sup>	-16,64;	0,6030
Kein PRP, nur Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	121,5	77,02	15/16	59,25	40,8	15/16	62,25	58	0,012		28,14 <sup>c</sup>	<sup>c</sup> 0,446 <sup>d,e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Ergebnisse – Stetige Endpunkte (Therapieende): PRP (Plättchenreiches Plasma) (Fortsetzung)

Studie	Zeitpunkt	Werte Studienbeginn			Werte Studienende			Änderung verglichen zu Studienbeginn			Intervention vs. Vergleich		
		MW	SD	n / N	MW	SD	n / N	MW	SD	p-Wert	Differenz	[95 %-KI]	p-Wert
Weitere patientenrelevante Endpunkte													
Akgul 2020													
6 Minuten Gehstest (Gehdistanz in Metern)													
PRP + Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	490,64	59,72	15/17	531,27	61,88	15/17	40,63	2,16	<0,001	28,97 <sup>c</sup>	-15,50; 73,44 <sup>c</sup>	0,1928 <sup>c</sup>
Kein PRP, nur Co-Intervention <sup>b</sup>	12 Wo	481,9	58,43	15/16	502,3	56,92	15/16	20,4	1,41	0,109			k.A. <sup>d</sup>
a: Berechnet mit der Frustum-Formel basierend auf Umfangsmessungen alle 10 cm von der Spitze der 2. Zehe bis zum Oberschenkel b: Co-Intervention = MLD + Kompression + Sport + Hautpflege c: Eigene Berechnung d: Berichteter Wert e: P-Werte beziehen sich auf den Vergleich aller 3 G miteinander. f: Skala von 1-10, 0 = keine, 10 = schlimmste vorstellbare Beschwerden g: Fragebogen mit 28 Elementen in 4 Domänen. Jedes Element konnte mit “Not at all = 1”, “A little = 2”, “Quite a bit = 3”und “A lot = 4" bewertet werden. k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LYMQOL: Lymphedema Quality of Life Questionnaire (lymphödembezogene Lebensqualität); MW: Mittelwert; n: Analyisierte Studienteilnehmer/ -innen; N: Randomisierte Studienteilnehmer/ -innen; NRS: Numeric Rating Scale (numerische Bewertungsskala); PRP: Plättchenreiches Plasma; QoL: Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); SD: Standardabweichung; vs.: versus; Wo: Wochen													

### A3.3.12 Metaanalysen

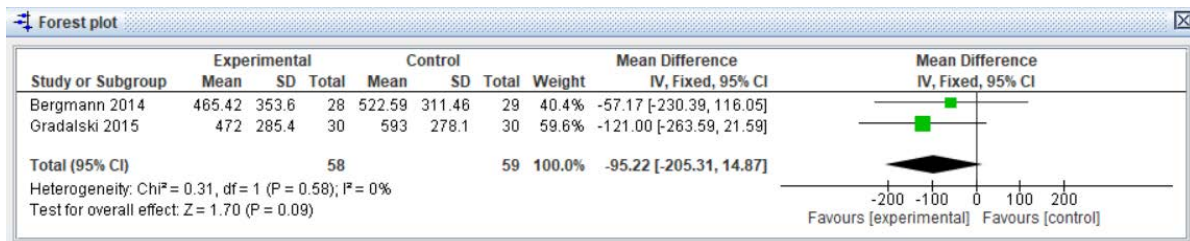


Abbildung 2: Metaanalyse Volumendifferenz zwischen betroffenem und gesundem Arm in ml für MLD vs. keine MLD, Fixed-Effect-Modell

### A3.3.13 Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur 2 Studien gepoolt wurden.

### A3.3.14 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen auf Studienebene konnten nicht durchgeführt werden, da nur 2 Studien gepoolt wurden.

## **A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung**

### **A4.1 Bestimmung der Interventionskosten**

Die Kosten verschiedener Behandlungsabläufe der nicht medikamentösen Behandlung des Lymphödems sind wesentlich getrieben vom mittelfristigen Behandlungskontext und Krankheitsverlauf. Die folgende Illustration typischer Kosten möglicher Behandlungsabläufe erfolgt rein deskriptiv. Die hier angegebenen Kosten beziehen sich immer auf die Erstattungen aus Sicht der Leistungserbringer. Grundsätzlich sind alle Kosten erstattungsfähig, allerdings gibt es bei Heil-, Hilfs-, Arznei- und Verbandsmitteln im ambulanten Bereich diverse Zuzahlungsregelungen in Bezug auf die Gesamthöhe (meist 10 % der Kosten) und der ärztlichen Verordnung (oftmals 10 Euro je Verordnung), die wiederum diversen Deckelungen unterliegen (bspw. maximal 10 Euro je Verordnung). Zudem besteht für chronisch Kranke die Möglichkeit, sich von Zuzahlungen befreien zu lassen. Die Behandlungsabläufe sind der relevanten Leitlinie "Diagnostik und Therapie der Lymphödeme" entnommen [50]. Die Kosten entnehmen sich den jeweils relevanten Preislisten. Der angenommene Fall ist ein einseitiges Lymphödem der oberen Extremität, wie es z. B. als sekundäres Lymphödem nach einer Brustkrebsbehandlung auftreten kann.

#### **A4.1.1 Komplexe physikalische Entstauungstherapie**

##### **Entstauungsphase**

In der initialen Entstauungsphase wird das aufgetretene Lymphödem durch intensive spezialisierte physiotherapeutische Behandlung so weit wie möglich zurückgebildet. Die Behandlung erfolgt ambulant oder stationär. Die Kosten für den angenommenen Fall einer ambulanten Entstauung mit 7x manueller Lymphdrainage / Woche über vier Wochen, jeweils mit anschließender Bandagierung (da noch kein stabiler Zustand besteht, der die Anpassung eines maßgeschneiderten Kompressionsstrumpfs erlauben würde), finden sich in Tabelle 47. Die Leitlinie empfiehlt in dieser Phase bereits die Planung und den Beginn einer entstauenden Bewegungs- und Atemtherapie.



Tabelle 47: Kosten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie in der Entstauungsphase

Patientinnen oder Patienten mit Lymphödem					
Bezeichnung der Patientengruppe					
Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Kosten pro Anwendung in €	Anzahl der Anwendungen pro Jahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungs-fähigkeit
<b>KPE (Entstauungsphase)</b>					
Manuelle Lymphdrainage	X0201 MLD-45 - Manuelle Lymphdrainage 45 Min. (Großbehandlung)	38,42	28 <sup>a</sup> (7x pro Woche für 4 Wochen)	[96]	ja
Kompressionsbandagierung	X0204 Kompressionsbandagierung einer Extremität	16,32	28 <sup>a</sup> (7x pro Woche für 4 Wochen)	[96]	ja
a: Im angenommenen Fall einer einzelnen Entstauungstherapie im gegebenen Jahr, bei Scheitern der Erhaltung der Ödemreduktion kann ggfs. eine Wiederholung der Entstauungsphase nötig sein KPE: Komplexe physikalische Entstauungstherapie; Min.: Minuten; MLD: Manuelle Lymphdrainage					

Die Kosten (im engsten Sinne) für diese einmonatige Behandlung belaufen sich also auf 1.532,72 €.

Nach Abschluss der Entstauungsphase muss die erreichte Ödemreduzierung durch kontinuierliche manuelle Lymphdrainage, wenn auch in reduzierter Frequenz gegenüber der Entstauungsphase, sowie das Tragen von maßgeschneiderten Kompressionsstrümpfen erhalten werden.

### Erhaltungsphase

Das angenommene Szenario für die Erhaltungsphase ist 3x manuelle Lymphdrainage / Woche und zur Stabilisierung 2 Paar (eine Wechselversorgung ist aus hygienischen Gründen notwendig) maßgeschneiderte Kompressionsstrümpfe (Flachstrick). Die Strümpfe müssen alle 6 Monate ersetzt werden, da das Gewebe durch das häufige Waschen schnell die nötige Zugkraft verliert. Als zusätzliche stabilisierende Behandlung ist eine intermittierende pneumatische Kompression möglich, weshalb die Kosten hier mit aufgeführt werden. Die Kosten und Quellen finden sich in Tabelle 48.

Tabelle 48: Kosten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie in der Erhaltungsphase

Patientinnen oder Patienten mit Lymphödem					
Bezeichnung der Patientengruppe					
Bezeichnung der Intervention	Bezeichnung und Kennzeichnung im relevanten Vergütungskatalog	Kosten pro Anwendung in €	Anzahl der Anwendungen pro Jahr	Begründung (Quelle) Bezugsjahr	Erstattungsfähigkeit
<b>KPE (Erhaltungsphase)</b>					
Manuelle Lymphdrainage	X0201 MLD-45 - Manuelle Lymphdrainage 45 Min. (Großbehandlung)	38,42	144 (3x pro Woche für 48 Wochen)	[96]	ja
Kompressionsarmstrümpfe	17.10.04.1 Armstrümpfe KKL II, nach Maß, flachgestrickt	156,51 pro Paar	Wechsellagerung (2x 2 Paar Strümpfe pro Jahr) <sup>a</sup>	[97]	ja
<b>Optional</b>					
Intermittierende pneumatische Kompression <sup>b</sup>	Apparate zur Kompressionstherapie 17.99.01.1 Mehrstufengeräte mit 3 bzw. 6 Druckstufen	145,00 (Gerätemiete pro Monat)	ca. 11 Monate	[98]	ja
a Es wird eine Haltbarkeit der Strümpfe von 6 Monaten angenommen b In den Leitlinien und im GKV-Spitzenverband-Hilfsmittelkatalog als mögliche zusätzliche Behandlung aufgeführt (keine standalone-Therapie), daher auch hier mit berücksichtigt. KKL: Kompressionsklasse; KPE: Komplexe physikalische Entstauungstherapie; Min.: Minuten; MLD: Manuelle Lymphdrainage					

Die laufenden Gesamtkosten der Erhaltungsphase im Anschluss an die Entstauungsphase fallen i.d.R. im ambulanten Bereich an und können auf 7753,52 € pro Jahr geschätzt werden, wenn für die Erhaltungsphase zusätzlich ein Apparat zur intermittierenden pneumatischen Kompression gestellt wird (sonst 6158,52 €). Die intermittierende pneumatische Kompression wird ausführlicher in Abschnitt A4.1.2 behandelt.

Die Behandlungsdauer ist grundsätzlich lebenslang, die Symptomschwere und nötige Behandlungsintensität können (vgl. Tabelle 35, Abschnitt A4.1.2) durch chirurgische Behandlung verringert werden. Nicht eingeschlossen sind die Kosten von Hautpflegeprodukten, der entstauungsfördernden Sport- und Bewegungstherapie sowie die Kosten von Aufklärung und Schulung zur individuellen Selbsttherapie. Diese Punkte werden zwar in der Leitlinie erwähnt, die Kosten können jedoch nicht dargestellt werden, da die Inanspruchnahme der Leistungen patientenindividuell sehr unterschiedlich ist.

Wiederverschlechterungen des Ödems sind möglich. Sie entstehen z. B. durch noncompliance bei der Erhaltungstherapie, aber auch durch Infektionen nach Hautverletzungen. Nach einer erneuten Ödemprogression ist jeweils eine erneute Entstauungsphase erforderlich, um den zu erhaltenden Zustand wiederherzustellen.

In Tabelle 49 werden die Kosten der KPE in der Entstauungsphase und der Erhaltungsphase pro Patientin bzw. Patient und Jahr dargestellt. Es wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten eine chronische Erkrankung vorliegt, weswegen sich diese von Zuzahlungen befreien lassen können.

Tabelle 49: Interventionskosten der komplexen physikalischen Entstauungstherapie pro Patientin bzw. Patient und Jahr

Bezeichnung der Intervention	Kostenparameter	Kosten pro Patientin bzw. Patient und Jahr in €
KPE (Entstauungsphase)	<b>Erstattungsfähige Kosten</b>	
	MLD	1075,76
	Kompressionsbandagierung	456,96
	<b>Summe erstattungsfähige Kosten</b>	1.532,72
	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	0
	<b>Summe gesamt</b>	1.532,72
KPE (Erhaltungsphase ohne optionale IPK)	<b>Erstattungsfähige Kosten</b>	
	MLD	5532,48
	Kompressionsarmstrümpfe	626,04
	<b>Summe erstattungsfähige Kosten</b>	6158,52
	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	0
	<b>Summe gesamt</b>	6158,52
KPE (Erhaltungsphase mit optionaler IPK)	<b>Erstattungsfähige Kosten</b>	
	MLD	5532,48
	Kompressionsarmstrümpfe	626,04
	IPK	1595
	<b>Summe erstattungsfähige Kosten</b>	7753,52
	<b>Nicht erstattungsfähige Kosten</b>	0
<b>Summe gesamt</b>		7753,52
IPK: Intermittierende pneumatische Kompression; KPE: Komplexe physikalische Entstauungstherapie; MLD: Manuelle Lymphdrainage		

Die Gesamtkosten pro Patientin / Patient und Jahr für die KPE (einmonatige Entstauungsphase mit einer anschließenden Erhaltungsphase über ca. 11 Monate) belaufen sich auf 7691,24 € bzw. auf 9286,24 €, wenn zusätzlich ein Gerät für die IPK angemietet wird. Nicht eingeschlossen sind die Kosten für die weiteren Komponenten der KPE (entstauungsfördernder Sport / Bewegungstherapie, Hautpflegeprodukte, Aufklärung und Schulung zur individuellen Selbsttherapie), da die Inanspruchnahme der Leistungen patientenindividuell sehr unterschiedlich ist.

#### A4.1.2 Weitere Behandlungen

##### Intermittierende pneumatische Kompression

Die intermittierende pneumatische Kompression wird in den Leitlinien als eine mögliche adjuvante Therapieform zur beschriebenen Standardtherapie (Komplexe physikalische

Entstauungstherapie) genannt. Es handelt sich um eine maschinelle Kompression durch sich wiederholt aufblasende und erschlaffende Manschetten. Im Hilfsmittelkatalog des GKV-Spitzenverbandes ist als Indikation genannt „zur Behandlung von Lymphödemen wenn die Erhaltungstherapie KPE Phase II nicht ausreicht“ [99], also als ergänzende Maßnahme. Sie „ersetzt weder die manuelle Lymphdrainage noch die Kompressionstherapie mit Bandagierungen oder Strümpfen, sondern kommt ergänzend zum Einsatz“ [100]. Die Anwendungsdauer variiert zwischen 30 und 60 min. 1- bis zu 3-mal täglich [100].

Die Behandlung findet in der Regel bei der Patientin oder dem Patienten zuhause statt. Der Apparat kann als Hilfsmittel gemietet oder gekauft werden. Der Erstattungsbetrag variiert, da kein Festbetrag für das Hilfsmittel festgelegt ist. Laut einer Vereinbarung einer Krankenkasse [98] beläuft sich die Miete auf 145 € je Monat, also 1595 € für ca. 11 Monate, die zu den sonstigen Kosten der Erhaltungstherapie hinzukommen (siehe Abschnitt A4.1.1 und Tabelle 48).

Es sind keine Daten verfügbar, in welchem Ausmaß und zahlenmäßigen Verhältnis möglicherweise andere Maßnahmen durch intermittierende pneumatische Kompressionssitzungen ersetzt werden könnten und welche Folgen dies für die Wahrscheinlichkeit der erfolgreichen Erhaltung des ödemreduzierten Zustandes hat. Eine Evaluation des gesundsökonomischen Nutzens dieser Therapie ist daher hier nicht möglich.

### **Chirurgischer Lymphknotentransfer**

Eine operative Therapie sollte laut Leitlinien in Betracht gezogen werden, wenn eine Person trotz leitliniengerechter konservativer Therapie und Therapieadhärenz einen Leidensdruck oder eine Zunahme von sekundären Gewebeveränderungen aufweist. Die kontinuierliche konservative Therapie ist im Beispielfall des sekundären Lymphödems nach Brustkrebstherapie grundsätzlich dauerhaft nötig. Sie stellt eine hohe zeitliche Beanspruchung und damit Quelle von indirekten Kosten dar. Die chirurgische Therapie – neben möglicherweise der Lasertherapie – ist die einzige Therapieoption, die versucht, den gestörten Lymphabfluss dauerhaft wiederherzustellen und damit die Notwendigkeit einer dauernden, belastenden Entstauungstherapie zumindest zu reduzieren.

Abgerechnet wird die Maßnahme über die DRG J22Z (Annahmen: Hauptdiagnose I97.21, OPS 5-858.41, Verweildauer 5 Tage). Die Erstattung beträgt 3128,71 €.

Wie bei der intermittierenden pneumatischen Kompression ist für den chirurgischen Lymphknotentransfer wieder die Datenlage nicht ausreichend, um die durch die Eingriffe erzielten Einsparungen mit den Kosten der Eingriffe zu vergleichen.

Konkret wären hier zu nennen Einsparungen direkter Kosten für nicht mehr nötige Maßnahmen der Standardtherapie (z. B. reduzierte Lymphdrainagefrequenz), Einsparungen

von Folgekosten wie z. B. verhinderte Infektionen, und Einsparungen indirekter Kosten durch verbesserte Arbeitsfähigkeit der Patientinnen und Patienten sowie die Zeitersparnis für die Patientinnen und Patienten durch seltenere oder sogar gar nicht mehr nötige Therapien. All diese Effekte ließen sich mit den vorliegenden Daten nicht quantifizieren.

## **A4.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen**

### **A4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung**

#### **A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen**

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der fokussierten Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.1.2. Die letzte Suche fand am 27.02.2020 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.2.3.

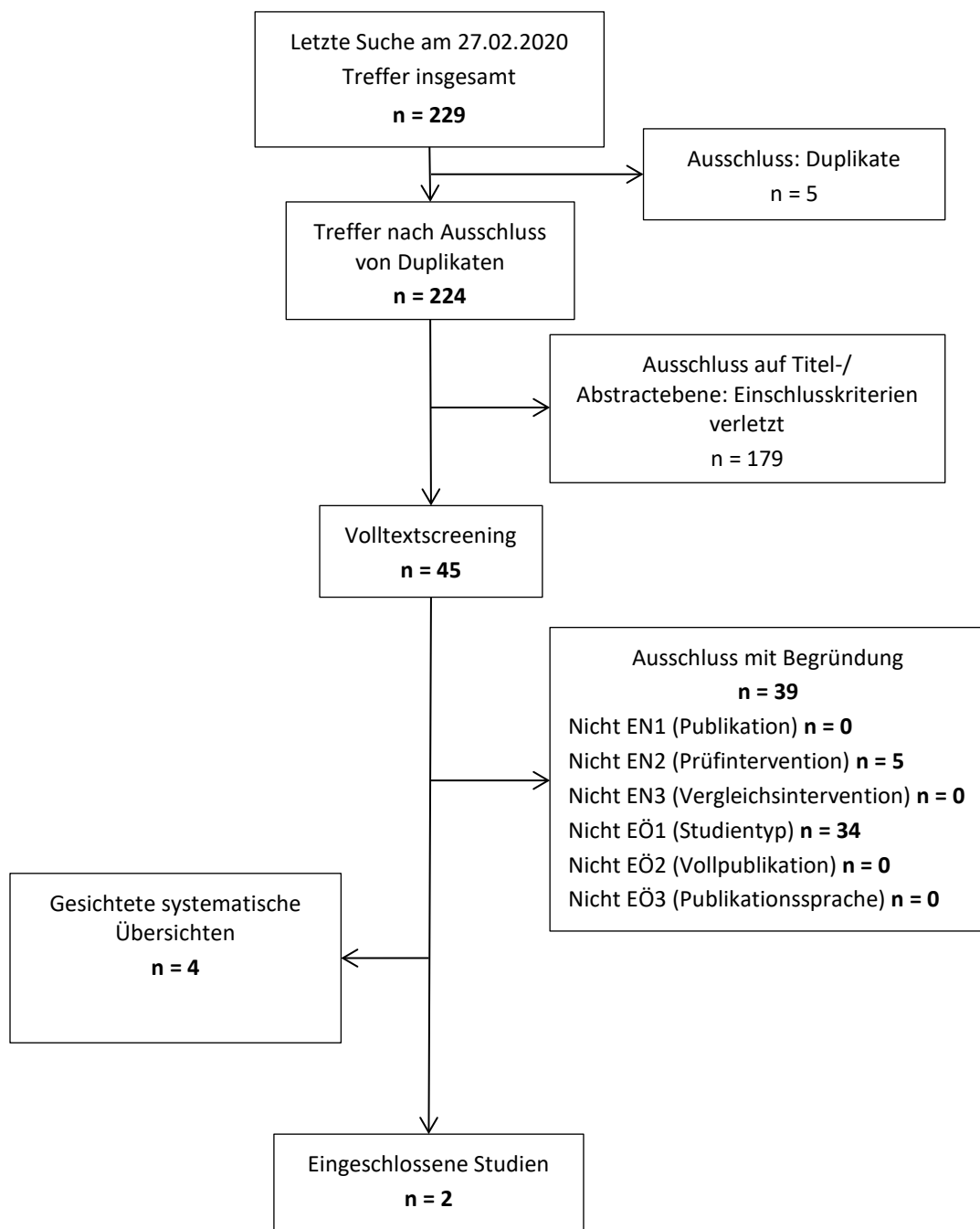


Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

#### A4.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

**Anwendung weiterer Suchtechniken**

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

**Autorenanfragen**

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

**A4.2.1.3 Resultierender Studienpool**

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt zwei relevante Studien identifiziert werden (siehe Tabelle 50).

Tabelle 50: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
Dionyssiou, D. et al	[42]
Melgaard, D. et al	[35]



#### A4.2.2 Charakteristika und Ergebnisse der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

In Tabelle 51 werden Studiencharakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien dargestellt.

Tabelle 51: Studiencharakteristika und Ergebnisse Gesundheitsökonomische Studien

Studieninformation und ökonomische Endpunkte										
Autoren	Jahr	Land	N	Betroffene Körperteile	Vorerkrankung	Intervention	Vergleich	Mittlere Gesamtkosten Prüflinterventionsgruppe	Mittlere Gesamtkosten Vergleichsinterventionsgruppe	Zeithorizont
Dionyssiou, D. et al [42]	2016	Griechenland	36	Arm	Brustkrebs	Vaskularisierter Lymphknoten-transfer mit postoperativen Co-Interventionen für 6 Monate <sup>a</sup>	Kein vaskularisierter Lymphknoten transfer, aber Co-Interventionen über den gesamten Lebenszyklus (34,9 Jahre) <sup>a,b</sup>	6.944 <sup>c</sup> €	28.115 <sup>c</sup> €	sowohl für 6 Monate als auch für gesamten Lebenszyklus
Melgaard, D. et al [35]	2016	Dänemark	10	Arm	Brustkrebs	Kompression (Binde) + Co-Interventionen (5 Tage die Woche für 4 Wochen) <sup>d</sup>	Kinesiotape + Co-Interventionen (2 Mal die Woche für 4 Wochen) <sup>d</sup>	1.122 <sup>c</sup> €	458 <sup>c</sup> €	4 Wochen
<p>a: Manuelle Lymphdrainage + Kompression</p> <p>b: Für die Untersuchung des klinischen Nutzens wurden auch im Vergleichsarm die Co-Interventionen nur für 6 Monate durchgeführt</p> <p>c: Inflationsangepasst auf das Jahr 2020 mittels HVPI</p> <p>d: Kompression (Kleidung) + MLD + Sport + Hautpflege</p> <p>HVPI: Harmonisierter Verbraucherpreisindex</p>										

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien werden in Tabelle 51 dargestellt. Für die gesundheitsökonomische Evaluation konnten nur zwei Kosten-Kosten-Studien identifiziert werden.

Dionyssiou et al. [42] berichten für 36 Brustkrebspatientinnen in Griechenland die Kosten des Lymphknotentransfers mit postoperativer MLD und Kompression für 6 Monate (6.944 €) und vergleichen diese Kosten mit den Kosten der MLD und Kompression über den gesamten Lebenszyklus (34,9 Jahre, 28.115 €). Für eine Äquivalenz dieser Behandlungsalternativen wird in der Studie kein Nachweis erbracht, weswegen die Kosten für unterschiedliche Zeithorizonte (6 Monate vs. den gesamten Lebenszyklus) als nicht vergleichbar anzusehen sind.

Melgaard et al. [35] berichten für 10 Brustkrebspatientinnen in Dänemark über die Behandlungsalternativen Kompression mit Bandage + Co-Interventionen (5 Tage die Woche für 4 Wochen, 1.122 €) und Kinesiotape + Co-Interventionen (2 Mal die Woche für 4 Wochen, 458 €). In beiden Studiengruppen bestanden die Co-Interventionen aus Kompression (Kleidung), MLD, Sport und Hautpflege. Auch hier wird für eine Äquivalenz der Behandlungsalternativen in der Studie kein ausreichender Nachweis erbracht. Beide Studien beinhalten Material- und Personalkosten aus Perspektive des jeweiligen Gesundheitssystems. Die hier dargestellten Kostenwerte wurden mittels des Harmonisierten Verbraucherpreisindex (HVPI) des Statistischen Bundesamts auf das Jahr 2020 inflationiert. Beide Studien kamen als Investigator Initiated Trials ohne externe Finanzierung aus.

## **A5 Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

### **A5.1 Ethische Aspekte**

#### **A5.1.1 Recherche zu ethischen Aspekten der zu bewertenden Technologie**

Die bibliographischen Angaben zu den in ethischer Hinsicht relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.1.

Ethische Aspekte in Bezug auf die Anwendung therapeutischer Verfahren wie der hier untersuchten nicht-medikamentösen Verfahren zur Behandlung des Lymphödems umfassen unter anderem Fragen nach dem medizinischen Risiko-Nutzen-Profil, Belastungen und Vorteilen einer Behandlung aus Patientensicht, wie z. B. Durchführbarkeit im Alltag, Auswirkungen auf die Selbstbestimmungsfähigkeit von Patientinnen und Patienten und Fragen der Benachteiligung oder Bevorzugung bestimmter Patientengruppen, der gerechten Zugangsmöglichkeiten zur Therapie und der Kosten der Therapie für die Versichertengemeinschaft.

Insofern lassen sich viele der Fragestellungen und Untersuchungen des HTA-Berichts, wie zum Beispiel die Kernfrage nach der Wirksamkeit der nicht-medikamentösen Therapien, auch als ethische Fragen verstehen. Der Fokus in diesem explizit „Ethische Aspekte“ betitelten Bereich soll auf solchen Themen liegen, die in der Literatur explizit als „ethische“ Aspekte der Lymphödemtherapie benannt und behandelt worden sind oder die auf Problemstellungen eingehen, die in den anderen Bereichen dieses Berichts nur schwer angemessen zu integrieren sind.

Um ethische Aspekte nicht-medikamentöser Therapien des Lymphödems zu identifizieren, wurde zunächst eine orientierende Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und ETHMED und mit Hilfe von Google Scholar und Google durchgeführt.

Gesucht wurde in der Datenbank MEDLINE mit Hilfe folgender Suchbegriffe:

("lymphodema"[All Fields]) AND ("ethic"[All Fields]), ("lymphedema"[All Fields]) AND ("ethic"[All Fields]), ("lymphoedema"[All Fields]) AND ("ethic"[All Fields]), ("elephantiasis"[All Fields]) AND ("ethic"[All Fields]), ("lymphedema"[All Fields]) AND ("stigma"[All Fields]), ("lymphoedema"[All Fields]) AND ("stigma"[All Fields]), ("lymphoedema cases"[All Fields]), ("elephantiasis case"[All Fields])

In der deutschsprachigen Datenbank ETHMED wurde nach „Lymphödem Ethik“ und „Lymphödem Stigma“ gesucht. In Google Scholar wurde nach „lymphoedema ethic“, „lymphedema ethic“, „Lymphödem Ethik“, lymphoedema stigma“, „lymphedema stigma“, „Lymphödem Stigma“, „lymphoedema psychosocial“, „lymphedema psychosocial“ und

„Lymphödem psychosozial“ gesucht. Eine ergänzende freie Google-Recherche wurde mit den Suchbegriffen „Lymphödem Patientenorganisation“ und „Lymphödem Ethik“ durchgeführt.

Einschlusskriterien waren: Publikationsdatum Jahr 2000 oder jünger, betrachtete Patientengruppen schließen Personen mit Lymphödem nach Brustkrebs ein, geographischer Fokus der Studie Europa oder USA. Die so identifizierten etwa 60 Treffer wurden auf relevante ethische Aspekte und Themen im oben beschriebenen Sinn durchgesehen. Die sich daraus ergebende Liste relevanter Publikationen findet sich in Abschnitt A9.3.1. Es wurden vier Publikationen eingeschlossen. Die anhand dieser Literatur gewonnenen Informationen wurden mit Hilfe des Hofmannschen Fragenkatalogs systematisiert [21].

#### **A5.1.2 Identifizierte ethische Aspekte**

In Tabelle 52 sind die identifizierten ethischen Aspekte dargestellt. Es erfolgt dabei eine Zuordnung zu den übergeordneten Fragestellungen nach Hofmann [21] (Tabelle 53).

Tabelle 52: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten

Identifizierter Aspekt	Zuordnung zu den übergeordneten Fragestellungen nach Hofmann [21]	Zugeordnete Quellenangabe mit Erläuterung
<p>Lymphödeme in fortgeschrittenem Stadium sind eine chronische Erkrankung, die die Beweglichkeit verschlechtert, das Aussehen negativ verändert, den Alltag beeinträchtigt, zu Angststörungen und Depressivität führen und als Stigma wahrgenommen werden kann. Eine gute Behandlung dieser Krankheit ist deshalb ethisch, im Hinblick auf das Wohlergehen von Betroffenen, wichtig. Den hier untersuchten nicht-medikamentösen Verfahren kommt deshalb große Bedeutung zu.</p> <p>Angesichts des Spektrums von Beeinträchtigungen des Wohlergehens (körperlich, psychisch, sozial) sollte die Beurteilung des Therapieerfolgs nicht nur auf die körperliche Symptomatik und nicht nur auf quantitative QoL-Parameter ausgerichtet sein.</p>	Frage 1 (Schwere der Erkrankung)	<p>Fu und Kang 2013 verweisen auf den „tremendous negative psychosocial impact, which quantitative studies failed to capture“ hin [52]. Sie heben damit die negativen körperlichen, aber vor allem auch psychischen und sozialen Folgen von Lymphödemem hervor. Auch in den Protokollen der Gespräche mit Betroffenen kommt zur Sprache, dass die Erkrankung zu erheblichen Schmerzen und Mobilitätseinschränkungen führt, ein Beruf nicht mehr in Vollzeit ausgeübt werden kann, die Bewältigung des Alltags erschwert ist und es zu Situationen kommt, die als peinlich wahrgenommen werden.</p>
<p>Angesichts der zurückhaltenden Praxis der Kostenträger bei der Genehmigung von stationären Reha-Aufenthalten werden möglicherweise nicht alle Betroffenen angemessen versorgt, wenn die Phase ihrer Erkrankung und Behandlung eine stationäre Therapie erfordert. Dies betrifft vermutlich besonders Patientinnen und Patienten, denen Ressourcen fehlen, um gegen Ablehnungsbescheide Widerspruch einzulegen.</p> <p>Eine ältere Studie aus Großbritannien aus dem Jahr 2003 weist darüber hinaus darauf hin, dass Betroffene, deren Lymphödem auf eine Krebserkrankung und -behandlung zurückgeht, besser versorgt werden als Patientinnen und Patienten, deren Lymphödem andere Ursachen hat. Nach Einschätzung des wissenschaftlichen Beraters des Berichts lässt sich der Befund auf die Situation in Deutschland übertragen. Dies muss als ethisch ungerechtfertigte Benachteiligung bestimmter Gruppen von Betroffenen gewertet werden.</p>	Frage 2 (Welche Patientengruppen profitieren von der Behandlung?)	<p>Der „Verein zur Förderung der Lymphoedemtherapie“ schildert auf seiner Internetseite anhand einzelner Fälle, wie Betroffenen die stationäre Reha nicht genehmigt wurde. Ein großes Thema der Internetpräsenz ist die Frage, wie Betroffene Ablehnungsbescheiden erfolgreich widersprechen können [54]. Auch die Protokolle der Gespräche mit Betroffenen schildern entsprechende Erfahrungen.</p> <p>Moffatt et al. schreiben in ihrer Studie von 2003 zu Lymphödem-Patientinnen und -Patienten aus dem Großraum London: „Lymphoedema arising for reasons other than cancer treatment is much more prevalent than generally perceived, yet resources for treatment are mainly cancer-based, leading to</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 52: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten (Fortsetzung)

Identifizierter Aspekt	Zuordnung zu den übergeordneten Fragestellungen nach Hofmann [21]	Zugeordnete Quellenangabe mit Erläuterung
		inequalities of care“ [53]
Lymphödeme verändern das Aussehen und die Körpermaße auf eine Weise, die nicht nur körperliche Probleme bereitet, sondern auch dazu führt, dass sich Betroffene in der Öffentlichkeit unwohl fühlen, dass sie vermeiden, sich in der Öffentlichkeit zu zeigen und dass sie schwer passende Kleidung finden. Betroffene vermuten, dass andere Menschen ablehnend auf ihr Aussehen reagieren und ziehen sich deshalb zurück. Dies lässt sich als eine Art der Selbststigmatisierung beschreiben: Betroffene denken, dass man auf sie ablehnend reagieren müsse oder werde, und ziehen sich deshalb aus sozialen Situationen zurück. Dies kann für die Betroffenen zu weiteren Gesundheitsproblemen, wie Depressivität, führen.	Frage 6 (Steht die Behandlung in einem Spannungsverhältnis zu etablierten sozialen oder kulturellen Werten?)	Rhoten et al. schildern in ihrer Studie aus den USA, welche mit Stigmatisierungen verbundenen Schwierigkeiten Betroffene im Alltag haben. Sie heben hervor, dass der beobachtete Rückzug aus sozialen Situationen wiederum auch gesundheitliche Folgen haben kann: „Participants reported withdrawing from social situations, which potentially diminishes the important coping resource of social support. Avoidant coping has been associated with less effective immune functioning, depression, less adherence to prescribed regimens, disease progression, and poor adjustment“ [55]
Die physikalischen Therapieverfahren müssen regelmäßig und lebenslang angewendet werden. Sie gehen mit Belastungen im Alltag und psychosozialen Belastungen einher. Vor diesem Hintergrund könnten operative Verfahren, bei denen solche Belastungen möglicherweise eine geringere Rolle spielen, eine aus Patientensicht attraktive Alternative darstellen. Das könnte auch dann so sein, wenn die Bewertung des unmittelbar körperlichen Nutzens und Schadens der operativen Verfahren keine Vorteile gegenüber den physikalischen Verfahren zeigt.	Frage 8 (Nutzen und Schaden der Therapie für Betroffene, Alternativen)	Der „Verein zur Förderung der Lymphoedemtherapie e.V.“ stellt operative Verfahren mit positivem Interesse vor [54].

(Fortsetzung)

Tabelle 52: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten (Fortsetzung)

<p>Die budgetrechtlichen Regelungen, denen Leistungserbringer wie Ärztinnen und Ärzte, Reha-Kliniken und Physiotherapeutinnen und -therapeuten unterliegen, können dazu führen, dass physikalische Therapien nicht im erforderlichen Umfang oder nicht im erforderlichen Setting (stationär statt ambulant) durchgeführt werden. Auch wenn die Regelungen eigentlich eine gute Versorgung ermöglichen, kann es zur Unterversorgung kommen, wenn z. B. Ärztinnen und Ärzte diese Regelungen nicht im Detail kennen.</p>	<p>Frage 11 (Relation der Behandlung zu Phänomenen wie Über- und Unterdiagnostik und -therapie)</p>	<p>Der „Verein zur Förderung der Lymphoedemtherapie“ schildert auf seiner Internetseite im Detail, wie die Regelungen zur Kostenerstattung aussehen und welchen ökonomischen Schwierigkeiten z. B. Ärztinnen und Ärzte ausgesetzt sein können, wenn sie Lymphödem-Therapien verschreiben. Der Verein informiert Betroffene, welche budgetrechtlichen Wege sie gemeinsam mit ihrer Ärztin / ihrem Arzt gehen können, um zu einer angemessenen Versorgung ihrer Erkrankung zu kommen [54]. Auch die Protokolle der Gespräche mit Betroffenen schildern entsprechende Erfahrungen.</p>
<p>QoL: Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)</p>		

Tabelle 53: Übergeordnete Fragestellungen des Fragenkatalogs nach Hofmann [21]

#	Fragestellung
<b>1</b>	<b>What are the morally relevant issues related to the disease and the patient group?</b>
Q1	What is the severity of the disease? May this change?
Q2	What patient group is the beneficiary of the technology? (Are they particularly vulnerable, have low socioeconomic status or priority, or are they subject to prejudice? Are issues of underdiagnosis and undertreatment relevant?) Will any of these conditions change?
Q3	Does the widespread use of this technology change the patient role? (Does it change the prestige or status of the disease, the conceptions, prejudice or status of persons with certain diseases?)
Q4	Does the technology involve healthy persons (screening, asymptomatic cases, disease prediction), and how are potential challenges addressed (false test results, overdiagnosis, futile or harmful treatment)?
<b>2</b>	<b>What are the ethical, social, cultural, legal, and religious challenges related to the health technology?</b>
Q5	Does the implementation, use, or withdrawal of the technology challenge patient autonomy, integrity, privacy, dignity or interfere with basic human rights?
Q6	Does the technology challenge social or cultural values, institutions, or arrangements or does it affect religious convictions?
Q7	How does the implementation, use, or withdrawal of the technology affect the distribution of health care? (Justice in allocation, access, and distribution).
Q8	What are the morally relevant <i>consequences</i> (benefits and harms) of the implementation, use or withdrawal of the technology? (In particular from a patient perspective). How should the harms be balanced against the benefits? Are there alternatives?
Q9	Can the implementation, use, or withdrawal of the technology in any way conflict with existing law or regulations or pose a need for altered legislation?
Q10	Will there be a moral obligation related to the implementation, use, or withdrawal use of a technology? (E.g., are there special difficulties with informing patients, with privacy, or confidentiality?)
<b>3</b>	<b>What are the moral challenges with structural changes related to the health technology?</b>
Q11	How does the assessed technology relate to more general challenges of modern medicine? (Underdiagnosis, undertreatment, medicalization, overdiagnosis, overtreatment, reduced trust)
Q12	Does the technology in any way challenge or change the relationship between patients and health care professionals or between health professionals?
Q13	Are there morally relevant aspects with respect to the level of generalisation?
<b>4</b>	<b>What are the moral issues related to the characteristics of the health technology?</b>
Q14	What is the characteristic of the technology to be assessed? (E.g., function, purpose, intention)
Q15	Is the symbolic value of the technology of any moral relevance? (Prestige, status?) May this change as a result of the health technology?
Q16	Are there moral challenges related to components of a technology that are relevant to the technology as such?
Q17	Are there any related technologies that have turned out to be morally challenging? (Are the same challenges relevant for this technology?)

(Fortsetzung)



Tabelle 53: Übergeordnete Fragestellungen des Fragenkatalogs nach Hofmann (Fortsetzung)

<b>5</b>		<b>What are the moral issues related to stakeholders?</b>
	Q18	Are there third party agents involved? (E.g. donors, relatives)
	Q19	What are the interests of the users of the technology?
	Q20	How does the technology contribute to or challenge or alter health professional's autonomy?
	Q21	What are the interests of the producers of technology (industry, universities)?
	Q22	Are the users of the technology in the studies representative of the users that will apply it in clinical practice?
<b>6</b>		<b>What are the moral issues related to the assessment of the health technology?</b>
	Q23	Are there morally relevant issues related to the choice of end points, cut of values, and outcome measures in the assessment?
	Q24	Are there morally relevant issues related to the selection (criteria) of studies to be included in the HTA?
	Q25	What are the reasons that this technology is selected to be assessed?
	Q26	Are there morally relevant issues in the planning of the HTA (e.g., scoping process, expert group selection), in the structuring of the HTA work, and in selecting, synthesizing, and presenting the results?
	Q27	What are the morally relevant presumptions made in the economic analysis (e.g., on justice, equity (the quasi-egalitarian presumption that "a QALY is a QALY"), definition of a target population, as well as in the choices of analysis perspective, outcome measures, discount rates, and (p)reference value)
	Q28	What are the interests of the persons participating in the technology assessment?
	Q29	At what time in the development of the technology is it assessed (and what are the morally relevant consequences)? What morally relevant challenges follow from knowledge gaps?
	Q30	Are there related or analogous technologies that have not been assessed? (Why not?)
	Q31	What are the moral consequences of the HTA? (What are the results of implementing/not implementing the health technology? Will other non-effective technologies be abandoned? Will certain sub-groups benefit more than others? Is calling for further studies justified?)
<b>7</b>		<b>Are there additional moral issues?</b>
	Q32	Are there moral issues in research ethics that are important to the HTA?
	Q33	Are there morally relevant questions that have not been covered by this list, but that have been identified by the scoping process or literature search? (Which values and challenges do they pose?)
e.g.: exempli gratia (zum Beispiel); HTA: Health Technology Assessment; Q: Question (Frage); QALY: Qualitätskorrigiertes Lebensjahr		

## A5.2 Soziale Aspekte

### A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Soziale Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und

Studientyp. Im HTA-Bericht werden Argumente beziehungsweise Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

Für die Aufarbeitung sozialer Aspekte wurden orientierende Recherchen in MEDLINE (PubMed) durchgeführt. Die Recherchestrategie umfasste folgende Verknüpfung von Suchbegriffen: „(Lymphedema\*[Title] OR Lymphoedema\*[Title] OR Elephantiasis\*[Title]) AND (Social\*[Title] OR Socio-cultural\*[Title] OR understand\*[Title] OR construction\*[Title] OR image\*[Title] OR knowledge\*[Title] OR acceptance\*[Title] OR perception\*[Title] OR expectation\*[Title] OR inequality\*[Title] OR relationship\*[Title])”.

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen wurden von 1 Person auf Aussagen zu sozialen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet und durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Die folgenden Dokumente wurden auf mögliche soziale Argumente und Aspekte geprüft:

- Im Rahmen der orientierenden Recherche in MEDLINE identifizierte Studien.  
Eingeschlossen wurden (1) Studien zu wissenschaftlichem und sozialem Verständnis von Lymphödemen und deren Behandlung und (2) Interventionsstudien bei Brustkrebspatientinnen mit dem Fokus auf intermittierende pneumatische Kompression, Kinesiotape, KPE-Komponenten (Lymphdrainage und Sport- oder Bewegungstherapie), Laser sowie chirurgische Verfahren. Ausgeschlossen wurden Studien, bei denen das Wirkprinzip von Interventions- und Kontrollgruppe gleich ist oder Grunderkrankung venöse Insuffizienz bzw. post-thrombotisches Syndrom ist. Die orientierende Recherche ergab 106 Treffer, wovon 38 auf Abstractebene als inhaltlich interessant eingestuft und nach der Volltextsichtung 22 in die Auswertung eingeschlossen wurden.
- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygemba 2016 [23] vorgeschlagenen umfassenden konzeptionellen Rahmen.

Die Studienlage zu sozialen Aspekten ist insgesamt eingeschränkt, mit Blick auf Forschungs- und Versorgungsdesiderate aber durchaus aussagekräftig. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.2.

**A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte**

Tabelle 54: Identifizierte soziale Aspekte

Kategorie nach Mozygemba 2016		Ergebnisse:
Soziales Konstrukt/ Verständnis von Lymphödemem		Trotz Nachweisen, dass Lymphödeme neben körperlichen Einschränkungen auch psychische und soziale Belastung mit sich bringen (z. B. [56-59]) besteht bis heute ein Mangel an globalem Bewusstsein für die Anzahl von an Lymphödemem erkrankten Personen, die Auswirkungen der Erkrankung (z. B. versteckte Mortalität) und das Wissen um effektive Behandlungsmöglichkeiten [60]. Ein zentrales Problem bestand und besteht darin, eine klare, internationale Definition von Lymphödemem zu etablieren [60,61]. Insgesamt führen, so schlussfolgern Nairn et al. 2019, die unklare Definition von Lymphödemem und die damit einhergehende Unklarheit bei der Diagnose zu einem Mangel an Investitionen in Behandlung und Erforschung der Ursachen und der Behandlung von Lymphödemem und damit zu einem niedrigen kulturellen, wissenschaftlichen, ökonomischen und sozialen Kapital [61].
Soziales Image / Verständnis der Technologie und deren Nutzung	Wahr-genommener Nutzen / Vorstellungen zum Nutzen	-
	Wissen über und Verständnis von den Interventionen	Die rechtzeitige Diagnose von Lymphödemem und die Aufklärung über Behandlungsmöglichkeiten sind ein elementarer Schritt um die physischen und emotionalen Dimensionen der Erkrankung anzuerkennen und die Behandlung zu verbessern [62,68]. Mehrere Studien zeigen aber, dass Patientinnen und Patienten wenig über Lymphödeme wissen, bevor sie selbst daran erkranken – und selbst erkrankte Patientinnen und Patienten teils mangelhafte Kenntnisse über Lymphödem-Risiken, die Arten von (brustkrebsbezogenen) Lymphödemem, Behandlungsansätzen und -methoden sowie über selbst verabreichte Therapien haben [62-67]. Entsprechend sollte das Wissen von Patientinnen und Patienten über sowie das Verständnis von Krankheitssymptomen und Behandlungsmöglichkeiten ausgebaut werden.
	Einstellungen und Akzeptanz gegenüber den Interventionen	Karlsson 2015 arbeiteten auf Grundlage von Interviews subjektbezogene Faktoren heraus, die das Erleben und das Ansprechen auf Lymphödem-Behandlungen bei Brustkrebs mittels KPE beeinflussen [101]. Demnach gibt es (1) Personen, die primär geprägt sind durch Unsicherheit gegenüber der Zukunft, dem Behandlungserfolg und der eigenen Rolle als Patient (Uncertainty), (2) Personen die enttäuscht sind über ausbleibende (Behandlungs-)Erfolge (Disappointment), (3) Personen, die über keine effektiven Strategien zur Umsetzung selbst umzusetzender Behandlungsansätze verfügen, was zu Schuld- und Schamgefühlen führt (Guilt and Shame), (4) Personen, die Lymphödeme als eine chronische Krankheit verstehen und autonom selbst managen (Autonomy), sowie (5) Personen, die über ausreichende Selbstmanagementstrategien verfügen, für die Kontakte mit Therapeuten aber wichtig sind (Safety) [101].

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Identifizierte soziale Aspekte (Fortsetzung)

Kategorie nach Mozygemba 2016		Ergebnisse:
		<p>Wenngleich es sich um eine kleine Studie handelt wird dabei doch deutlich, dass Behandlungserfolge durch patientenbezogene Faktoren beeinflusst werden können.</p> <p>Die Studien der Nutzenbewertung liefern einzelne Hinweise auf die Akzeptanz der verschiedenen Interventionen bei der Zielgruppe: So waren die Akzeptanz von pneumatischen Kompressionsgeräten sowie die von physikalischer Therapie mit und ohne manuelle Lymphdrainage gut [41,45]. Jene von Kinesiotape überstieg die von Bandagen [25].</p>
	Wahr- genommenes Risiko der Interven- tionen	-
Soziokulturelle Aspekte der Technologie- implementierung und Nutzungs- organisation	Soziokulturelle Aspekte der Zielgruppe	<p>Die Hindernisse für den wissenschaftlichen Fortschritt im Bereich der Lymphödemporschung und -behandlung sind untrennbar mit strukturellen, politischen Gegebenheiten und den Gesundheitssystemen verbunden und somit Versorgungsangebot und Patientenversorgung von einer Vielzahl sozialer, ökonomischer, kultureller und politischer Faktoren beeinflusst [61].</p> <p>Vielfach wurde das Lymphödem-Management mit Krebstherapie verknüpft, erst in den letzten Jahren wurden auch andere Ursachen verstärkt in den Fokus genommen – die nach neueren Erkenntnissen, im Vergleich zu krebsbedingten Lymphödem, die Mehrheit der Gesamtfälle ausmachen [60]. Auch die im Rahmen dieser Recherche identifizierten Publikationen fokussieren in erster Linie brustkrebsbezogene Lymphödeme und entstammen primär dem angloamerikanischen Raum. Umgekehrt werden z. B. in Indien und Afrika Lymphödeme primär als tropische Erkrankung anerkannt, die durch Filariasis verursacht werden [60]. Moffat et al. 2019 berichten zudem, dass es in jenen Ländern, in denen Lymphödeme primär als tropische Erkrankung anerkannt sind die durch Filariasis verursacht werden, die Tendenz gibt, dass alle erkrankten Personen unter Filariasis-verursachte Lymphödem eingestuft und entsprechend behandelt werden [60]. Umgekehrt würden in einigen anderen Ländern Lymphödembehandlungen nur finanziert, wenn gleichzeitig eine Krebsbehandlung vorliegt oder es sich um eine durch klinische Untersuchung bestätigte Primärform handelt [60].</p> <p>Diagnose und Therapie von Lymphödem scheinen aktuell also insgesamt deutlich beeinflusst durch die soziokulturelle Verortung und die damit verbundenen Diagnose- und Behandlungsoptionen.</p>
	Soziale Ungleichheit und Technologie- nutzung	<p>Im Rahmen der Recherche konnten keine Studien zur Nutzung von Interventionen in Abhängigkeit von sozialen Aspekten gefunden werden, aber Studien zur Erwartung gegenüber Behandlungsmöglichkeiten: Eine Studie zu brustkrebsbezogenen Lymphödem aus den USA hat zum Ergebnis, dass weder Ethnizität noch BMI mit "interlimb differences" assoziiert waren. Vielmehr war das Bildungsniveau entscheidend – ein Indikator für zur Verfügung stehende Ressourcen [102].</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Identifizierte soziale Aspekte (Fortsetzung)

Kategorie nach Mozygemba 2016		Ergebnisse:
		Entsprechend wäre es sinnvoll, Interventionen zur Gewichtsreduzierung bei brustkrebsbezogenen Lymphödem am Bildungsgrad auszurichten [102]. Auch die Erwartung von Patientinnen und Patienten gegenüber einer chirurgischen Behandlung von Lymphödem scheint vom Bildungsgrad abzuhängen [69]. Eine Studie aus den USA hat darüber hinaus zum Ergebnis, dass bei über 70-jährigen Frauen, im Vergleich zu Frauen, die zum Zeitpunkt ihrer Brustkrebsdiagnose unter 50 Jahre alt waren, die Wahrscheinlichkeit eines akzeptablen Lymphödembewusstseins um etwa 3 Viertel geringer war (OR: 0.25, 95 %-KI: 0.07, 0.89) – ein statistisch signifikanter, linearer Trend über alle Altersgruppen hinweg konnte aber nicht nachgewiesen werden [63]. Wenngleich die Studienlage bisher dünn ist gibt es also Hinweise darauf, dass insbesondere das Bildungsniveau und eventuell das Alter Einfluss auf die Erwartung gegenüber Behandlungen haben. Inwiefern diese Erwartungen Einfluss auf die tatsächliche Nutzung haben, gilt es noch zu untersuchen.
	Beziehung und Entscheidungsfindung zwischen Patientinnen und Patienten sowie Behandelnden	Bei an Lymphödem erkrankten Personen handelt es sich um eine heterogene Personengruppe, die man in vielen Bereichen des Gesundheits- und Sozialsystems findet [60]. Primäre Informationsquelle für Patientinnen und Patienten sind Ärzte und teils Physiotherapeuten sowie Literatur [62,65,71].  Erste Schwellungen werden laut Moffat et al. 2019 sowohl von Patientinnen und Patienten als auch Fachleuten aber häufig so lange ignoriert, bis es zu Komplikationen kommt [60]. Darüber hinaus scheinen Ärzte (1) nicht routinemäßig bzw. ausreichend über Lymphödem zu informieren (USA, Brustkrebs) [58,65], (2) über schlechte Kenntnisse zu verfügen (Beratung Lymphödemchirurgie) [69] und (3) durch diese mangelnde Aufklärung über Behandlungsmöglichkeiten und Risikoreduktion ein zentrales Hindernis für erfolgreiches Selbstmanagement zu erzeugen [70].  Auch hier zeigt sich das bereits skizzierte mangelnde Bewusstsein zu Lymphödem und deren Behandlung – sowohl auf Seite der Patientinnen und Patienten als auch auf Seite der Behandelnden.
	Beziehungen zwischen Fachleuten, die die Intervention bereitstellen/ anbieten	Viele medizinische Fachkräfte sind sich zentraler Elemente von Prävention und Behandlung von Lymphödem nicht bewusst [71]. In einer Befragung in der Türkei gab z. B. der Großteil der Hausärzte an, dass Lymphödem während ihres Studiums nicht thematisiert wurden [72] und Pflegekräfte in Großbritannien zeigten sich besorgt über ihre mangelnden Kenntnisse [73]. In Großbritannien werden Patientinnen und Patienten mit Lymphödem üblicherweise – sofern verfügbar – an einen Spezialisten überwiesen [74]. Auch in der Türkei überwiesen 55 % der Hausärzte Frauen mit brustkrebsbezogenem Lymphödem an einen Allgemeinchirurgen, gefolgt von Onkologen (28 %) und Spezialisten für physikalische Medizin und Rehabilitation (17 %) [72]. Der bereits skizzierte Mangel an Wissen kann eine Überweisung aber verzögern, was wiederum zu einer Verschlechterung der Symptome und langwierigen Behandlungen führt [74].

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Identifizierte soziale Aspekte (Fortsetzung)

Kategorie nach Mozygemba 2016	Ergebnisse:
	<p>Für Deutschland konstatieren Lulay 2017 eine hohe Dunkelziffer lymphologischer Patientinnen und Patienten und eine insgesamt unbefriedigende Versorgungssituation, z. B. bei sekundären Lymphödem und therapieresistenten Verläufen [75].</p> <p>Entsprechend groß, so schlussfolgern Pugh et al. 2018, ist die Notwendigkeit, Wissen und Fähigkeiten von Fachleuten so zu verbessern, dass eine adäquate Behandlung möglich wird [71]. Mit steigendem Alter erhöht sich auch die Gefahr von Lymphödem – gerade vor dem Hintergrund einer zunehmend alternden Gesellschaft braucht es also Ansätze, die die bestehenden Lücken schließen. Dies könnte z. B. durch einen kollaborativen Ansatz geschehen, bei dem spezialisierte Fachärzte Unterstützung, Beratung und Anleitung dazu anbieten, wie Patientinnen und Patienten rechtzeitig zufriedenstellende Ergebnisse erzielen können [71].</p>

### A5.3 Rechtliche Aspekte

#### A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten

Bei der Analyse der rechtlichen Fragestellungen wurden die bestehenden rechtlichen Regelungen herangezogen und auf den Einzelfall angewendet. Dies betrifft – unter anderem mit Blick auf die in dem von Brönneke 2016 entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten dargestellten Punkte – hier zum einen die Regulierungen mit Blick auf die technische Methode, zum anderen die Bestimmungen bezüglich der konkreten Verhaltensweisen ,Forschung, Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie [24]. Dazu wurden die einschlägigen Gesetze und Normen (aus dem BGB, StGB, SGB V) untersucht, anschließend die entsprechenden Kommentierungen analysiert. Dort finden sich relevante Urteile und weiterführende Literatur. Überdies wurden auch medizinische Publikationen wie etwa das Bundesärzteblatt auf aktuelle juristische Hinweise hin durchsucht. Die Literatur wurde daraufhin bewertet, ob sie von anerkannten Autoren, d. h. Experten mit entsprechendem Fachwissen, verfasst wurde oder die Publikation inhaltlich zielführend ist.

Die relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.3.

#### A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte

Die Behandlung des Lymphödems richtet sich nach den allgemeinen Regeln zum Behandlungsvertrag; insofern sind individuelle Vereinbarungen möglich. Die Hauptleistungspflicht der Patientin/ des Patienten ist die Zahlung der Vergütung. Die Höhe kann individuell vereinbart werden, ansonsten richtet sie sich nach den allgemeinen Regeln. Auch greifen die Regeln zur Notwendigkeit der umfassenden Aufklärung und Einwilligung und der möglichen Haftung des Behandelnden bei Verstoß gegen den Fachstandard. An dieser

Stelle sind zur Orientierung die Regelungen der AWMF heranzuziehen [50]. Auf einige der für die Behandlung eingesetzten Produkte ist das Medizinproduktegesetz bzw. ab 2021 die Medizinprodukterichtlinie anwendbar, mit entsprechenden Vorgaben für klinische Studien, Zulassung und Haftung. Die Erstattung von Behandlungen durch gesetzliche Krankenkassen richtet sich nach § 11 SGB V. Zudem kommt bei unzureichender Aufklärung und entsprechend unwirksamer Einwilligung der Patientin/ des Patienten sogar eine Strafbarkeit in Betracht (§ 223 StGB). Das gilt insbesondere für operative Behandlungen, da sie mit Eingriffen in die körperliche Unversehrtheit verbunden sind und eine weitergehende Aufklärung über mögliche Risiken und Folgen erforderlich ist.

Tabelle 55: Identifizierte rechtliche Aspekte

Aspekte	
<b>Behandlungsvertrag</b>	<p>Zwischen der Patientin/ dem Patienten und der behandelnden Ärztin/ dem behandelnden Arzt wird ein Behandlungsvertrag über die Behandlungsmethode geschlossen, § 630a BGB, individuell je nach Stadium der Erkrankung. Aus dem Vertrag ergeben sich Pflichten des Arztes wie Aufklärungspflicht, Dokumentationspflicht etc. (§§ 630c – g BGB). Überdies kann der Vertrag individuell ausgestaltet werden. Eine ärztliche Behandlung muss medizinisch indiziert sein, der/ die Patient/-in muss eingewilligt haben und sie muss lege artis durchgeführt werden. Sonst kommt ein Schadensersatzanspruch der Patientin/ des Patienten in Betracht (aus §§ 280 ff. BGB – vertragliche Haftung – sowie §§ 823 ff. BGB – deliktische Haftung). Für eine wirksame Einwilligung ist eine umfassende Aufklärung über sämtliche wesentliche Umstände Grundvoraussetzung. Die Aufklärung muss der Person Kenntnisse vom Eingriff bzw. der Therapie als solche, eine Vorstellung von dem potentiellen Nutzen und den spezifischen Risiken, vermitteln. Dazu gehören Risiken, Folgen, Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung, Erfolgsaussicht im Hinblick auf Diagnose/Therapie. Wenn mehrere Methoden gleichermaßen indiziert sind und keine wesentlichen Unterschiede im Hinblick auf Risiken etc. bestehen, ist auf alternative Methoden hinzuweisen. (§§280, 630a,d,e,h, 823 BGB)</p> <p>Bei der Behandlung eines Lymphödems kommen medikamentöse, nicht-medikamentöse sowie operative Behandlungen in Betracht. Die Methode wird mit Blick auf den Einzelfall und das Stadium der Erkrankung gewählt. Die komplexe physikalische Entstauungstherapie (KPE) gliedert sich in 2 Phasen: In Phase I wird die vermehrte Flüssigkeit mobilisiert. Das Ziel ist Normalisierung der Gewebshomöostasen. In Phase II wird der bisherige Therapieerfolg optimiert. Welche Komponenten in der Phase I eingesetzt werden, ist abhängig von Faktoren wie dem Stadium des Lymphödems, Komorbidität, Alter der Person sowie individuelle Lebensumstände. Ziel ist es, die Erkrankung in ein ödemfreies Stadium oder ein Stadium mit einem niedrigen Lymphödem zurückzuführen. Langfristig soll die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert und Teilhabe an gesellschaftlichen und beruflichen Lebensbereichen ermöglicht und Komplikationen vorgebeugt werden. In Phase II werden in der Regel vereinzelte Komponenten der KPE erneut angewendet, um die Ergebnisse der Phase I zu erhalten und die Symptome weiterhin zu verbessern. Welche Behandlungsvarianten im Vertrag aufgenommen werden, ist von Person zu Person individuell auf die Erkrankung abzustimmen.</p> <p>Eine Verwendung neuer, unerprobter Behandlungsmethoden, d. h. eine Abweichung vom Fachstandard einer Behandlung, kann gemäß § 630a II BGB im Behandlungsvertrag zwischen Arzt und Patient/-in vereinbart werden. Bei einer neuartigen Behandlung ist ein höherer Sorgfaltsmaßstab anzusetzen als bei konventionellen Therapien. Zudem bedarf es einer besonders intensiven Aufklärung.</p> <p>Operative Maßnahmen stellen dann eine Behandlungsalternative dar, wenn der konservative Therapieansatz nach mindestens 6 Monaten Therapiedauer keine Besserung bringt. In diesen Fällen sollte darüber aufgeklärt werden, auch wenn die konservativen Behandlungen den Vorzug verdienen. Eine operative Therapie ist immer dann indiziert, wenn sich das Leiden der Person trotz Durchführung der konservativen Therapie nicht vermindert oder sogar eine Zunahme von sekundären Gewebeveränderungen zu verzeichnen ist. Welche Art der operativen Möglichkeiten in Betracht kommt, hängt vom Stadium des Lymphödems ab; denkbar sind: Rekonstruktive mikrochirurgische Verfahren, deviierende Verfahren oder Resektionsverfahren (nur bei schweren Formen des Lymphödems, Stadium II und III, und nur an Extremitäten oder Genitalien).</p>

(Fortsetzung)



Tabelle 55: Identifizierte rechtliche Aspekte (Fortsetzung)

Aspekte	
	<p>Bei einer Operation ist im Kontext des Behandlungsvertrages zwischen Arzt und Patientinnen und Patienten insbesondere die Aufklärungspflicht gem. § 630e BGB von Bedeutung. Operative Maßnahmen bergen schwerwiegendere Risiken als konservative Methoden. Über die speziellen Risiken wie Infektionsrisiko, Blutungsrisiko, das Risiko der Verletzung eines Nerves oder Gefäßes sowie das erhöhte Thromboserisiko muss also aufgeklärt werden. Darüber hinaus sollte die Aufklärung ebenfalls die verschiedenen Möglichkeiten der Operationen hinsichtlich ihrer konkreten Durchführung und Effekte enthalten, sowie mögliche notwendige Maßnahmen nach dem operativen Eingriff. Dies ist die Grundlage für eine wirksame Einwilligung gem. § 630d BGB. Wird eine der Anforderungen nicht hinreichend erfüllt, ist die Einwilligung unwirksam und dem Arzt drohen nicht nur eine Haftung wegen späterer Schäden, §§ 280 ff. BGB, sondern auch eine Haftung aus §§ 823 ff. BGB (ggf. auf Schmerzensgeld) und ggf. sogar eine Strafbarkeit wegen Körperverletzung (§ 223 StGB, 36). Hinzu kommt die sog. wirtschaftliche Aufklärung gem. § 630c III BGB. Der Arzt hat dafür zu sorgen, dass der/ die Patient/-in nicht unverhältnismäßig in seinem Eigentum und seinem Vermögen geschädigt wird. Soweit Kosten für Behandlungen nicht von den Krankenkassen übernommen werden, muss der/ die Patient/-in darüber informiert werden.</p> <p>Die Hauptleistungspflicht der Patientin/ des Patienten besteht gem. § 630a I BGB darin, die vereinbarte Vergütung zu zahlen, soweit nicht ein Dritter zur Zahlung verpflichtet ist. Ob ein Dritter zur Zahlung verpflichtet ist, entscheidet sich nach der Art der Krankenversicherung der Patientin/ des Patienten. Ein/-e Privatpatient/-in ist zur Zahlung der Vergütung verpflichtet, unabhängig vom Umfang seiner Versicherung für medizinische Behandlung und einer möglichen Rückerstattung. In der Regel bemisst sich der Honoraranspruch auf Basis einer stillschweigenden Vereinbarung gem. § 612 I BGB nach der GOÄ. Die GOÄ gilt für die gesamte ärztliche Leistung im ambulanten und stationären Bereich. Beim gesetzlich Versicherten tritt an die Stelle des vertraglichen Honoraranspruchs ein sozialrechtlicher Vergütungsanspruch gegen die Kassenärztliche Vereinigung. Der/ die Patient-in wiederum hat gegenüber seiner Krankenkasse einen Anspruch auf medizinische Versorgung. Die Vergütung der Kassenärzte und ärztlich geleiteten Einrichtungen werden von den Landesverbänden der Krankenkasse und den Ersatzkassen mit der Kassenärztlichen Vereinigung durch Gesamtverträge geregelt (§ 82 II i.V.m. § 83 SGB V). Diese öffentlich-rechtlichen Gesamtverträge konkretisieren den Leistungsrahmen und die Gesamtvergütung wird festgelegt (§ 85 SGB V). Das Honorar des Vertragsarztes erhält er nach den Maßgaben des von der Kassenärztlichen Vereinigung festgelegten Verteilungsschlüssels an der Gesamtvergütung. (§§82, 85, 92 SGB V)</p> <p>In bestimmten Fällen kann sich der vertragliche Honoraranspruch gegen den/ die Kassenpatienten/-patientin richten – bei IGeL (z. B. Tiefenoszillation; Softlaser-Therapie oder Akupunktur) schließt die Patientin oder der Patient eine gesonderte Vereinbarung über eine nicht vom Leistungskatalog der Krankenkasse erfassten ärztlichen Leistung.</p> <p>Die Vergütung für Heilpraktiker ist nicht explizit gesetzlich geregelt. Es gibt eine unverbindliche Berechnungshilfe für ihre Vergütung: In dem Gebührenverzeichnis für Heilpraktiker (GebüH) ist eine Auswertung des durch Umfragen ermittelten durchschnittlichen Honorarrahmens der zugelassenen Heilpraktiker enthalten, an denen sich diese zur Ermittlung des Honorars orientieren können. Insbesondere für die Berechnung der Gebühr für eine Akupunktur kann die Gebühr relevant sein.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Identifizierte rechtliche Aspekte (Fortsetzung)

Aspekte	
<b>Haftung für potentiell fehlerhafte Behandlungen</b>	Die Behandlungsverträge und der grundsätzliche Sorgfaltsmaßstab für Ärzte sind die Basis für mögliche Haftung, wenn die behandelnden Personen hiergegen verstoßen.
	<p><b>Zivilrechtliche Haftung - Überblick</b></p> <p>Eine zivilrechtliche Haftung kommt bei Verletzung einer vertraglichen Verpflichtung in Betracht, vgl. §§ 280 ff. BGB in Verbindung mit dem Behandlungsvertrag (4). An die vertraglichen Pflichten ist nicht nur der Arzt gebunden, sondern jeder Angehörige eines Heilberufs, der eine medizinische Behandlung einer Person vornimmt, also auch, bei der KPE, Physiotherapeuten. Für den Haftungsumfang ist zu unterscheiden, ob eine Hauptpflicht - oder Nebenpflicht verletzt wurde. Ein Behandlungsfehler ist typischerweise eine Hauptpflichtverletzung. Auch eine unzureichende Aufklärung verletzt Hauptpflichten, da daraus die Unwirksamkeit der Einwilligung folgt und damit die Behandlung letztlich das Selbstbestimmungsrecht der Patientin/ des Patienten verletzt. Nebenpflichten sind etwa Dokumentationspflichten.</p> <p>Neben dem vertraglichen Anspruch kommt ein Anspruch aus Deliktsrechts gemäß §§ 823 ff. BGB in Betracht, wenn der Arzt die allgemeine Rechtspflicht verletzt, seine/-n Patientin/ Patienten nicht körperlich oder gesundheitlich zu schädigen (9). Eine Voraussetzung für diese Ansprüche ist das Verschulden der Pflichtverletzung durch den Arzt (§ 287 BGB). Insofern unterscheiden sich die Beweislasten bei der vertraglichen und deliktischen Haftung. Konsequenz einer Pflichtverletzung sind Ersatzansprüche, insbesondere auf Schadenersatz und Schmerzensgeld. Dem Patienten/ der Patientin sind Vermögensschäden, die ihm durch die fehlerhafte Behandlung entstanden sind, zu erstatten (§§ 249 ff. BGB). Darunter fallen die Heilbehandlungskosten und der Haushaltsführungsschaden. Außerdem hat die Patientin/ der Patient bei Verletzungen der körperlichen Unversehrtheit ggf. einen Anspruch auf Schmerzensgeld.</p> <p>Aspekte der Haftung mit Blick auf die einzelnen Behandlungen:</p> <p>Welcher Standard von dem Behandelnden zu erwarten ist, ist nach der jeweiligen Behandlung zu bewerten. Zudem kann auch die Nicht-Einhaltung allgemein medizinischer Grundkenntnisse zu einem Behandlungsfehler führen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Manuelle Lymphdrainage: Bei einer manuellen Lymphdrainage kann etwa die Indikation für die Behandlung fehlen. Zudem kann die massage-ähnliche Technik fehlerhaft ausgeführt werden, sodass es zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes kommen kann.</li> <li>- Kompressionstherapie mit Wechselverbänden: Werden bei der Kompressionstherapie (MLD) etwa mehrlagige Wechselverbände fehlerhaft angebracht, kann dies ein Behandlungsfehler sein.</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Identifizierte rechtliche Aspekte (Fortsetzung)

Aspekte	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Entstauungsfördernde Sport- und Bewegungstherapie: Durch spezielle Bewegungen soll die Lymphgefäß-Motorik gesteigert werden. Dazu zählen Sportarten wie Nordic Walking, Radfahren, Schwimmen oder Langlauf. Bei der Verschreibung der Bewegungstherapie wird sich der Arzt in der Regel keiner Haftung ausgesetzt sehen, da er die Behandlung nicht selbst vornimmt.</li> <li>- Hautpflege: Die Hautpflege dient primär dem Schutz der Haut. Durch die Verwendung von Bandagen u.ä. wird die Haut stellenweise stark beansprucht. In diesen Fällen muss die Patientin/ der Patient selbst die Stellen täglich reinigen und pflegen. Auch hier ist die Gefahr eines Behandlungsfehlers fernliegend. Wenn eine Hautstelle stark entzündet ist, kann eine Hautsanierung und somit ein Eingreifen des Arztes notwendig sein. Wenn an dieser Stelle falsch behandelt wird, kann ein Haftungsfall eintreten.</li> <li>- Operation: Eine Operation birgt ein höheres Haftungsrisiko als die konservativen Therapieansätze. Wenn der Arzt hier hinter dem Fachstandard zurück bleibt, ist dies ein Behandlungsfehler.</li> <li>- Akupunktur: Die Akupunktur kann Nebenwirkungen haben (z. B. Rötung der Haut, Blutergüsse bei den Einstichstellen, Schwindelgefühl etc.). War die Behandlung nicht indiziert, etwa weil sie im konkreten Fall als nicht effektiv anzusehen ist, wurde sie fehlerhaft durchgeführt oder wurde unzureichend aufgeklärt, kann auch hier eine Haftung eintreten.</li> </ul> <p>Gleiches gilt für die Behandlungsmethoden der Thermotherapie, Tiefenoszillation und Softlasern.</p>
	<p><b>Strafrechtliche Haftung - Überblick</b></p> <p>Je nach gewählter Behandlungsmethode kann sich der Arzt unter Umständen wegen einer Körperverletzung gemäß § 223 StGB oder wegen fahrlässiger Körperverletzung (§ 229 StGB) strafbar machen.</p> <p>Die Strafbarkeit wegen vorsätzlicher Körperverletzung ist dann ausgeschlossen, wenn in den Eingriff wirksam eingewilligt wurde. Dies erfordert eine umfassende Aufklärung. Eine unzureichende Aufklärung kann also neben den zivilrechtlichen Folgen auch eine Strafbarkeit nach sich ziehen.</p> <p>Fahrlässige Körperverletzung könnte in Betracht kommen, wenn ein Arzt durch eine dem Standard nicht entsprechende Behandlung – oder auch das Unterlassen einer gebotenen Behandlung – die Verschlechterung des Zustands einer Patientin oder eines Patienten verursacht.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Identifizierte rechtliche Aspekte (Fortsetzung)

Aspekte			
<b>Regulierung der Behandlungsmethode</b>	Eine medizinische Behandlung muss grundsätzlich den Fachstandards entsprechen, d. h. dem jeweiligen Stand der naturwissenschaftlichen Erkenntnis und ärztlicher Erfahrung auf dem betreffenden Fachgebiet, der zur Erreichung des jeweiligen Behandlungsziels erforderlich ist und sich in der Erprobung bewährt hat. Jede Heilbehandlung setzt ärztliche oder heilkundliche Fachkenntnis voraus und kann gesundheitliche Schäden verursachen. Umfasst sind neben der Diagnose alle Eingriffe und therapeutische Maßnahmen am Körper und Gesundheit um Krankheit, Leiden, körperliche Schäden, Beschwerden oder seelische Störungen zu verhüten, zu erkennen, zu heilen oder zu lindern. Ein Behandlungsvertrag erfasst sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Behandlungen. Je nachdem, welche Behandlung vorliegt, sind unterschiedliche Richtlinien zu beachten.		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="501 555 763 699"><b>Medikamentöse Behandlung</b></td><td data-bbox="763 555 1980 699">Medikamentöse Behandlungen fallen in der Regel unter den Anwendungsbereich des Arzneimittelgesetzes (§39a AMG). Für die Behandlung eines Lymphödem kommen aber primär nicht-medikamentöse Maßnahmen in Betracht. Medikamente können diese ergänzen, d. h. insbesondere Komplikationen des Lymphödems können mit entsprechenden Medikamenten behandelt werden [50].</td></tr> </table>	<b>Medikamentöse Behandlung</b>	Medikamentöse Behandlungen fallen in der Regel unter den Anwendungsbereich des Arzneimittelgesetzes (§39a AMG). Für die Behandlung eines Lymphödem kommen aber primär nicht-medikamentöse Maßnahmen in Betracht. Medikamente können diese ergänzen, d. h. insbesondere Komplikationen des Lymphödems können mit entsprechenden Medikamenten behandelt werden [50].
<b>Medikamentöse Behandlung</b>	Medikamentöse Behandlungen fallen in der Regel unter den Anwendungsbereich des Arzneimittelgesetzes (§39a AMG). Für die Behandlung eines Lymphödem kommen aber primär nicht-medikamentöse Maßnahmen in Betracht. Medikamente können diese ergänzen, d. h. insbesondere Komplikationen des Lymphödems können mit entsprechenden Medikamenten behandelt werden [50].		
	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="501 699 763 1347"><b>Nicht-medikamentöse Behandlung</b></td><td data-bbox="763 699 1980 1347"> <p>Für nicht-medikamentöse Behandlungen findet sich kein eigenständiges Gesetz – grundsätzlich richten sich die Behandlungen also nach dem Behandlungsvertrag bzw. den diesen regelnden Normen (§§ 630a, d, e, h BGB). Zudem gibt es unverbindliche Leitlinien und Empfehlungen von Fachverbänden zu solchen Behandlungen. Diese haben jedoch keine einem Gesetz vergleichbare Wirkung, sondern wirken indirekt auf das Recht, etwa indem sie den Fachstandard i.S.d. § 630a Abs. 2 BGB konkretisieren und den Sorgfaltsmaßstab festlegen, bei dessen Überschreitung der Arzt fahrlässig handelt. So gibt es Leitlinien wie die der AWMF (das Portal der wissenschaftlichen Medizin) aus dem Jahr 2017, die sich mit der Behandlung eines Lymphödems befassen [50]. Dort finden sich folgende Hinweise:</p> <p>Als nicht-medikamentöse konventionelle Therapie des Lymphödems gilt die KPE (d. h. manuelle Lymphdrainage, Kompressionstherapie, Bewegungstherapie und Hautpflege).</p> <p>Bevor operative Maßnahmen in Betracht gezogen werden können, muss diese konventionelle Behandlung (mindestens 6 Monate) als nicht ausreichend hilfreich angesehen werden, d. h. sie ist etwa gescheitert oder belastet den Patienten übermäßig.</p> <p>Wenn die nicht-medikamentöse Behandlung jedoch anspricht und dem Patienten ohne übermäßige Belastung hilft, ist sie ausreichend und entspricht dem Fachstandard einer Behandlung.</p> <p>Ebenfalls enthält diese Leitlinie zu den einzelnen Behandlungsphasen der KPE Hinweise, was genau bei einer fachgerechten Behandlung zu beachten ist und welche Aspekte (wie Alter, Begleiterkrankungen) zu berücksichtigen sind. Weiterhin enthält die Leitlinie einen Abschnitt darüber, ab wann eine Kontraindikation vorliegt.</p> </td></tr> </table>	<b>Nicht-medikamentöse Behandlung</b>	<p>Für nicht-medikamentöse Behandlungen findet sich kein eigenständiges Gesetz – grundsätzlich richten sich die Behandlungen also nach dem Behandlungsvertrag bzw. den diesen regelnden Normen (§§ 630a, d, e, h BGB). Zudem gibt es unverbindliche Leitlinien und Empfehlungen von Fachverbänden zu solchen Behandlungen. Diese haben jedoch keine einem Gesetz vergleichbare Wirkung, sondern wirken indirekt auf das Recht, etwa indem sie den Fachstandard i.S.d. § 630a Abs. 2 BGB konkretisieren und den Sorgfaltsmaßstab festlegen, bei dessen Überschreitung der Arzt fahrlässig handelt. So gibt es Leitlinien wie die der AWMF (das Portal der wissenschaftlichen Medizin) aus dem Jahr 2017, die sich mit der Behandlung eines Lymphödems befassen [50]. Dort finden sich folgende Hinweise:</p> <p>Als nicht-medikamentöse konventionelle Therapie des Lymphödems gilt die KPE (d. h. manuelle Lymphdrainage, Kompressionstherapie, Bewegungstherapie und Hautpflege).</p> <p>Bevor operative Maßnahmen in Betracht gezogen werden können, muss diese konventionelle Behandlung (mindestens 6 Monate) als nicht ausreichend hilfreich angesehen werden, d. h. sie ist etwa gescheitert oder belastet den Patienten übermäßig.</p> <p>Wenn die nicht-medikamentöse Behandlung jedoch anspricht und dem Patienten ohne übermäßige Belastung hilft, ist sie ausreichend und entspricht dem Fachstandard einer Behandlung.</p> <p>Ebenfalls enthält diese Leitlinie zu den einzelnen Behandlungsphasen der KPE Hinweise, was genau bei einer fachgerechten Behandlung zu beachten ist und welche Aspekte (wie Alter, Begleiterkrankungen) zu berücksichtigen sind. Weiterhin enthält die Leitlinie einen Abschnitt darüber, ab wann eine Kontraindikation vorliegt.</p>
<b>Nicht-medikamentöse Behandlung</b>	<p>Für nicht-medikamentöse Behandlungen findet sich kein eigenständiges Gesetz – grundsätzlich richten sich die Behandlungen also nach dem Behandlungsvertrag bzw. den diesen regelnden Normen (§§ 630a, d, e, h BGB). Zudem gibt es unverbindliche Leitlinien und Empfehlungen von Fachverbänden zu solchen Behandlungen. Diese haben jedoch keine einem Gesetz vergleichbare Wirkung, sondern wirken indirekt auf das Recht, etwa indem sie den Fachstandard i.S.d. § 630a Abs. 2 BGB konkretisieren und den Sorgfaltsmaßstab festlegen, bei dessen Überschreitung der Arzt fahrlässig handelt. So gibt es Leitlinien wie die der AWMF (das Portal der wissenschaftlichen Medizin) aus dem Jahr 2017, die sich mit der Behandlung eines Lymphödems befassen [50]. Dort finden sich folgende Hinweise:</p> <p>Als nicht-medikamentöse konventionelle Therapie des Lymphödems gilt die KPE (d. h. manuelle Lymphdrainage, Kompressionstherapie, Bewegungstherapie und Hautpflege).</p> <p>Bevor operative Maßnahmen in Betracht gezogen werden können, muss diese konventionelle Behandlung (mindestens 6 Monate) als nicht ausreichend hilfreich angesehen werden, d. h. sie ist etwa gescheitert oder belastet den Patienten übermäßig.</p> <p>Wenn die nicht-medikamentöse Behandlung jedoch anspricht und dem Patienten ohne übermäßige Belastung hilft, ist sie ausreichend und entspricht dem Fachstandard einer Behandlung.</p> <p>Ebenfalls enthält diese Leitlinie zu den einzelnen Behandlungsphasen der KPE Hinweise, was genau bei einer fachgerechten Behandlung zu beachten ist und welche Aspekte (wie Alter, Begleiterkrankungen) zu berücksichtigen sind. Weiterhin enthält die Leitlinie einen Abschnitt darüber, ab wann eine Kontraindikation vorliegt.</p>		

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Identifizierte rechtliche Aspekte (Fortsetzung)

Aspekte	
	<p>Zudem enthält die Leitlinie ausdrückliche Hinweise zur Durchführung operativer Maßnahmen. Die Einhaltung dieser Leitlinien ist zentral für die Haftungsvermeidung.</p> <p>Für nicht-medikamentöse konventionelle Therapien wie Akupunktur, Thermotherapie, Tiefenoszillation und der Einsatz von Softlasern gibt es keine speziellen Leitlinien. Diese Verfahren unterfallen den allgemeinen Regelungen ärztlichen Handelns gem. des § 630a BGB.</p>
	<p><b>Regelungen für Medizinprodukte</b></p> <p>Für die Produkte wie Bandagen, Kompressionsstrümpfe und ähnliches innerhalb der KPE gelten zusätzlich die Voraussetzungen des Medizinproduktegesetz (MPG) (bis Mai 2021, danach gilt das MDR). Auch die Akupunkturnadeln sowie der Einsatz von elastischen Bändern (Sog. Lymph taps) und Kinesiotapes fallen unter den Anwendungsbereich des MPG [103,104] (§§3, 6, 9, 13 MPG).</p> <p>Medizinprodukte sind nach dem MPG alle Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen oder andere Gegenstände mit medizinischer Zweckbestimmung, die zur Anwendung für Menschen bestimmt sind (§ 3 Nr. 1 MPG), insbesondere Produkte, die zur Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderungen von Krankheiten, Verletzungen und Behinderungen dienen. Die eingesetzten Produkte wie Bandagen und Verbände dienen der Linderung von Krankheiten und fallen unter den Begriff des Medizinprodukts. An dieser Stelle ist zu beachten: Seit dem 26.5.2020 sollte eigentlich die europäische Richtlinie zu Medizinprodukten umgesetzt sein. Aufgrund der Corona-Pandemie wurde dies auf den 26.05.2021 verschoben. Aber auch nach der neuen Regelung wären die eingesetzten Produkte als Medizinprodukt zu qualifizieren (Art. 2 Nr. 1 MDR).</p> <p>Sobald ein Produkt als Medizinprodukt einzustufen ist, ist ein bestimmtes Zulassungsverfahren einzuhalten. Grundvoraussetzungen des Inverkehrbringens ist der Erhalt einer CE-Kennzeichnung (§§ 6 I, 9 MPG/Art. 5, 20 MDR). Dafür bedarf es eines Konformitätsbewertungsverfahrens (§ 37 MPG/Art. 52 MDR.) Das Medizinprodukt wird in unterschiedliche Risikokategorien eingestuft. Bei einem höheren Grad des Risikos ist die Risikoklasse und somit die Voraussetzungen zum Erhalt einer CE-Kennzeichnung höher.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Identifizierte rechtliche Aspekte (Fortsetzung)

Aspekte	
	<p>Nach Einstufung des Medizinprodukts richten sich die Voraussetzungen an das Konformitätsbewertungsverfahren (§ 7 MPV). Während der Konformitätsprüfung wird festgestellt, ob das Produkt den jeweiligen Anforderungen der Verordnung entspricht.</p> <p>Die bei den Behandlungen der KPE verwendeten Medizinprodukte handelte es sich in der Regel um Produkte der Risikoklasse I, da von ihnen kein bzw. ein vernachlässigbares Risiko ausgeht (die allgemeine Klassifizierung richtet sich nach § 13 MPG/Art. 51 MDR).</p> <p>Den Hersteller treffen bei Medizinprodukten gesteigerte Pflichten (§ 29 MDR). Medizinprodukte müssen während ihrer gesamten Lebensdauer mit Blick auf die Qualität beurteilt werden. Es besteht eine dauerhafte Pflicht zur Überwachung des Produkts. Sobald das MDR in Kraft tritt, sind die Vigilanz- und Beobachtungspflichten nach Markteinführung in Art. 87 – 91 MDR geregelt.</p> <p>Nach dem MPG wird der Hersteller, der ein Medizinprodukt ohne die erforderliche CE-Kennzeichnung auf den Markt bringt, bei Fahrlässigkeit wegen einer Ordnungswidrigkeit und bei Vorsatz wegen einer Straftat sanktioniert, vgl. §§ 41 Nr. 2, 42 I MPG.</p> <p>Nach der MDR sind die Sanktionen bei Verstößen gegen die Vorgaben von den Mitgliedstaaten selbst zu regeln. In dem ergänzenden Gesetz zum MDR (MDG) sind die Sanktionen in Abschnitt 8 (§§ 59 ff.) geregelt und dort weiterhin als Straf- und Ordnungswidrigkeitsvorschriften ausgestaltet.</p>
<b>Sozialrechtliche Aspekte / Kostenübernahme</b>	Ob eine Behandlungsmethode vom Leistungsträger übernommen wird, unterscheidet sich typischerweise danach, ob es sich um eine gesetzliche oder private Versicherung handelt.
	<p><b>Gesetzliche Krankenkassen</b></p> <p>Für die gesetzliche Krankenversicherung gibt es eine Leistungsliste. Die Entscheidung, welche Behandlungsmethoden zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung gehören und damit in den Bereich der vertragsärztlichen Versorgung fallen, trifft grundsätzlich der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ([76,105,106] (§§2, 11, 34, 73, 82, 85, 92, 120).</p> <p>§ 11 SGB V enthält eine Übersicht der Leistungsarten, die von der gesetzlichen Krankenkasse erstattet werden. Grundsätzlich ist der Leistungskatalog der GKV als Rahmenrecht im SGB V geregelt. Der Versicherte hat einen Anspruch auf eine ausreichende, bedarfsgerechte, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechende medizinische Krankenbehandlung. Der Anspruch auf Sach- und Dienstleistungen ergibt sich aus § 2 I SGB V: Die Krankenkasse stellt den Versicherten die Leistungen, die im 3. Kapitel des SGB V genannt werden, zur Verfügung.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Identifizierte rechtliche Aspekte (Fortsetzung)

Aspekte	
	<p>Der genauere Leistungskatalog bzw. auf welche Leistung der Versicherte Anspruch hat, wird im Rahmen des Selbstverwaltungsprinzips vom G-BA in verbindlichen Richtlinien für einzelne Behandlungen bzw. Krankheiten konkretisiert. Die Befugnis ergibt sich aus §§ 91 -92 SGB V.</p> <p>Die Behandlungselemente der KPE (wie manuelle Lymphdrainage, Kompressionstherapie, Bewegungstherapie und Hautpflege) sind grds. Teil des Leistungskataloges der gesetzlichen Krankenkasse. Im März 2017 wurde vom G-BA beschlossen, dass die Diagnose eines Lymphödems ab Stadium II für den langfristigen Heilmittelbedarf gelistet wird, um somit der Patientin/ dem Patienten eine langfristige Versorgung der Erkrankung zu gewährleisten. Für die operativen Maßnahmen gibt es keinen Beschluss des G-BA.</p> <p>Wenn eine neue Behandlung, ein neues Hilfsmittel, etc., in den Katalog mit aufgenommen werden sollen, muss beim G-BA ein entsprechender Antrag gestellt werden. Antragsberechtigt sind unparteiische Mitglieder des G-BA, der GKV-Spitzenverband, KBV, DKG und die Patientenvertretung. Auch alle kassenärztlichen Vereinigungen sowie Bundesverbände der Krankenhausträger können entsprechende Anträge stellen. Anschließend entscheidet das Plenum über die Einleitung des Beratungsverfahrens und beauftragt einen Unterausschuss oder eine Arbeitsgruppe mit der Durchführung.</p> <p>Nach Definition der Kassenärztlichen Bundesvereinigung sind IGeL-Leistungen solche ärztlichen Leistungen, die von gesetzlich versicherten Patientinnen und Patienten nachgefragt werden, ärztlich empfehlenswert oder – je nach Intensität des Patientenwunsches – zumindest ärztlich vertretbar sind.</p> <p>Der Versicherte muss vor Behandlungsbeginn darauf hingewiesen werden, dass die IGeL-Leistung nicht vom Leistungskatalog erfasst ist und die Kosten selbstständig nach der GOÄ abgerechnet werden. Wenn die Patientin/ der Patient sich bereit erklärt, die Kosten selbst zu tragen, kann die Behandlung erfolgen.</p> <p>Operationen sind im Kontext des Lymphödems in der Regel IGeL (im Stadium I bereits nicht indiziert, aber auch für die anderen Stadien gibt es keine entsprechende Entscheidung des GBA), werden also nicht von der Krankenkasse übernommen.</p> <p>Grundsätzlich übernehmen gesetzliche Krankenkassen alternative Heilmethoden nur ausnahmsweise – es ist jedoch ein gewisser Wandel zu beobachten: Alternative Heilbehandlungsmethoden werden immer populärer und die Übernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen scheint zuzunehmen.</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Identifizierte rechtliche Aspekte (Fortsetzung)

Aspekte	
	<p>Ob und inwieweit die Behandlung mit Akupunktur im Leistungsumfang enthalten ist, ist zunächst von der jeweiligen Kasse abhängig. Den gesetzlichen Krankenkassen ist es freigestellt, inwiefern sie alternative Behandlungen mit in ihre Satzungsleistung mit aufnehmen.</p> <p>Akupunktur ist typischerweise eine IGeL (Individuelle Gesundheitsleistung). Die Patientin/ der Patient muss die Kosten der Behandlungen idR selbstständig tragen. (Die Kosten richten sich nach dem GOÄ Katalog für privatärztliche Leistungen). Nur in wenigen Ausnahmefällen handelt es sich nicht um eine IGeL, etwa bei chronischen Schmerzen der Lendenwirbelsäule [106]. Mit Bezug zum Lymphödem gilt Akupunktur grundsätzlich als IGeL – das heißt, inwieweit sie von der Krankenkasse übernommen wird, ist wie erläutert individuell nach Krankenkasse zu beurteilen. Viele Krankenkassen haben Akupunktur in ihren Leistungskatalog aufgenommen, dies ist jeweils bei der spezifischen Kasse zu eruieren. Die Möglichkeit der Erweiterung des Leistungskatalogs, auch auf die Akupunkturbehandlung, ergibt sich aus § 11 VI SGB V. Erfasst sind hiervon ausschließlich solche Leistungen, die eine Kasse zusätzlich und im unmittelbaren Zusammenhang zum allgemeinen Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung allen ihren Versicherten gewähren kann (BR-Drs. 17/6906). Entscheidend ist ebenfalls, dass die Leistung vom G-BA nicht ausgeschlossen wurde. Ebenfalls fallen Anwendungen wie Thermo- und Tiefenoszillation in den Bereich der alternativen Heilbehandlungen, deren Behandlungskosten regulär nicht von der Krankenkasse übernommen werden und als IGeL vom Behandelten selbst zu tragen sind.</p>
	<p><b>Private Krankenkassen</b></p> <p>Für privat Versicherte gilt der Abrechnungskatalog der GOÄ. Dieser legt die Vergütung der Ärzte fest. Eine Leistung, die in der GOÄ enthalten ist, kann über die private Krankenkasse erstattet werden.</p>
<p>AMG: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln; AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.; BGB: Bürgerliches Gesetzbuch; BGH: Bundesgerichtshof; BR-Drs.: Bundesrat-Drucksache; CE-Kennzeichnung: Europäische Konformität Kennzeichnung; EG: Europäische Gemeinschaft; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte; IGeL: Individuelle Gesundheitsleistung; MDR: Medical Device Regulation; MPG: Medizinproduktegesetz; RL: Richtlinie; SGB V: Fünftes Sozialgesetzbuch; StGB: Strafgesetzbuch</p>	



Tabelle 56: Rechtliche Aspekte und Normen

Rechtliche Aspekte	Besonderheiten der Behandlung eines Lymphödems	Normen	(Weiterführende) Literatur
<b>Behandlung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlungsvertrag zwischen Patient/-in und Arzt gem. § 630a BGB</li> <li>▪ Behandlungsmethode nach individueller Vereinbarung und nach Stadium der Erkrankung</li> <li>▪ Arzt: Pflichten wie Aufklärungs-, Dokumentationspflicht etc. §§ 630 c-g BGB</li> <li>▪ Fachstandard der jeweiligen Behandlungen ist einzuhalten, § 630a II BGB</li> <li>▪ Vergütung: § 630a I BGB - bei Privatpatienten und IGeL an die Patientin/ den Patienten selbst - bei Kassenpatienten erhält der Behandelnde einen sozialrechtlichen Vergütungsanspruch gegenüber der Kassenärztlichen Vereinigung</li> </ul>	<p>§ 630a I BGB, § 630a II BGB, § 630d BGB, § 630e BGB,</p> <p>SGB V §§ 73, 82 ff., 120 GOÄ GebüH</p>	<p><i>Spickhoff/Spickhoff/Medizinrecht</i>, 3. Aufl. 2018, §§ 630a - § 630h BGB [107]</p> <p><i>Lipp</i>, in: <i>Arztrecht/Laufs/Katzenmeier/Lipp</i>, 7. Aufl. 2015, III. Behandlungsvertrag [108]</p> <p><i>Katzenmeier/BeckOK BGB</i>, 55. Ed. 1.8. 2020, § 630a Rn. 122 ff. [109]</p> <p><i>Clausen</i>, in: <i>Terbille/Clausen/Schroeder-Printzen</i>, <i>Medizinrecht</i>, 3. Aufl. 2019, § 7 Vergütung der Heilberufe [110]</p> <p><i>Sproll/Krauskopf/Sozialversicherung, Pflegeversicherung</i>, 106. EL März 2020, SGB V §§ 73, 82 ff. [111]</p> <p><i>Knittel/Krauskopf/Sozialversicherung, Pflegeversicherung</i>, 106. EL März 2020, SGB V § 120</p>
<b>Regulatorische Aspekte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unverbindliche Leitlinie der AWMF: Richtlinie zur Behandlung</li> <li>▪ Medikamentöse Behandlung i.S.d. AMG nur ergänzend einzusetzen (AWMF)</li> <li>▪ Vorrangige konventionelle nicht-medikamentöse Behandlung: KPE (AWMF)</li> <li>▪ Mögliche Ergänzungen durch Akupunktur, Thermo-therapie, Tiefenoszillation oder Softlaser (AWMF)</li> <li>▪ Operative Eingriffe erst, wenn die konventionelle Behandlung zu keiner Besserung führt (AWMF)</li> </ul>	<p>Leitlinie AWMF</p> <p>AMG</p>	[50]

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Rechtliche Aspekte und Normen (Fortsetzung)

Rechtliche Aspekte	Besonderheiten der Behandlung eines Lymphödems	Normen	(Weiterführende) Literatur
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weitere Regulierungen: MPG</li> <li>▪ Bei KPE eingesetzte Bandagen, Kompressionsstrümpfe u.ä. sowie Akupunkturnadeln, Lymph taps oder Kinesiotape: Anwendungsbereich des MPG</li> <li>▪ Spezielle Zulassungsverfahren und spezielle Überwachungs- und Meldepflichten für Hersteller</li> </ul>	MPG/MDR	<i>Heßhaus/Spickhoff/Medizinrecht</i> , 3. Aufl. 2018, AMG [107] <i>Lücker/Spickhoff/Medizinrecht</i> , 3. Aufl. 2018, MPG [107] Kügel, in: Terbille/Clausen/Schroeder-Printzen, <i>Medizinrecht</i> , 3. Auflage 2019, § 14 Grundzüge des Arzneimittel- und Medizinprodukterechts [110]
<b>Zivilrechtliche Haftung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlungsfehler als Grundlage</li> <li>▪ Haftung auf Schadenersatz und ggf. Schmerzensgeld</li> <li>▪ Relevanz der Leitlinien AWMF (wenn auch selbst kein Recht im engeren Sinn): Konkretisierung des medizinischen Standards</li> <li>▪ Bei Abweichung: Behandlungsfehler</li> </ul>	§§ 280ff BGB, §§ 823 ff. BGB, § 630a II BGB	<i>Terbille</i> , in: Terbille/Clausen/Schroeder-Printzen, <i>Medizinrecht</i> , 3. Auflage 2019, § 1 Zivilrechtliche Arzthaftung [110] <i>Katzenmeier/BeckOK BGB</i> , 54. Edition 2020, § 630a, § 630h BGB [109]  <i>Spickhoff/Spickhoff/Medizinrecht</i> 3. Aufl. 2018 § 630a BGB [107] <i>Müller</i> , in: Terbille/Clausen/Schroeder-Printzen, <i>Medizinrecht</i> , 3. Aufl. 2019, § 2 Medizinschadensrecht [110]

(Fortsetzung)

Tabelle 56: Rechtliche Aspekte und Normen (Fortsetzung)

Rechtliche Aspekte	Besonderheiten der Behandlung eines Lymphödems	Normen	(Weiterführende) Literatur
<b>Sozialversicherungsrechtlicher Anspruch</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kostenübernahme nach Leistungsumfang der GKV (G-BA)</li> <li>▪ KPE im Leistungskatalog enthalten</li> <li>▪ Bei Erweiterung des Leistungsumfangs: Antrag bei G-BA</li> <li>▪ Privatärztliche Leistung nach GOÄ</li> <li>▪ Individuelle Gesundheitsleistung (IGeL): individuell mit dem Behandelnden vereinbart, Kosten werden von Krankenkasse nicht übernommen</li> <li>▪ Alternative Behandlungsmethoden sowie (experimentelle) Operationen i.d.R. IGeL; Kosten trägt der/ die Patient/-in selbst</li> </ul>	§§ 2, 11 SGB V	<p>[105] [76] <i>Nebendahl/Spickhoff/Medizinrecht</i>, 3. Aufl. 2018, § 11 SGB V [107]</p>
<b>Strafbarkeit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Körperverletzung § 223 StGB</li> <li>▪ Einwilligung als Rechtfertigungsgrund</li> </ul>	§ 223 StGB	<p><i>Joecks/Münchener Kommentar StGB</i>, 3. Aufl. 2017, § 223, Rn. 43-55 [112] <i>Sternberg Lieben/Schönke-Schröder StGB</i>, 30. Aufl. 2019 § 223, Rn. 27 – 31. [113]</p>
<p>AMG: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln; Aufl.: Auflage; AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.; BGB: Bürgerliches Gesetzbuch; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOÄ: Gebührenordnung für Ärzte; IGeL: Individuelle Gesundheitsleistung; MDR: Medical Device Regulation; MPG: Medizinproduktegesetz; Rn: Randnummer; SGB V: Fünftes Buch Sozialgesetzbuch; StGB: Strafgesetzbuch</p>			

## **A5.4 Organisatorische Aspekte**

### **A5.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie**

Die Bearbeitung dieser Domäne erfolgte anhand von orientierenden Recherchen in MEDLINE sowie via Google im Internet. Darüber hinaus wurde in den zur Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien nach organisatorischen Aspekten gesucht.

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen wurden von einer Person auf Aussagen zu organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologien gesichtet. Das Ergebnis wurde durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Insgesamt wurden 17 Publikationen für die Aufbereitung der organisatorischen Aspekte herangezogen. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.4.

### **A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte**

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, die durch eine Behandlungsmethode – im vorliegenden Fall nicht medikamentöse Verfahren – auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientierte sich an dem von Perleth et al. 2014 vorgeschlagenen Raster [77]. Der Fokus lag dabei auf den organisatorischen Rahmenbedingungen sowie Voraussetzungen und Folgen im Hinblick auf die identifizierten Behandlungsmethoden. Da viele der nicht medikamentösen Verfahren oft lebenslang Anwendung finden, spielt das Setting der Therapie (ambulant, zu Hause/Heimprogramm, stationär) und der Leistungserbringer eine wichtige Rolle. Weitere Aspekte sind neben der Vergütung der Intervention durch die gesetzlichen Krankenkassen auch spezielle Anschaffungskosten. In Anbetracht der vielfältigen konservativen und operativen Therapien, die oft auch von unterschiedlichen Leistungserbringern durchgeführt werden, ist eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit wichtig.

Die identifizierten organisatorischen Implikationen sind in Tabelle 57 dargestellt.

Tabelle 57: Identifizierte organisatorische Aspekte für die in der Nutzenbewertung identifizierten Interventionen

<b>Intervention</b>	<b>Orte der medizinischen Versorgung (Setting), Leistungserbringer</b>	<b>Weitere organisatorische Aspekte</b>	<b>Kostenübernahme durch gesetzliche Krankenkasse</b>
KPE Komponente 1 (Lymphdrainage/MLD)	Ambulant, ggf. auch stationär/Reha, ärztliches oder medizinisches Fachpersonal	Komponente der KPE, welche der Standardtherapie für Personen mit Lymphödem entspricht [79].	Kosten werden übernommen [78]
KPE Komponente 2 (Kompression/Binde)	Ambulant, ggf. auch stationär/Reha, ärztliches oder medizinisches Fachpersonal	Komponente der KPE, welche der Standardtherapie für Personen mit Lymphödem entspricht [79].	Kosten werden übernommen [78]
KPE Komponente 3 (Sport oder Bewegungstherapie)	Ambulant, ggf. auch stationär, ärztliches oder medizinisches Fachpersonal	Bewegungstherapie ist – je nach Art der körperlichen Betätigung – häufig Teil der KPE [79].	Kosten werden übernommen [78]
Diverse KPE-Komponenten (Heimprogramm, Selbsttherapie)	Zuhause, initiales Training ambulant oder ggf. auch stationär/Reha, ärztliches oder medizinisches Fachpersonal	Das Heimprogramm/Selbsttherapie kann unterschiedliche Komponenten mit einschließen wie selbstangewandte manuelle Lymphdrainage, Kompression, Hautpflege und Bewegungstherapie, die die Person nach einem initialen Training durch einen Physiotherapeuten in Eigenregie ausführt. Die Selbsttherapie gehört laut AWMF-Leitlinie zur Standardtherapie [50]. Ressourcen für ein entsprechendes Training durch Fachpersonal müssen eingeplant werden, aber die Hoffnung ist, dass sich insgesamt die Kosten für die Behandlung des Lymphödems reduzieren lassen [36].	Selbsttherapie ist Teil der KPE, unklar ob Kosten für das Training übernommen werden, da Kosten nicht explizit im Heilmittelkatalog genannt [50,78,79]

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Identifizierte organisatorische Aspekte für die in der Nutzenbewertung identifizierten Interventionen (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>	<b>Orte der medizinischen Versorgung (Setting), Leistungserbringer</b>	<b>Weitere organisatorische Aspekte</b>	<b>Kostenübernahme durch gesetzliche Krankenkasse</b>
Kinesiotape	Ambulant, zu Hause, ggf. auch stationär/Reha, ärztliches oder medizinisches Fachpersonal	Die Kinesiotape ist nicht Teil der Standardtherapie, die Personen mit Lymphödem angeboten wird. Laut AWMF-Leitlinie wird die Anwendung eines elastischen Tape anstelle einer Kompressionstherapie nicht empfohlen und reduziert als additive Maßnahme unter einem Kompressionsstrumpf nicht das Ödemvolumen oder den Spannungsschmerz [50].  Für die Applikation müssten Personal bzw. Patientinnen und Patienten oder deren Angehörige ausgebildet werden. Manche Studien berichten über Wunden, die auf die unsachgemäße Entfernung des Tapes zurückgeführt wurden [25]	Nur private Versicherungen [80]
Intermittierende pneumatische Kompression	Ambulant, zu Hause, ggf. auch stationär/Reha, ärztliches Fachpersonal	Für die intermittierende pneumatische Kompression müssen zusätzliche Geräte angeschafft werden [114]. Bei der Nutzung zu Hause ist eine Einführung der Patientinnen und Patienten bzgl. der Anwendung nötig [30,41]. Neuere Geräte könnten die Compliance der Personen aufgrund der einfacheren Nutzbarkeit erleichtern [79]	Kosten werden übernommen [82,115]
Chirurgische Verfahren	Stationär, in spezialisierten Zentren, ärztliches Fachpersonal	Wird Personen ohne Verbesserung unter konservativer Therapie angeboten. Personen mit fortgeschrittenen Lymphödemstadien brauchen unter Umständen trotzdem weiterhin langfristig eine Kombination mit Physiotherapie und/oder anderer Kompression [34]. Diese Therapie erfordert eine stationäre Aufnahme und ausgebildetes Personal.	Kosten werden übernommen [116]

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Identifizierte organisatorische Aspekte für die in der Nutzenbewertung identifizierten Interventionen (Fortsetzung)

<b>Intervention</b>	<b>Orte der medizinischen Versorgung (Setting), Leistungserbringer</b>	<b>Weitere organisatorische Aspekte</b>	<b>Kostenübernahme durch gesetzliche Krankenkasse</b>
Laser	Ambulant, ärztliches Fachpersonal	Die Behandlung mit Laser gehört nicht zu den Standardtherapien, die Personen mit Lymphödem angeboten werden [79]. Diese Therapie erfordert spezielle Geräte und ausgebildetes Personal [34,38].	Nein [117]
Akupunktur	Ambulant, ärztliches Fachpersonal	Akupunktur ist keine Standardtherapie des Lymphödems. [79]. Diese Therapie erfordert spezielle Geräte und ausgebildetes Personal	Private Versicherungen und zum Teil auch gesetzliche Krankenversicherungen (abhängig von gesetzlicher Versicherung) [81]
PRP (Plättchenreiches Plasma)	Nur in spezialisierten Zentren, ärztliches Fachpersonal	Plättchenreiches Plasma ist keine Standardtherapie des Lymphödems [15,79]. Diese Therapie erfordert spezielle Geräte und ausgebildetes Personal	Unklar
KPE: Komplexe physikalische Entstauungstherapie; PRP: Plättchenreiches Plasma			

## **A6 Würdigung der Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht**

Insgesamt wurden 16 Stellungnahmen zum vorläufigen HTA-Bericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des vorläufigen HTA-Berichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Die Stellungnahmen werden in den nachfolgenden Abschnitten A6.1 bis A6.19 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des HTA-Berichts gegenüber dem vorläufigen HTA-Bericht, die sich unter anderem durch die Anhörung zum vorläufigen HTA-Bericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

### **A6.1 Änderungsvorschläge für den Hintergrund**

Eine Stellungnahme kommentierte mehrere Punkte aus dem Hintergrund. So wird angemerkt, dass es neben den im Hintergrund genannten Ursachen für sekundäre Lymphödeme noch eine Reihe anderer, nicht genannter Ursachen gibt und neben den anderen Klassifikationen des Lymphödems auch die deutsche Klassifikation dargestellt werden sollte. Der Begriff der Elephantiasis sei laut Stellungnehmenden veraltet. Zudem wurde darauf hingewiesen, dass die Inspektion bei der Untersuchung nicht zwingend im Stehen stattfinden muss, da dies zum Teil nicht möglich sei. Bezüglich der genannten Prävalenz, wird darauf hingewiesen, dass die genannten Daten qualitative Limitationen haben, weil damals keine genauen ICD-Kodierungen möglich waren und die Daten z. T. von 2003 und 2010 stammen.

Im Hintergrund (Abschnitt 1.2.2) wurde bei den genannten Ursachen des sekundären Lymphödems ergänzt, dass es sich hier um Beispiele handelt, damit klar ist, dass die Liste nicht den Anspruch auf Vollständigkeit erhebt. Die Spezifizierung in Abschnitt 1.2.6, dass die Inspektion im Stehen erfolgt, wurde entfernt, da die deutsche Leitlinie beschreibt, dass die Inspektion im Stehen und im Liegen vorgenommen wird. Der Begriff der Elephantiasis in Abschnitt 1.2.5 wurde um den Hinweis ergänzt, dass der Begriff nicht mehr gebräuchlich ist.

Bei der Beschreibung der Stadieneinteilungen wird auch die deutsche Leitlinie zitiert und zusammen mit den Kriterien anderer Einteilungen dargestellt, damit verständlich ist, ab wann Lymphödeme in diesem Bericht als fortgeschritten betrachtet werden. Viele der im HTA genannten Studien mit Prävalenzdaten werden auch in der AWMF-Leitlinie bzgl. ihrer epidemiologischen Daten zitiert und es liegen wohl keine besseren Daten vor. Entsprechend



wurden bezüglich der Beschreibung der Stadieneinteilungen und Epidemiologie keine Änderungen im Bericht vorgenommen.

### **A6.2 Wirkmechanismen der Komponenten der KPE**

Je eine Stellungnahme wies darauf hin, dass es noch andere, und ggf. auch wichtigere Wirkmechanismen, für die manuelle Lymphdrainage und die Kompression gibt, als die im Hintergrund genannten.

Ziel des Hintergrundtextes ist es, nur kurz die bekanntesten Verfahren zu nennen und Beispiele möglicher Wirkmechanismen zu nennen. Eine umfassende Darstellung aller Verfahren wird in diesem Rahmen auch nicht angestrebt. Um dies klarzustellen, wurde der Text in Abschnitt 1.2.7 entsprechend adaptiert.

### **A6.3 Anliegen der Themenvorschlagenden**

In zwei Stellungnahmen wurde angemerkt, dass der Bericht nicht die Behandlung der Hautveränderungen im Stadium III des Lymphödems untersucht und somit nicht die Frage der Themenvorschlagenden adressiert bzw. die Fragestellung umformuliert wurde.

Der Bericht untersuchte breiter den Nutzen der Behandlung der für Hautveränderungen ursächlichen Grunderkrankung, d. h. des fortgeschrittenen Lymphödems. Mögliche Effekte bezüglich Komplikationen wie Hautveränderungen wären auch berichtet worden, wenn die eingeschlossenen Studien sie untersucht hätten. In den Kernaussagen und Abschnitt 4.3, 7 und 9 wurde nun explizit erwähnt, dass sich hierzu keine belastbaren Daten fanden.

### **A6.4 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext – Population**

In 6 Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei den Populationen in den eingeschlossenen Studien fast ausschließlich um Personen mit Status nach Mammakarzinom handelt, die auch häufig Patienten mit Metastasen ausschließen. Die Ergebnisse aus diesen Studien ließen sich nicht unbedingt auf Populationen, die palliativ behandelt werden oder Lymphödeme an anderen Lokalisationen und/oder aufgrund von anderen Ursachen haben, übertragen.

In einer Stellungnahmen wurde zudem darauf hingewiesen, dass in manchen Studien Patienten mit nicht dellbarem Ödem oder Kompression in den letzten 6 Monaten ausgeschlossen worden seien. Patienten mit dellbarem Ödem hätten zu viel Eiweiß im Ödem, so dass sich dieses nicht wegdrücken ließe.

Der vorläufige HTA weist bereits darauf hin, dass fast alle identifizierten Studien Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs als Grunderkrankung untersuchten. Damit dieser Punkt noch nachvollziehbarer wird, wurden die Kernaussagen sowie Abschnitt 7 und 9 mit Informationen zu den Grunderkrankungen der Populationen ergänzt. Zudem wurde nochmals explizit darauf

hingewiesen, dass in den meisten Studien die obere Extremität vom Lymphödem betroffen ist. Im Abschnitt 7 wurde auf zusätzliche Einschränkungen bezüglich der Brustkrebserkrankung eingegangen.

#### **A6.5 Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext – Interventionen**

Laut 3 Stellungnahmen entspricht die Durchführung der Therapien in den identifizierten Studien bzw. im Ausland nicht der in Deutschland üblichen. Andererseits merkten 3 Stellungnehmende auch an, dass es auch innerhalb von Deutschland deutliche (Qualitäts-) Unterschiede bezüglich der Durchführung der Therapien gibt. Zum Teil wird auch mangelnde Aus- und Weiterbildung als Grund genannt. Eine Stellungnahme erwähnte, dass auch in Deutschland häufig außerhalb von Studien keine Bewegungsprogramme angeboten würden und Hautpflege erst bei Komplikationen in die Therapie integriert wird. Insbesondere wurde in der Anhörung und in 6 Stellungnahmen betont, dass als Grundvoraussetzung für eine adäquate Wirkung MLD und Kompression kombiniert werden müssen.

Zwei Stellungnahmen wiesen darauf hin, dass die Dauer der manuellen Lymphdrainage in den eingeschlossenen Studien häufig zu kurz sei. In Deutschland entspräche der Standard einer Therapiedauer von 45-60 Minuten. Eine der Stellungnahmen kritisierte auch, dass Angaben zu den angewendeten Drücken bei der MLD fehlten und die Behandler im Gegensatz zu Deutschland nicht eine Zertifizierung für die MLD Behandlung hätten, sondern zum Teil einen anderen Hintergrund hätten, wie Krankenschwestern.

Eine Stellungnahme merkte an, dass Studien mit Kompressionskleidung als (Co-Intervention) laut Einschlusskriterien zugelassen worden wären, obwohl laut deutscher Leitlinie in Phase I lymphologische mehrlagige Wechselverbände angewendet werden sollen.

In allen Studien bis auf eine, die MLD oder Kompression als Prüf- oder Vergleichsintervention untersuchen, werden beide Therapien angewendet. Die zweite Therapie ist dabei häufig Teil der Co-Interventionen. Andererseits ist es tatsächlich so, dass nur in 3 der 18 Studien, in denen MLD zur Anwendung kam, über eine Therapiedauer von mehr als 45 Minuten Dauer berichtet wurde. Zudem fehlten auch Angaben bezüglich der Dauer der Therapie bei 8 der 18 Studien.

In der Anhörung wurde die Frage der Übertragbarkeit diskutiert, aber es konnten keine allgemein anerkannten Kriterien etabliert werden, welche eine Beurteilung der Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext erlauben würden. Damit dieser Punkt bei der Interpretation der Daten klar ist, wurde die Information bzgl. der Kombination der beiden Therapien in den Kernaussagen und Schlussfolgerungen ergänzt. Eine Beschreibung der Dauer der Kompressionstherapien wurde in den Kernaussagen nicht ergänzt, da hier der Standard weniger klar zu sein scheint. Ein Abschnitt, der die Schwierigkeit der Beurteilung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sowie die auch in

Deutschland bestehenden Qualitätsunterschiede anspricht wurde in den Kernaussagen und Schlussfolgerungen ergänzt.

#### **A6.6 Evaluation der gesamten KPE statt einzelner Komponenten**

Eine Stellungnahme merkte an, dass in dem HTA-Bericht die Komponenten der KPE separat analysiert, evaluiert und interpretiert würden, obwohl die deutsche Leitlinie empfiehlt, alle Komponenten der KPE in ihrer Gesamtheit zu betrachten.

Die separate Analyse der Komponenten der KPE ist durch den vorhandenen Studienpool bedingt, wobei hier festzuhalten ist, dass die Patientinnen und Patienten in fast allen Studien nicht nur eine Prüf- und Vergleichsintervention erhalten hatten, sondern auch noch eine Reihe von Co-Interventionen, die häufig (weitere) Komponenten der KPE enthielten. Auch diese Co-Interventionen wurden bei der Zusammenfassung der Ergebnisse in Betracht gezogen. Eine Änderung für den HTA-Bericht ergibt sich hier nicht.

#### **A6.7 Durchführbarkeit und Attraktivität von Heimprogrammen bzw. Selbstanwendungen für die Patientinnen und Patienten**

Eine Stellungnahme wies darauf hin, dass die genannten Heimprogramme und insbesondere die MLD für die Patientinnen und Patienten nicht adäquat durchführbar sind und für sie auch keine Erleichterung bedeuten, da die Durchführung sehr anstrengend ist. Andererseits wird aber auch eine Studie erwähnt, in der Selbstanwendung mit einer besseren Lebensqualität und einem geringeren Gefühl der Hilflosigkeit verbunden sei. Eine Stellungnahme erwähnte, dass Selbsttherapie bei fehlendem Feedback zu Schaden führen könne.

Die Evidenzlage in diesem Bericht ist eher umgekehrt: es fand sich ein Anhaltspunkt zum Nutzen der Heimtherapie, während sich für die von Fachpersonal durchgeführte MLD kein Anhaltspunkt für einen Nutzen fand. In der Domäne Organisatorisches (Abschnitt 6.4) sowie in den Kernaussagen und Abschnitt 9) wurde der Punkt, dass eine Eigenbehandlung insbesondere mit der MLD schwierig ist, aufgegriffen und erwähnt, dass bei Selbstanwendungen und Heimprogrammen nicht klar ist, ob dies von den Patientinnen und Patienten als Erleichterung wahrgenommen wird. Auf den Punkt einer möglicherweise weniger wirksamen selbstangewendeten MLD vs. MLD durch Fachpersonal wurde in Anbetracht fehlender, eingeschlossener Studien nicht eingegangen.

#### **A6.8 Effekte der intermittierenden pneumatischen Kompression in der Studie von Szolnoky 2009**

Zwei Stellungnahmen wiesen darauf hin, dass laut Abbildung in der Studie von Szolnoky ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen IPK und keine IPK für den Endpunkt Schwellung gefunden wurde.

In der Abbildung der genannten Studie von Szolnoky 2009 scheint sich einer der p-Werte tatsächlich nicht auf den Vergleich der beiden Kurven, sondern auf den Vergleich zu den einzelnen Messzeitpunkten zu beziehen. Die Ergebnisse zum Endpunkt Schwellung und die entsprechenden Abschnitte zu den Ergebnissen der IPK (Kernaussagen, Abschnitte 4.3, 4.5.6.1, 4.6, 4.7, und Kapitel 7) wurden korrigiert.

#### **A6.9 Effekte der intermittierenden pneumatischen Kompression in der Studie von Szuba 2002**

Eine Stellungnahme merkte an, dass für die Studie von Szuba 2002 von einem Nutzen der IPK ausgegangen werden müsste, da sich hier ein statistisch signifikanter Effekt der IPK vs. keine IPK fand.

Aufgrund ähnlicher Co-Interventionen wurden die Studien von Szuba 2002 und Dunn 2019, entsprechend dem Vorgehen im Rest des Berichts, narrativ zusammengefasst, obwohl hier unterschiedliche Extremitäten untersucht wurden. Dadurch konnte in der Gesamtschau kein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet werden. Eine Änderung für den HTA-Bericht ergibt sich hier nicht.

#### **A6.10 Effekte der intermittierenden pneumatischen Kompression verglichen mit Baseline**

Zwei Stellungnahmen merkten an, dass sowohl für die IPK als auch für die MLD von einem Nutzen auszugehen sei, da in der Studie von Sanal-Toprak 2019 für beide Therapiearme für mehrere Endpunkte (Schmerz, Beweglichkeit, Stauungsbeschwerden und Spannungen) statistisch signifikanten Verbesserungen verglichen mit Baseline berichtet würden. Die Aussage, dass sich bei dieser Studie kein Anhaltspunkt für einen Nutzen fände, würde ihres Erachtens sonst zu Verunsicherungen und falschen Schlussfolgerungen führen.

Der vorläufige HTA-Bericht berichtet über die Veränderungen verglichen mit Baseline nicht nur in den Ergebnistabellen in den Anhängen, sondern auch im Abschnitt zu den patientenrelevanten Endpunkten im Haupttext. Ein Nutzen der untersuchten Prüf- und Vergleichsinterventionen lässt sich aus den Veränderungen jedoch nicht automatisch ableiten. Bei der genannten Studie ist zum Beispiel unklar, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vorher schon eine Therapie ihres Lymphödems erhalten hatten. Die Brustoperation musste nur mindestens 3 Monate her sein. Entsprechend gibt es mehrere mögliche andere Erklärungen für die beobachteten Verbesserungen des Lymphödems in den beiden Studiengruppen. Wie fast alle eingeschlossenen Studien erhielten die Patientinnen und Patienten auch Co-Interventionen. So wäre auch denkbar, dass weder die Prüf- noch die Vergleichsintervention zu einer Verbesserung führen, sondern die Co-Interventionen, d. h. die Behandlung mit Kompression und Sport. Auch eine spontane Verbesserung in der Studienpopulation kann nicht ausgeschlossen werden. Entsprechend kann aufgrund von Veränderungen verglichen mit Baseline nicht automatisch von der Wirksamkeit der Prüf- und /

oder Vergleichsintervention ausgegangen werden. Es wurden keine Änderungen am HTA vorgenommen.

#### **A6.11 Vergleich operativer und nicht-operativer Interventionen**

Eine Stellungnahme beschrieb, dass konservative und chirurgische Therapien zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt würden, da operative Therapien laut Leitlinie erst nach leitliniengerechter konservativer Therapie mit KPE durchgeführt werden sollen. Ein Vergleich dieser Therapien sei daher inadäquat.

Es ist korrekt, dass die AWMF-Leitlinie eine operative Behandlung erst nach der komplexen physikalischen Entstauungstherapie empfiehlt. Das gilt aber nicht nur für operative Verfahren. So wird z. B. auch die IPK laut AWMF-Leitlinie „erst additiv bei fehlender Kompensation unter komplexer physikalischer Entstauungstherapie“ empfohlen. Abgesehen davon ist es nicht so, dass eine Forschungsfrage nicht von Interesse ist, nur weil aktuell in Leitlinien ein anderes Vorgehen empfohlen wird. Diese Therapien sind trotzdem für die Fragestellung relevant. Eine Änderung für den Bericht ergibt sich nicht.

#### **A6.12 Andere operative Verfahren als der vaskularisierte Lymphknotentransfer werden nicht erwähnt**

Vier Stellungnahmen merkten an, dass der Bericht neben dem vaskularisierten Lymphknotentransfer nicht auf andere operative Verfahren eingeht. In der Anhörung wurde erwähnt, dass die lymphovenöse Anastomose ein etabliertes und das am wenigsten invasive Verfahren ist.

Im Hintergrund werden bereits andere operative Verfahren erwähnt. Zu diesen fanden sich aber keine Studien, die den Einschlusskriterien dieses Berichts entsprachen. Damit dies klarer ist, wurde in den Kernaussagen und Schlussfolgerungen eine Passage ergänzt, die nochmals explizit auf diesen Mangel an Evidenz hinweist.

#### **A6.13 Zusätzliche randomisiert kontrollierte Studie zum Lymphödem bei Kopf- und Halstumoren**

Eine Stellungnahme verwies auf einen systematischen Review, der über eine relevante randomisiert kontrollierte Studie zur Behandlung vom Lymphödem im Kopf-Hals-Bereich berichtet. Auch im Rahmen der Anhörung wurde auf diese Studie [118] verwiesen.

In der Studie von Alamoudi ist nicht klar, ob die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein fortgeschrittenes Lymphödem haben. Daher wurde sie im Rahmen des Screenings ausgeschlossen.

Eine andere Stellungnahme wies auf drei weitere randomisiert kontrollierte Studien hin: Lacomba 2010, De Vrieze 2018 und Noori 2014. Die Studie von Lacomba et al. untersuchte den präventiven Einsatz der KPE und nicht den Nutzen der KPE bei bestehendem, fortgeschrittenen Lymphödem [119]. Die Studie von Noori et al. verglich verschiedene Formen der Kompression und erfüllte daher auch nicht die Einschlusskriterien dieses Berichts [120]. Bei der Publikation von De Vrieze handelt es sich um ein Studienprotokoll. Eine Publikation der Ergebnisse wurde nicht identifiziert [121]. Es ergibt sich keine Änderung für den HTA-Bericht.

#### **A6.14 Informationen zur Betroffenenbefragung**

Eine Stellungnahme fragte nach zusätzlichen Informationen bzgl. der Betroffenenbefragung wie die Zahl der befragten Patientinnen und Patienten und ihrer Krankheitsbilder.

Informationen zu den Erkrankungen oder sonstige Details zu den Patientinnen und Patienten werden in den Berichten nicht dargestellt, aber das methodische Vorgehen wurde bei den Methoden (Abschnitt 3.5) ergänzt.

#### **A6.15 Dauer der Entstauungsphase in der gesundheitsökonomischen Evaluation**

In drei Stellungnahmen wurde angesprochen, dass die angenommene Dauer von einem Monat für die Entstauungsphase im Rahmen der gesundheitsökonomischen Evaluation zu lang sei. Erfahrungsgemäß ginge man laut einer Stellungnahme von 2-3 Wochen aus und aufgrund einer Pilotstudie, solle man von einem Durchschnitt von 9,57 Tagen ausgehen. In den anderen zwei Stellungnahmen wurde von 2 Wochen Therapie in der ersten Phase ausgegangen und von 1-2x wöchentlichen Therapien in der zweiten Phase.

Die Annahme von einem Monat beruht auf den Angaben der AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Lymphödeme“. In der Annahme, dass diese Behandlungsdauer dem aktuell in Deutschland geforderten Standard entspricht, wurde dies dem aktuellen Szenario zugrunde gelegt. Eine Änderung für den Bericht ergibt sich nicht.

#### **A6.16 Kosten je nach klinischem Verlauf nach operativer und konservativer Therapie**

Eine Stellungnahme merkte an, dass mögliche Wiederverschlechterungen bei konservativer Therapie auf einer inkorrekten Durchführung der KPE beruhen können. Häufig würde die MLD ohne anschließende Kompression durchgeführt und Studien würden zeigen, dass Kompression, wenn sie denn durchgeführt würde, oft mit unzureichenden Drücken appliziert würde. Die Schlussfolgerung, dass die Operation eine kostengünstige Alternative darstelle sei dann falsch, weil die Kosten für die konservative Behandlung aufgrund fehlender Wirksamkeit überschätzt würden. Zwei weitere Stellungnahmen hielten fest, dass es zu optimistisch sei, bei den Kosten eines Lymphknotentransfers von einer Heilung auszugehen bzw. dass die Kosten der MLD und Kompressionstherapie hier hinzugerechnet werden sollten.

Bei der konservativen Therapie wurde in diesem Bericht davon ausgegangen, dass diese im Allgemeinen nicht kurativ ist, während für die operative Therapie zumindest das Potential einer Heilung angenommen wurde. Dies wurde auch während der Anhörung diskutiert und bestätigt. Demnach sind zwar nicht immer bestehende (Gewebe-)Veränderungen aufgrund eines Lymphödems reversibel, es aber durchaus möglich ist, dass die Patientinnen und Patienten nach einer operativen Intervention, abgesehen von den prä- oder kurzfristigeren postoperativen Therapien, keine weiteren langfristigen, konservativen Maßnahmen mehr brauchen. Schätzungen der Kosteneffektivität mit Berücksichtigung der Häufigkeit verschiedener klinischer Verläufe inklusive möglicher Wiederverschlechterungen je nach Intervention wurden aufgrund von fehlenden Daten nicht durchgeführt. Entsprechend wurden in dem Bericht nur die Kosten der Interventionen dargestellt. In Abschnitt 5.1 wurde ein Satz ergänzt, der thematisiert, dass nach der OP weitere Kosten aufgrund der postoperativen Rehabilitation sowie je nach Therapieerfolg weiterhin benötigter Behandlungen des Lymphödems entstehen können.

#### **A6.17 Kosten des vaskularisierten Lymphknotentransfers**

Eine Stellungnahme thematisierte, dass die Kosten für den vaskularisierten Lymphknotentransfer unterschätzt würden. Dieser Punkt wurde im Rahmen der Anhörung diskutiert und die Stellungnehmenden haben noch nachträglich Vorschläge für die relevanten Kodierungen unterbreitet.

Die Kodierung, und damit die möglichen Erstattungsbeträge, für den vaskularisierten Lymphknotentransfer wurde kontrovers diskutiert und nun geändert. Wie von einem Stellungnehmenden angeregt, wurde nun der für die Kodierung relevante OPS-Code 5-858.41 verwendet, der dann in Kombination mit der Hauptdiagnose I97.21 zur DRG J22Z führt (Annahmen: Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs als Grunderkrankung, Verweildauer 5 Tage). Der Erstattungsbetrag beträgt nun 3128,71 € und wurde entsprechend im Bericht (Kernaussagen, Abschnitt 5.1, 7 und A4.1.2) angepasst. Der OPS-Code 5-858.47 sowie die Hauptdiagnose I97.85, ebenfalls von dem Stellungnehmenden vorgeschlagen, fanden in dieser Kodierung keine Verwendung, da sie sich auf die hier nicht betrachtete Leisten- und Genitalregion beziehen. In den Kernaussagen und Schlussfolgerungen wird nochmals explizit das Szenario für die Kostenschätzungen erwähnt.

#### **A6.18 Definition des Lymphödems**

Eine Stellungnahme merkte die Aussage einer in der sozialen Domäne zitierten Studie an, dass ein Problem bestünde, eine klare, internationale Definition des Lymphödems zu etablieren. Das Lymphödem wird laut Stellungnehmenden in den Leitlinien der AWMF klar definiert. Eine andere Stellungnahme wies darauf hin, dass bei der Interpretation von Lymphödemstatistiken die extrem vielen Fehldiagnosen eine erhebliche Bedeutung hätten.

Die Aussage der im Bericht zitierten Studie war, dass es keine klaren, internationalen Definitionen gibt und nicht, dass es für Deutschland keine Definition gibt. Die zweite Stellungnahme scheint konsistent mit der bisherigen Aussage des Berichts. Der Text im Bericht (Abschnitt 6.2) wurde umformuliert, damit er klarer ist.

#### **A6.19 Vergleich zwischen HTA und deutschen Leitlinien**

Drei Stellungnahmen wiesen darauf hin, dass für manche Therapien, basierend auf der untersuchten Evidenz, kein Nutzen nachgewiesen wurde und dies zum Teil im Widerspruch zu den Empfehlungen der deutschen Leitlinien stünde. Es wurde befürchtet, dass dies zur Verunsicherung von Betroffenen führen könnte.

Ziel dieses Berichtes ist die Evaluation der vorhandenen Evidenz zum Nutzen basierend auf randomisiert kontrollierten Studien. Im Gegensatz zu einer Leitlinie ist es nicht das Ziel, konkrete Therapieempfehlungen zu entwickeln, bei denen auch andere Formen der Evidenz inklusive nicht-randomisierter Studien oder Expertenkonsens berücksichtigt werden. Das Vorliegen von Leitlinienempfehlungen bei fehlender Evidenz basierend auf randomisiert kontrollierten Studien ist somit durch die unterschiedlichen Aufgaben und Ziele von HTA-Berichten und Leitlinien begründet. Es wurden keine Änderungen im Bericht vorgenommen.



## A7 Literatur

1. Hinterseer M, Knez A. Erkrankungen der Lymphgefäße. In: Baenkler H-W, Goldschmidt H, Hahn J-M et al (Ed). Kurzlehrbuch Innere Medizin. Georg Thieme Verlag; 2015. S. 120-121.
2. Fritsch H, Kühnel W. Systematik der Lymphgefäße und -knoten. In: Fritsch H, Kühnel W (Ed). Taschenatlas Anatomie, Band 2: Innere Organe. Georg Thieme Verlag; 2018. S. 92-100.
3. Mehrara B. Clinical features and diagnosis of peripheral lymphedema [online]. 2019 [Zugriff: 26.11.2019]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-peripheral-lymphedema>.
4. Lymphologen GD. S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Lymphödeme [online]. 2017 [Zugriff: 25.11.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/058-001l\\_S2k\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_Lymphoedeme\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001l_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2019-07.pdf).
5. Moffatt CJ, Franks PJ, Doherty DC et al. Lymphoedema: an underestimated health problem. QJM : monthly journal of the Association of Physicians 2003; 96(10): 731-738. <https://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcg126>.
6. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary Lymphedema in Children and Adolescents: A Follow-up Study and Review. Pediatrics 1985; 76(2): 206-218.
7. Dale RF. The inheritance of primary lymphoedema. Journal of Medical Genetics 1985; 22(4): 274-278. <https://dx.doi.org/10.1136/jmg.22.4.274>.
8. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS et al. Lymphedema beyond breast cancer. Cancer 2010; 116(22): 5138-5149. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.25458>.
9. Mehrara B. Clinical staging and conservative management of peripheral lymphedema [online]. 2019 [Zugriff: 26.11.2019]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-staging-and-conservative-management-of-peripheral-lymphedema>.
10. Földi E, Baumeister RGH, Bräutigam P et al. Zur Diagnostik und Therapie des Lymphödems. Dtsch Arztebl International 1998; 95(13): A-740.
11. Mehrara B. Surgical treatment of primary and secondary lymphedema [online]. 2019 [Zugriff: 26.11.2019]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/surgical-treatment-of-primary-and-secondary-lymphedema>.
12. Pekyavas NO, Tunay VB, Akbayrak T et al. Complex decongestive therapy and taping for patients with postmastectomy lymphedema: a randomized controlled study. European Journal of Oncology Nursing 2014; 18(6): 585-590. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2014.06.010>.
13. Hamblin MR. Photobiomodulation or low-level laser therapy. Journal of Biophotonics 2016; 9(11-12): 1122-1124. <https://dx.doi.org/10.1002/jbio.201670113>.

14. Akgul A, Tarakci E, Arman N et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Platelet-Rich Plasma, Low-Level Laser Therapy, and Complex Decongestive Physiotherapy in Patients with Lower Limb Lymphedema. *Lymphatic Research & Biology* 2020; 19: 19.  
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1089/lrb.2019.0064>.
15. Forte AJ, Boczar D, Huayllani MT et al. Use of Autologous Blood Components in Lymphedema Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 2019; 11(9): e5638.  
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.7759/cureus.5638>.
16. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen) [online]. [Zugriff: 09.12.2019]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Lymphödeme ab Stadium II als Diagnosen für langfristigen Heilmittelbedarf gelistet [online]. [Zugriff: 25.11.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/34-215-674/08-2017-03-16\\_Heilmittel-RL\\_Lymphdrainage.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/34-215-674/08-2017-03-16_Heilmittel-RL_Lymphdrainage.pdf).
18. Physio Deutschland. Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V. [online]. [Zugriff: 09.12.2019]. URL: <https://www.physio-deutschland.de/patienten-interessierte/wichtige-therapien-auf-einen-blick/manuelle-lymphdrainage.html>.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden 6.0. Köln: IQWiG; 2020.
20. Information DfMDu. ICD-10-GM Version 2020. 2019. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/index.htm>.
21. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W et al. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(1): 3-9. <https://dx.doi.org/10.1017/S0266462313000688>.
22. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J et al. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. [Zugriff: 29.07.2019]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
23. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB et al. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. 2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
24. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J et al. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. . 2016. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).

25. Tsai HJ, Hung HC, Yang JL et al. Could Kinesio tape replace the bandage in decongestive lymphatic therapy for breast-cancer-related lymphedema? A pilot study. *Supportive Care in Cancer* 2009; 17(11): 1353-1360. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1007/s00520-009-0592-8>.
26. Taradaj J, Halski T, Rosinczuk J et al. The influence of Kinesiology Taping on the volume of lymphoedema and manual dexterity of the upper limb in women after breast cancer treatment. *European Journal of Cancer Care* 2016; 25(4): 647-660. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1111/ecc.12331>.
27. Tantawy SA, Abdelbasset WK, Nambi G et al. Comparative Study Between the Effects of Kinesio Taping and Pressure Garment on Secondary Upper Extremity Lymphedema and Quality of Life Following Mastectomy: A Randomized Controlled Trial. *Integrative Cancer Therapies* 2019; 18: 1534735419847276. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1177/1534735419847276>.
28. Tambour M, Tange B, Christensen R et al. Effect of physical therapy on breast cancer related lymphedema: protocol for a multicenter, randomized, single-blind, equivalence trial. *BMC Cancer* 2014; 14: 239. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-14-239>.
29. Tambour M, Holt M, Speyer A et al. Manual lymphatic drainage adds no further volume reduction to Complete Decongestive Therapy on breast cancer-related lymphoedema: a multicentre, randomised, single-blind trial. *British Journal of Cancer* 2018; 119(10): 1215-1222. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0306-4>.
30. Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer* 2002; 95(11): 2260-2267.
31. Szolnoky G, Lakatos B, Keskeny T et al. Intermittent pneumatic compression acts synergistically with manual lymphatic drainage in complex decongestive physiotherapy for breast cancer treatment-related lymphedema. *Lymphology* 2009; 42(4): 188-194.
32. Smykla A, Walewicz K, Trybulski R et al. Effect of Kinesiology Taping on breast cancer-related lymphedema: a randomized single-blind controlled pilot study. *BioMed Research International* 2013; 2013: 767106. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1155/2013/767106>.
33. Sanal-Toprak C, Ozsoy-Unubol T, Bahar-Ozdemir Y et al. The efficacy of intermittent pneumatic compression as a substitute for manual lymphatic drainage in complete decongestive therapy in the treatment of breast cancer related lymphedema. *Lymphology* 2019; 52(2): 82-91.

34. Ridner SH, Poage-Hooper E, Kanar C et al. A pilot randomized trial evaluating low-level laser therapy as an alternative treatment to manual lymphatic drainage for breast cancer-related lymphedema. *Oncology Nursing Forum* 2013; 40(4): 383-393.  
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1188/13.ONF.383-393>.
35. Melgaard D. What is the effect of treating secondary lymphedema after breast cancer with complete decongestive physiotherapy when the bandage is replaced with Kinesio Textape? - A pilot study. *Physiotherapy Theory & Practice* 2016; 32(6): 446-451.
36. Ligabue MB, Campanini I, Veroni P et al. Efficacy of self-administered complex decongestive therapy on breast cancer-related lymphedema: a single-blind randomized controlled trial. *Breast Cancer Research & Treatment* 2019; 175(1): 191-201.  
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1007/s10549-019-05136-9>.
37. Li K, Xia L, Liu NF et al. Far infrared ray (FIR) therapy: An effective and oncological safe treatment modality for breast cancer related lymphedema. *Journal of Photochemistry & Photobiology B - Biology* 2017; 172: 95-101.  
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.05.011>.
38. Kilmartin L, Denham T, Fu MR et al. Complementary low-level laser therapy for breast cancer-related lymphedema: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lasers in Medical Science* 2020; 35(1): 95-105.  
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1007/s10103-019-02798-1>.
39. Gradalski T, Ochalek K, Kurpiewska J. Complex Decongestive Lymphatic Therapy With or Without Vodder II Manual Lymph Drainage in More Severe Chronic Postmastectomy Upper Limb Lymphedema: A Randomized Noninferiority Prospective Study. *Journal of Pain & Symptom Management* 2015; 50(6): 750-757.  
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.06.017>.
40. Fukushima T, Tsuji T, Sano Y et al. Immediate effects of active exercise with compression therapy on lower-limb lymphedema. *Supportive Care in Cancer* 2017; 25(8): 2603-2610.  
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1007/s00520-017-3671-2>.
41. Dunn N, Williams EM, Fishbourne M et al. Home management of lower limb lymphoedema with an intermittent pneumatic compression device: a feasibility study. *Pilot & Feasibility Studies* 2019; 5: 113. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1186/s40814-019-0496-4>.
42. Dionyssiou D, Demiri E, Tsimponis A et al. A randomized control study of treating secondary stage II breast cancer-related lymphoedema with free lymph node transfer. *Breast Cancer Research & Treatment* 2016; 156(1): 73-79.  
<https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1007/s10549-016-3716-0>.

43. Chmielewska DD, Stania M, Blaszcak E et al. Intermittent pneumatic compression in patients with postmastectomy lymphedema. *Family medicine and primary care review* 2016; 18(4): 419-424. <https://dx.doi.org/10.5114/fmpcr.2016.63694>.
44. Buragadda S, Alhusaini AA, Melam GR et al. Effect of complete decongestive therapy and a home program for patients with post mastectomy lymphedema. *Journal of Physical Therapy Science* 2015; 27(9): 2743-2748. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1589/jpts.27.2743>.
45. Bergmann A, da Costa Leite Ferreira MG, de Aguiar SS et al. Physiotherapy in upper limb lymphedema after breast cancer treatment: a randomized study. *Lymphology* 2014; 47(2): 82-91.
46. Bao T, Iris Zhi W, Vertosick EA et al. Acupuncture for breast cancer-related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Research & Treatment* 2018; 170(1): 77-87. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-4743-9>.
47. Tidhar D, Armer JM, Stewart BR. What Is Clinically Important in Lymphedema Management? A Systematic Review. *Rehabilitation Oncology* 2018; 36(1): 13-27. 13. <https://dx.doi.org/10.1097/01.Reo.0000000000000093>.
48. Ramos SM, O'Donnell LS, Knight G. Edema volume, not timing, is the key to success in lymphedema treatment. *Am J Surg* 1999; 178(4): 311-315. [https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9610\(99\)00185-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9610(99)00185-3)
49. Carati CJ, Anderson SN, Gannon BJ et al. Treatment of postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy: a double blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2003; 98(6): 1114-1122.
50. online A. S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme. AWMF Reg.-Nr. 058-001: 2017. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/058-001l\\_S2k\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_Lymphoedeme\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001l_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2019-07.pdf).
51. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W et al. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(1): 3-9. <https://dx.doi.org/10.1017/S0266462313000688>.
52. Fu MR, Kang Y. Psychosocial Impact of Living With Cancer-Related Lymphedema. *Seminars in Oncology Nursing* 2013; 29(1): 50-60. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/j.soncn.2012.11.007>.
53. Moffatt CJ, Franks PJ, Doherty DC et al. Lymphoedema: an underestimated health problem. *QJM: An International Journal of Medicine* 2003; 96(10): 731-738. <https://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcg126>.
54. e.V. VzFdL. Verein zur Förderung der Lymphoedemtherapie e.V. [online]. [Zugriff: 09.11.2020]. URL: <https://www.lymphverein.de/index.html>.

55. Rhoten B, Radina M, Adair M et al. Hide and seek: Body image-related issues for breast cancer survivors with lymphedema. *Journal of Womens Health, Issues & Care* 2015; 4(2): 1-7.
56. Symvoulakis EK, Anyfantakis DI, Lionis C. Primary lower limb lymphedema: a focus on its functional, social and emotional impact. *Int J Med Sci* 2010; 7(6): 353-357.  
<https://dx.doi.org/10.7150/ijms.7.353>.
57. McWayne J, Heiney SP. Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema: a review. *Cancer* 2005; 104(3): 457-466. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.21195>.
58. Woods M. Patients' perceptions of breast-cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1993; 2(3): 125-128. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2354.1993.tb00181.x>.
59. Ridner SH. The psycho-social impact of lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2009; 7(2): 109-112. <https://dx.doi.org/10.1089/lrb.2009.0004>.
60. Moffatt C, Keeley V, Quere I. The Concept of Chronic Edema-A Neglected Public Health Issue and an International Response: The LIMPRINT Study. *Lymphat Res Biol* 2019; 17(2): 121-126. <https://dx.doi.org/10.1089/lrb.2018.0085>.
61. Nairn S, Dring E, Aubeeluck A et al. LIMPRINT: A Sociological Perspective on "Chronic Edema". *Lymphat Res Biol* 2019; 17(2): 168-172. <https://dx.doi.org/10.1089/lrb.2018.0082>.
62. Bosompra K, Ashikaga T, O'Brien PJ et al. Knowledge about preventing and managing lymphedema: a survey of recently diagnosed and treated breast cancer patients. *Patient Education and Counseling* 2002; 47(2): 155-163. 155. [https://dx.doi.org/10.1016/s0738-3991\(01\)00193-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0738-3991(01)00193-8).
63. Kwan ML, Shen L, Munneke JR et al. Patient awareness and knowledge of breast cancer-related lymphedema in a large, integrated health care delivery system. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135(2): 591-602. <https://dx.doi.org/10.1007/s10549-012-2199-x>.
64. Deng J, Fu MR, Armer JM et al. Self-reported information sources and perceived knowledge in individuals with lymphedema. *Lymphology* 2013; 46(4): 173-183.
65. Paskett ED, Stark N. Lymphedema: Knowledge, Treatment, and Impact Among Breast Cancer Survivors. *Breast J* 2000; 6(6): 373-378. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1524-4741.2000.99072.x>.
66. Radina ME, Armer JM, Culbertson SD et al. Post-breast cancer lymphedema: understanding women's knowledge of their condition. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31(1): 97-104. <https://dx.doi.org/10.1188/04.ONF.97-104>.
67. Krzywonos A, Ochalek K, Krzywonos-Zawadzka A et al. Assessment of knowledge of cancer and lymphoedema among breast cancer survivors. *Prz Menopauzalny* 2014; 13(5): 273-279. <https://dx.doi.org/10.5114/pm.2014.45170>.

68. Thomas R, Hamilton R. Illustrating the (in)visible: understanding the impact of loss in adults living with secondary lymphedema after cancer. *Int J Qual Stud Health Well-being* 2014; 9: 24354. <https://dx.doi.org/10.3402/qhw.v9.24354>.
69. Fahradyan A, El-Sabawi B, Patel KM. Understanding Patient Expectations of Lymphedema Surgery. *Plast Reconstr Surg* 2018; 141(6): 1550-1557. <https://dx.doi.org/10.1097/PRS.0000000000004417>.
70. Ostby PL, Armer JM, Smith K et al. Patient Perceptions of Barriers to Self-Management of Breast Cancer-Related Lymphedema. *West J Nurs Res* 2018; 40(12): 1800-1817. <https://dx.doi.org/10.1177/0193945917744351>.
71. Logan V, Barclay S, Caan W et al. Knowledge of lymphoedema among primary health care teams: a questionnaire survey. *British Journal of General Practice* 1996; 46(411): 607-608.
72. Mete Civelek G, Aypak C, Turedi O. Knowledge of Primary Care Physicians About Breast-Cancer-Related Lymphedema: Turkish Perspective. *J Cancer Educ* 2016; 31(4): 687-692. <https://dx.doi.org/10.1007/s13187-015-0880-6>.
73. Morgan PA, Moody M, Franks PJ et al. Assessing community nurses' level of knowledge of lymphoedema. *Br J Nurs* 2005; 14(1): 8-13. <https://dx.doi.org/10.12968/bjon.2005.14.1.17365>.
74. Pugh S, Ives A, Stubbs C. Challenges of lymphoedema management in an ageing population. *Br J Community Nurs* 2018; 23(Sup10): S6-12. <https://dx.doi.org/10.12968/bjcn.2018.23.Sup10.S6>.
75. Lulay GR. Sekundäre Lymphödeme: Diagnose und Therapie weiterhin unbefriedigend. *Deutsches Ärzteblatt* 2017; 114(5): 14-16. <https://dx.doi.org/10.3238/PersOnko/2017.02.03.03>.
76. Bundesausschuss G. Lymphödeme ab Stadium II als Diagnosen für langfristigen Heilmittelbedarf gelistet. URL: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/674/>.
77. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M et al. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A et al (Ed). *Health Technology Assessment: Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.
78. Bundesvereinigung K. Die Heilmittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2471/HeilM-RL\\_2021-03-18\\_iK-2021-04-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2471/HeilM-RL_2021-03-18_iK-2021-04-01.pdf).
79. Lymphology ECotIso. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2020; 53(1): 3-19.

80. Heringen H. Kinesiotape-Jetzt auch im Hausarztzentrum Heringen. URL: [http://www.hausarztzentrum-heringen.de/files/Kinesiotape\\_hp.pdf](http://www.hausarztzentrum-heringen.de/files/Kinesiotape_hp.pdf).
81. Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ in Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ und in Anlage II „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“: Akupunktur. Deutsches Ärzteblatt 2006; 103(50): A 3429-3430.
82. Schwahn-Schreiber C, Reich-Schupke S, Breu FX et al. S1-Leitlinie Intermittierende pneumatische Kompression (IPK, AIK). AWMF Reg.-Nr. 037/007: 2018. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/037-007l\\_S1\\_Intermittierende-pneumatische-Kompression-IPK-AIK\\_2018-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/037-007l_S1_Intermittierende-pneumatische-Kompression-IPK-AIK_2018-07.pdf).
83. Jeffs E, Ream E, Taylor C et al. Clinical effectiveness of decongestive treatments on excess arm volume and patient-centered outcomes in women with early breast cancer-related arm lymphedema: a systematic review. JBI Database Of Systematic Reviews And Implementation Reports 2018; 16(2): 453-506. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.11124/JBISRIR-2016-003185>.
84. Kasawara KT, Mapa JMR, Ferreira V et al. Effects of Kinesio Taping on breast cancer-related lymphedema: A meta-analysis in clinical trials. Physiotherapy Theory & Practice 2018; 34(5): 337-345. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1080/09593985.2017.1419522>.
85. Markkula SP, Leung N, Allen VB et al. Surgical interventions for the prevention or treatment of lymphoedema after breast cancer treatment. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019; 2: CD011433. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011433.pub2>.
86. Muller M, Klingberg K, Wertli MM et al. Manual lymphatic drainage and quality of life in patients with lymphoedema and mixed oedema: a systematic review of randomised controlled trials. Quality of Life Research 2018; 27(6): 1403-1414. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1007/s11136-018-1796-5>.
87. Chien TJ, Liu CY, Fang CJ. The Effect of Acupuncture in Breast Cancer-Related Lymphoedema (BCRL): A Systematic Review and Meta-Analysis. Integrative Cancer Therapies 2019; 18: 1534735419866910. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1177/1534735419866910>.
88. 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.
89. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.



90. 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.
91. 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>.
92. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
93. Husereau D, Drummond M, Petrou S et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(2): 117-122. <https://dx.doi.org/10.1017/s0266462313000160>.
94. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA adaptation toolkit: work package 5; version 5 [online]. [Zugriff: 29.10.2019]. URL: [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA\\_adptation\\_toolkit\\_2011\\_version\\_5.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf).
95. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K et al. Guidance to assess legal aspects [online]. 2016 [Zugriff: 29.07.2019]. URL: [https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](https://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
96. Ersatzkassen Vd. Vergütung physiotherapeutischer Leistungen. 2019. URL: [https://www.vdek.com/vertragspartner/heilmittel/preisvereinbarungen/jcr\\_content/par/download\\_2016531968/file.res/Physiotherapie\\_190701.pdf](https://www.vdek.com/vertragspartner/heilmittel/preisvereinbarungen/jcr_content/par/download_2016531968/file.res/Physiotherapie_190701.pdf).
97. Ortskrankenkasse) AA. Vertrag nach § 127 Abs. 2 SGB V über die Versorgung mit Hilfsmitteln zur Kompressionstherapie. 2019. URL: [https://www.aok.de/gp/fileadmin/user\\_upload/Hilfsmittel/Reha-und\\_Orthopaedietechnik/by\\_kompressionstherapie.pdf](https://www.aok.de/gp/fileadmin/user_upload/Hilfsmittel/Reha-und_Orthopaedietechnik/by_kompressionstherapie.pdf).
98. VIActiv. Vertrag nach § 127 Abs. 1 SGB V über die Abgabe von Hilfsmitteln der Prokuktgruppe 17 (Apparate zur Kompressionstherapie). URL: [https://files.viactiv.de/uploads/Vertrag\\_Kompressionstherapie\\_VIActiv.pdf](https://files.viactiv.de/uploads/Vertrag_Kompressionstherapie_VIActiv.pdf).
99. Spitzenverband G. Hilfsmittelverzeichnis des GKV-Spitzenverbandes - Produktliste zur ausgewählten Produktart [online]. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: [https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/HimiWeb/produktlisteZurArt\\_input.action?paramArtId=879](https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/HimiWeb/produktlisteZurArt_input.action?paramArtId=879).
100. Protz K, Dissemmond J, Kröger K. *Kompressionstherapie - Ein Überblick für die Praxis*. Berlin Heidelberg: Springer; 2016.
101. Karlsson K, Biguet G, Johansson K et al. Perceptions of lymphoedema treatment in patients with breast cancer - a patient perspective. *Scand J Caring Sci* 2015; 29(1): 110-117. <https://dx.doi.org/10.1111/scs.12138>.

102. Dean LT, Kumar A, Kim T et al. Race or Resource? BMI, Race, and Other Social Factors as Risk Factors for Interlimb Differences among Overweight Breast Cancer Survivors with Lymphedema. J Obes 2016; 2016: 8241710. <https://dx.doi.org/10.1155/2016/8241710>.
103. Gesundheit Bf. Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz. 2020. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/medizinprodukte-eu-anpassungsgesetz.html>.
104. Gesundheit Bf. Medizinprodukte: Neue EU-Verordnungen. 2021. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/gesundheitswesen/medizinprodukte/neue-eu-verordnungen.html>.
105. Bundesausschuss G. Beratungsverfahren. URL: <https://www.g-ba.de/ueber-den-gba/aufgabe-arbeitsweise/beratungsantrag/>.
106. Bundesausschuss G. Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (Akupunktur/ Maßgabe BMG). 2006. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/328/>.
107. Spichkoff A. Medizinrecht Kommentar. Band 64. § 630a BGB Rn. 12 – 18 und 36 – 46, § 2 Rn. 12–14, § 92 Rn. 1 -8 SGB V, § 39a AMG Rn. 1-4, § 3 Rn. 3, § 6 Rn. 2-4 und 5-7, § 9 Rn. 2 und 9-10 MPG. München: C.H. Beck; 2018.
108. Laufs A, Katzenmeier C, Lipp V. Arztrecht III. Behandlungsvertrag Rn. 26-54, IV. Ärztliche Hilfspflicht Rn. 14-25 und Rn. 65-74, X. Arztfehler und Haftpflicht Rn. 3-4 und Rn. 5-20. München: C.H. Beck; 2015.
109. Hau W, Poseck R. Beck'scher Online-Kommentar BGB. München: C.H. Beck; 2020.
110. Terbille M, Clausen T, Schroeder-Printzen J. Anwaltshandbuch Medizinrecht. § 1 Rn. 456 -614, § 2 Rn. 9-22, 100-103, 171-178, § 4 Rn. 13-23 und 26-54, § 14 Rn. 250-344. München: C.H. Beck; 2019.
111. Wagner R, Knittel S. Krauskopf, Soziale Krankenversicherung, Pflegeversicherung. § 73 Rn. 6-10, § 82 3-9, § 85 Rn. 11-8, § 120 Rn. 3-4 und 12-13b SGB V. C.H. Beck.
112. Joecks W, Miebach K. Münchener Kommentar BGB. Band 4. §223 Rn. 43-55. München: C.H. Beck; 2017.
113. Schönke A, Schröder H. StGB Kommentar, §223 Rn. 40ff. München: C.H. Beck; 2019.
114. Shao Y, Qi K, Zhou QH et al. Intermittent pneumatic compression pump for breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncol Res Treat 2014; 37(4): 170-174. <https://dx.doi.org/10.1159/000360786>.

115. Lymphologischer Informationsdienst Kraus RH. Alles über das Lipödem-Dynamische Kompressionstherapie und Selbstbehandlung von Lymphödemen, Lipödemen und venösen Ödemen [online]. [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <http://www.lipoedemportal.de/dynamische-kompressionstherapie.htm>.
116. e.V. VzFdL. Operative Therapie des Lymphödems [online]. [Zugriff: 01.03.2021]. URL: [https://lymphverein.de/operative\\_therapie.html](https://lymphverein.de/operative_therapie.html).
117. Krankenkassen BdÄu. Neufassung der Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen. Deutsches Ärzteblatt 2000; 97(13): A 865-867.
118. Alamoudi U, Taylor B, MacKay C et al. Submental liposuction for the management of lymphedema following head and neck cancer treatment: a randomized controlled trial. Journal of Otolaryngology: Head and Neck Surgery 2018; 47(1): 22. <https://dx.doi.org/https://dx.doi.org/10.1186/s40463-018-0263-1>.
119. Torres Lacomba M, Yuste Sánchez MJ, Zapico Goñi Á et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. BMJ 2010; 340: b5396. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.b5396>.
120. Noori S. Reduktion der Lymphostatischen Fibrosklerose verschiedener Hautschichten während der KPE. Lymph Forsch 2014; 18(1).
121. De Vrieze T, Vos L, Gebruers N et al. Protocol of a randomised controlled trial regarding the effectiveness of fluoroscopy-guided manual lymph drainage for the treatment of breast cancer-related lymphoedema (EforT-BCRL trial). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2018; 221: 177-188. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.023>.
122. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA Joint Action 2: work package 8; HTA Core Model; version 3.0 [online]. [Zugriff: 30.07.2019]. URL: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf>.
123. 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.
124. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. 2011 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_6/6\\_searching\\_for\\_studies.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm).
125. Glanville J, Fleetwood K, Yellowlees A et al. Development and testing of search filters to identify economic evaluations in MEDLINE and EMBASE. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

## A8 Topics des EUnetHTA Core Models

Das European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) ist ein Netzwerk europäischer HTA-Agenturen. EUnetHTA fördert den Austausch von HTA-Informationen zwischen den Mitgliedern und hat zu diesem Zweck das Core-Model [122] entwickelt. Auch das IQWiG ist Mitglied des Netzwerks.

Um den Lesern des vorliegenden HTA-Berichts das Auffinden von Informationen zu den übergeordneten Domänen des EUnetHTA Core Model zu erleichtern, wird in der folgenden Übersicht dargestellt in welchen Abschnitten des vorliegenden HTA-Berichts sich entsprechende Informationen finden (Tabelle 58). Für die Darstellung der Topics werden die Originalbezeichnungen der Domänen des Core Models verwendet.

Tabelle 58: Domänen des EUnetHTA Core Models

<b>EUnetHTA-Domäne</b>	<b>Informationen in den Abschnitten</b>
Health Problem and Current Use of the Technology (CUR)	<b>Hintergrund</b> Kapitel 1
Description and technical characteristics of technology (TEC)	
Safety (SAF)	<b>Nutzenbewertung</b> Abschnitt 3.1; Kapitel 4; Abschnitt A2.1; Kapitel A3
Clinical Effectiveness (EFF)	
Costs and economic evaluation (ECO)	<b>Gesundheitsökonomische Bewertung</b> Abschnitt 3.2; Kapitel 5; Abschnitt A2.2; Kapitel A4
Ethical analysis (ETH)	<b>Ethische Aspekte</b> Abschnitt 3.3; Abschnitt 6.1; Abschnitt A2.3; Abschnitt A5.1
Patients and Social aspects (SOC)	<b>Soziale Aspekte</b> Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.2; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.2
Legal aspects (LEG)	<b>Rechtliche Aspekte</b> Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.3; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.3
Organisational aspects (ORG)	<b>Organisatorische Aspekte</b> Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.4; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.4
HTA: Health Technology Assessment	

## **A9 Studienlisten**

### **A9.1 Studienlisten Nutzenbewertung**

#### **A9.1.1 Liste der eingeschlossenen Studien**

Akgul A, Tarakci E, Arman N, Civi T, Irmak S. A Randomized Controlled Trial Comparing Platelet-Rich Plasma, Low-Level Laser Therapy, and Complex Decongestive Physiotherapy in Patients with Lower Limb Lymphedema. *Lymphatic Research & Biology* 2020; 19: 19.

Bao T, Iris Zhi W, Vertosick EA, Li QS, DeRito J, Vickers A et al. Acupuncture for breast cancer-related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Research & Treatment* 2018; 170(1): 77-87.

Bergmann A, da Costa Leite Ferreira MG, de Aguiar SS, de Almeida Dias R, de Souza Abrahao K, Paltrinieri EM et al. Physiotherapy in upper limb lymphedema after breast cancer treatment: a randomized study. *Lymphology* 2014; 47(2): 82-91.

Buragadda S, Alhusaini AA, Melam GR, Arora N. Effect of complete decongestive therapy and a home program for patients with post mastectomy lymphedema. *Journal of Physical Therapy Science* 2015; 27(9): 2743-2748.

Chmielewska DD, Stania M, Blaszcak E, Kwasna K. Intermittent pneumatic compression in patients with postmastectomy lymphedema. *Family medicine and primary care review* 2016; 18(4): 419-424.

Dionyssiou D, Demiri E, Tsimponis A, Sarafis A, Mpalaris V, Tatsidou G et al. A randomized control study of treating secondary stage II breast cancer-related lymphoedema with free lymph node transfer. *Breast Cancer Research & Treatment* 2016; 156(1): 73-79.

Dunn N, Williams EM, Fishbourne M, Dolan G, Davies JH. Home management of lower limb lymphoedema with an intermittent pneumatic compression device: a feasibility study. *Pilot & Feasibility Studies* 2019; 5: 113.

Fukushima T, Tsuji T, Sano Y, Miyata C, Kamisako M, Hohri H et al. Immediate effects of active exercise with compression therapy on lower-limb lymphedema. *Supportive Care in Cancer* 2017; 25(8): 2603-2610.

Gradalski T, Ochalek K, Kurpiewska J. Complex Decongestive Lymphatic Therapy With or Without Vodder II Manual Lymph Drainage in More Severe Chronic Postmastectomy Upper Limb Lymphedema: A Randomized Noninferiority Prospective Study. *Journal of Pain & Symptom Management* 2015; 50(6): 750-757.

Kilmartin L, Denham T, Fu MR, Yu G, Kuo TT, Axelrod D et al. Complementary low-level laser therapy for breast cancer-related lymphedema: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lasers in Medical Science* 2020; 35(1): 95-105.

Li K, Xia L, Liu NF, Nicoli F, Constantinides J, D'Ambrosia C et al. Far infrared ray (FIR) therapy: An effective and oncological safe treatment modality for breast cancer related lymphedema. *Journal of Photochemistry & Photobiology B - Biology* 2017; 172: 95-101.

Ligabue MB, Campanini I, Veroni P, Cepelli A, Lusuardi M, Merlo A. Efficacy of self-administered complex decongestive therapy on breast cancer-related lymphedema: a single-blind randomized controlled trial. *Breast Cancer Research & Treatment* 2019; 175(1): 191-201.

Melgaard D. What is the effect of treating secondary lymphedema after breast cancer with complete decongestive physiotherapy when the bandage is replaced with Kinesio Tape? - A pilot study. *Physiotherapy Theory & Practice* 2016; 32(6): 446-451.

Pekyavas NO, Tunay VB, Akbayrak T, Kaya S, Karatas M. Complex decongestive therapy and taping for patients with postmastectomy lymphedema: a randomized controlled study. *European Journal of Oncology Nursing* 2014; 18(6): 585-590.

Ridner SH, Poage-Hooper E, Kanar C, Doersam JK, Bond SM, Dietrich MS. A pilot randomized trial evaluating low-level laser therapy as an alternative treatment to manual lymphatic drainage for breast cancer-related lymphedema. *Oncology Nursing Forum* 2013; 40(4): 383-393.

Sanal-Toprak C, Ozsoy-Unubol T, Bahar-Ozdemir Y, Akyuz G. The efficacy of intermittent pneumatic compression as a substitute for manual lymphatic drainage in complete decongestive therapy in the treatment of breast cancer related lymphedema. *Lymphology* 2019; 52(2): 82-91.

Smykla A, Walewicz K, Trybulski R, Halski T, Kucharzewski M, Kucio C et al. Effect of Kinesiology Taping on breast cancer-related lymphedema: a randomized single-blind controlled pilot study. *BioMed Research International* 2013; 2013: 767106.

Szolnoky G, Lakatos B, Keskeny T, Varga E, Varga M, Dobozy A et al. Intermittent pneumatic compression acts synergistically with manual lymphatic drainage in complex decongestive physiotherapy for breast cancer treatment-related lymphedema. *Lymphology* 2009; 42(4): 188-194.

Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer* 2002; 95(11): 2260-2267.

Tambour M, Holt M, Speyer A, Christensen R, Gram B. Manual lymphatic drainage adds no further volume reduction to Complete Decongestive Therapy on breast cancer-related lymphoedema: a multicentre, randomised, single-blind trial. *British Journal of Cancer* 2018; 119(10): 1215-1222.

Tambour M, Tange B, Christensen R, Gram B. Effect of physical therapy on breast cancer related lymphedema: protocol for a multicenter, randomized, single-blind, equivalence trial. BMC Cancer 2014; 14: 239.

Tantawy SA, Abdelbasset WK, Nambi G, Kamel DM. Comparative Study Between the Effects of Kinesio Taping and Pressure Garment on Secondary Upper Extremity Lymphedema and Quality of Life Following Mastectomy: A Randomized Controlled Trial. Integrative Cancer Therapies 2019; 18: 1534735419847276.

Taradaj J, Halski T, Rosinczuk J, Dymarek R, Laurowski A, Smykla A. The influence of Kinesiology Taping on the volume of lymphoedema and manual dexterity of the upper limb in women after breast cancer treatment. European Journal of Cancer Care 2016; 25(4): 647-660.

Tsai HJ, Hung HC, Yang JL, Huang CS, Tsao JY. Could Kinesio tape replace the bandage in decongestive lymphatic therapy for breast-cancer-related lymphedema? A pilot study. Supportive Care in Cancer 2009; 17(11): 1353-1360.

#### **A9.1.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

1. Anonymous. Corrigendum to The Effect of Acupuncture in Breast Cancer-Related Lymphoedema (BCRL): A Systematic Review and Meta-Analysis. Integrative Cancer Therapies 2019; 18: 1534735419875326.

2. Chen HY, Tsai HH, Tam KW, Huang TW. Effects of photobiomodulation therapy on breast cancer-related lymphoedema: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Complementary Therapies in Medicine 2019; 47: 102200.

3. Chien TJ, Liu CY, Fang CJ. The Effect of Acupuncture in Breast Cancer-Related Lymphoedema (BCRL): A Systematic Review and Meta-Analysis. Integrative Cancer Therapies 2019; 18: 1534735419866910.

4. Cornelissen AJM, Beugels J, Ewalds L, Heuts EM, Keuter XHA, Piatkowski A et al. Effect of Lymphaticovenous Anastomosis in Breast Cancer-Related Lymphedema: A Review of the Literature. Lymphatic Research & Biology 2018; 16(5): 426-434.

5. Forte AJ, Cinotto G, Boczar D, Huayllani MT, McLaughlin SA. Omental Lymph Node Transfer for Lymphedema Patients: A Systematic Review. Cureus 2019; 11(11): e6227.

6. Forte AJ, Huayllani MT, Boczar D, Cinotto G, McLaughlin SA. Lipoaspiration and Controlled Compressive Therapy in Lymphedema of the Upper Extremity: A Comprehensive Systematic Review. Cureus 2019; 11(9): e5787.

7. Forte AJ, Huayllani MT, Boczar D, Ciudad P, Manrique O. Lipoaspiration and Lymph Node Transfer for Treatment of Breast Cancer-related Lymphedema: A Systematic Review. Cureus 2019; 11(11): e6096.

8. Forte AJ, Huayllani MT, Boczar D, Ciudad P, McLaughlin SA. Lipoaspiration for the Treatment of Lower Limb Lymphedema: A Comprehensive Systematic Review. *Cureus* 2019; 11(10): e5913.
9. Garcia MK, McQuade J, Lee R, Haddad R, Spano M, Cohen L. Acupuncture for Symptom Management in Cancer Care: An Update. *Current Oncology Reports* 2014; 16(12): 418.
10. Jeffs E, Ream E, Taylor C, Bick D. Clinical effectiveness of decongestive treatments on excess arm volume and patient-centered outcomes in women with early breast cancer-related arm lymphedema: a systematic review. *JBIC Database Of Systematic Reviews And Implementation Reports* 2018; 16(2): 453-506.
11. Kasawara KT, Mapa JMR, Ferreira V, Added MAN, Shiwa SR, Carvas N, Jr. et al. Effects of Kinesio Taping on breast cancer-related lymphedema: A meta-analysis in clinical trials. *Physiotherapy Theory & Practice* 2018; 34(5): 337-345.
12. Markkula SP, Leung N, Allen VB, Furniss D. Surgical interventions for the prevention or treatment of lymphoedema after breast cancer treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 2: CD011433.
13. Micieli R, Alavi A. Lymphedema in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review of published literature. *International Journal of Dermatology* 2018; 57(12): 1471-1480.
14. Muller M, Klingberg K, Wertli MM, Carreira H. Manual lymphatic drainage and quality of life in patients with lymphoedema and mixed oedema: a systematic review of randomised controlled trials. *Quality of Life Research* 2018; 27(6): 1403-1414.
15. Sanchez-Lastra MA, Torres J, Martinez-Lemos I, Ayan C. Nordic walking for women with breast cancer: A systematic review. *European Journal of Cancer Care* 2019; 28(6): e13130.
16. Siotos C, Hassanein AH, Bello RJ, Sebai ME, Seal SM, Manahan MA et al. Delayed Breast Reconstruction on Patients With Upper Extremity Lymphedema: A Systematic Review of the Literature and Pooled Analysis. *Annals of Plastic Surgery* 2018; 81(6): 730-735.
17. Thomaz JP, Dias T, de Rezende LF. Effect of taping as treatment to reduce breast cancer lymphedema: literature review. *Jornal Vascular Brasileiro* 2018; 17(2): 136-140.
18. Zhang X, Wang X, Zhang B, Yang S, Liu D. Effects of acupuncture on breast cancer-related lymphoedema: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acupuncture in Medicine* 2019; 37(1): 16-24.



### **A9.1.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen**

#### **Nicht EN1**

1. Correction to: effects of aqua-lymphatic therapy on lower extremity lymphedema: a randomized controlled study (Lymphatic Research and Biology (2017) 15: 3 (284-291) DOI: 10.1089/lrb.2017.0017). Lymphatic research and biology 2018; 16(1): 132.
2. Abbas S, Seitz M. Systematic review and meta-analysis of the used surgical techniques to reduce leg lymphedema following radical inguinal nodes dissection. Surgical Oncology 2011; 20(2): 88-96.
3. Abdelhalim NM, Samhan AF. Comparison of extracorporeal shock waves therapy versus intermittent pneumatic compression therapy in breast cancer-related lymphedema. International Journal of Cancer Research 2018; 14(2): 77-85.
4. Ahmed. Erratum: Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors (Journal of Clinical Oncology (2006) 24, (2765-2772)). Journal of Clinical Oncology 2006; 24(22): 3716.
5. Ahmed Omar MT, Abd-El-Gayed Ebid A, El Morsy AM. Treatment of post-mastectomy lymphedema with laser therapy: double blind placebo control randomized study. Journal of Surgical Research 2011; 165(1): 82-90.
6. Ahmed RL, Thomas W, Yee D, Schmitz KH. Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors. Journal of Clinical Oncology 2006; 24(18): 2765-2772.
7. Alamoudi U, Taylor B, MacKay C, Rigby MH, Hart R, Trites JRB et al. Submental liposuction for the management of lymphedema following head and neck cancer treatment: a randomized controlled trial. Journal of Otolaryngology: Head and Neck Surgery 2018; 47(1): 22.
8. Alvarez OM, Wendelken M, Markowitz L, Parker R, Comfort C. Effectiveness of intermittent pneumatic compression for the treatment of venous ulcers in subjects with secondary (acquired) lymphedema. Vein magazine 2012; 5(1): 32-34.
9. Andersen L, Hojris I, Erlandsen M, Andersen J. Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage--a randomized study. Acta Oncologica 2000; 39(3): 399-405.
10. Anderson RT, Kimmick GG, McCoy TP, Hopkins J, Levine E, Miller G et al. A randomized trial of exercise on well-being and function following breast cancer surgery: the RESTORE trial. Journal of Cancer Survivorship 2012; 6(2): 172-181.

11. Anonymous. Correction to: "Effects of Aqua-Lymphatic Therapy on Lower Extremity Lymphedema: A Randomized Controlled Study" by G Ergin, D Karadibak, HO Sener, and B Gurpinar *Lymphatic Research and Biology* 2017; 15(3): 284-291 DOI: 10.1089/lrb.2017.0017. *Lymphatic Research & Biology* 2018; 16(1): 132.
12. Arinaga Y, Piller N, Sato F, Ishida T, Ohtake T, Kikuchi K et al. The 10-Min Holistic Self-Care for Patients with Breast Cancer-Related Lymphedema: Pilot Randomized Controlled Study. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2019; 247(2): 139-147.
13. Bahtiyarca ZT, Can A, Eksioğlu E, Cakci A. The addition of self-lymphatic drainage to compression therapy instead of manual lymphatic drainage in the first phase of complex decongestive therapy for treatment of breast cancer-related lymphedema: A randomized-controlled, prospective study. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2019; 65(4): 309-317.
14. Balzarini A, Pirovano C, Diazzì G, Olivieri R, Ferla F, Galperti G et al. Ultrasound therapy of chronic arm lymphedema after surgical treatment of breast cancer. *Lymphology* 1993; 26(3): 128-134.
15. Barclay J, Vestey J, Lambert A, Balmer C. Reducing the symptoms of lymphoedema: is there a role for aromatherapy? *European Journal of Oncology Nursing* 2006; 10(2): 140-149.
16. Baumann FT, Reike A, Hallek M, Wiskemann J, Reimer V. Does Exercise Have a Preventive Effect on Secondary Lymphedema in Breast Cancer Patients Following Local Treatment? - A Systematic Review. *Breast Care* 2018; 13(5): 380-385.
17. Baxter GD, Liu L, Tumilty S, Petrich S, Chapple C, Anders JJ et al. Low level laser therapy for the management of breast cancer-related lymphedema: A randomized controlled feasibility study. *Lasers in Surgery & Medicine* 2018; 50(9): 924-932.
18. Belmonte R, Tejero M, Ferrer M, Muniesa JM, Duarte E, Cunillera O et al. Efficacy of low-frequency low-intensity electrotherapy in the treatment of breast cancer-related lymphoedema: a cross-over randomized trial. *Clinical Rehabilitation* 2012; 26(7): 607-618.
19. Bertelli G, Venturini M, Forno G, Macchiavello F, Dini D. Conservative treatment of postmastectomy lymphedema: a controlled, randomized trial. *Annals of Oncology* 1991; 2(8): 575-578.
20. Bok SK, Jeon Y, Hwang PS. Ultrasonographic Evaluation of the Effects of Progressive Resistive Exercise in Breast Cancer-Related Lymphedema. *Lymphatic Research & Biology* 2016; 14(1): 18-24.
21. Bracha J, Katz-Leurer M. The immediate effect of upper arm exercise compared with lower or combined upper and lower arm exercise on arm volume reduction in women with breast cancer related lymphedema: A randomized preliminary study. *Rehabilitation Oncology* 2012; 30(3): 3-8.

22. Bradt J, Shim M, Goodill SW. Dance/movement therapy for improving psychological and physical outcomes in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; 2017(6): CD007103.
23. Brown JC, Schmitz KH. Weight lifting and appendicular skeletal muscle mass among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Research & Treatment* 2015; 151(2): 385-392.
24. Brown JC, Schmitz KH. Weight Lifting and Physical Function Among Survivors of Breast Cancer: A Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(19): 2184-2189.
25. Brown JC, Troxel AB, Schmitz KH. Safety of weightlifting among women with or at risk for breast cancer-related lymphedema: musculoskeletal injuries and health care use in a weightlifting rehabilitation trial. *Oncologist* 2012; 17(8): 1120-1128.
26. Buchan J, Janda M, Box R, Schmitz K, Hayes S. A Randomized Trial on the Effect of Exercise Mode on Breast Cancer-Related Lymphedema. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2016; 48(10): 1866-1874.
27. Carati CJ, Anderson SN, Gannon BJ, Piller NB. Erratum: Treatment of postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy: A double blind, placebo-controlled trial (*Cancer* (2003) 98 (1114-1122)). *Cancer* 2003; 98(12): 2742.
28. Carati CJ, Anderson SN, Gannon BJ, Piller NB. Treatment of postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy: a double blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2003; 98(6): 1114-1122.
29. Chan DN, Lui LY, So WK. Effectiveness of exercise programmes on shoulder mobility and lymphoedema after axillary lymph node dissection for breast cancer: systematic review. *Journal of Advanced Nursing* 2010; 66(9): 1902-1914.
30. Cho Y, Do J, Jung S, Kwon O, Jeon JY. Effects of a physical therapy program combined with manual lymphatic drainage on shoulder function, quality of life, lymphedema incidence, and pain in breast cancer patients with axillary web syndrome following axillary dissection. *Supportive Care in Cancer* 2016; 24(5): 2047-2057.
31. Cormie P, Pampa K, Galvao DA, Turner E, Spry N, Saunders C et al. Is it safe and efficacious for women with lymphedema secondary to breast cancer to lift heavy weights during exercise: a randomised controlled trial. *Journal of Cancer Survivorship* 2013; 7(3): 413-424.
32. Cormie P, Singh B, Hayes S, Peake JM, Galvao DA, Taaffe DR et al. Acute Inflammatory Response to Low-, Moderate-, and High-Load Resistance Exercise in Women With Breast Cancer-Related Lymphedema. *Integrative Cancer Therapies* 2016; 15(3): 308-317.

33. Courneya KS, Segal RJ, Mackey JR, Gelmon K, Reid RD, Friedenreich CM et al. Effects of aerobic and resistance exercise in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a multicenter randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(28): 4396-4404.
34. Danhauer SC, Addington EL, Cohen L, Sohl SJ, Van Puymbroeck M, Albinati NK et al. Yoga for symptom management in oncology: A review of the evidence base and future directions for research. *Cancer* 2019; 125(12): 1979-1989.
35. Daubert C, Rude J, Schobersberger W, Hoffmann G. Efficacy of manual lymphatic drainage in the maintenance-phase treatment of unilateral, secondary arm lymphedema - A pilot study. [German]. *Aktuelle Dermatologie* 2011; 37(4): 114-118.
36. Dayes IS, Levine MN, Julian JA, Pritchard KI, D'Souza DP, Kligman L et al. Lymphedema in women with breast cancer: characteristics of patients screened for a randomized trial. *Breast Cancer Research & Treatment* 2008; 110(2): 337-342.
37. Dayes IS, Whelan TJ, Julian JA, Parpia S, Pritchard KI, D'Souza DP et al. Randomized trial of decongestive lymphatic therapy for the treatment of lymphedema in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(30): 3758-3763.
38. De Groef A, Van Kampen M, Verlvoesem N, Dieltjens E, Vos L, De Vrieze T et al. Effect of myofascial techniques for treatment of upper limb dysfunctions in breast cancer survivors: randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer* 2017; 25(7): 2119-2127.
39. Di Blasio A, Morano T, Bucci I, Di Santo S, D'Arielli A, Castro CG et al. Physical exercises for breast cancer survivors: effects of 10 weeks of training on upper limb circumferences. *Journal of Physical Therapy Science* 2016; 28(10): 2778-2784.
40. Di Blasio A, Morano T, Napolitano G, Bucci I, Di Santo S, Gallina S et al. Nordic Walking and the Isa Method for Breast Cancer Survivors: Effects on Upper Limb Circumferences and Total Body Extracellular Water - a Pilot Study. *Breast Care* 2016; 11(6): 428-431.
41. Didem K, Ufuk YS, Serdar S, Zumre A. The comparison of two different physiotherapy methods in treatment of lymphedema after breast surgery. *Breast Cancer Research & Treatment* 2005; 93(1): 49-54.
42. Dini D, Del Mastro L, Gozza A, Lionetto R, Garrone O, Forno G et al. The role of pneumatic compression in the treatment of postmastectomy lymphedema. A randomized phase III study. *Annals of Oncology* 1998; 9(2): 187-190.
43. Do JH, Choi KH, Ahn JS, Jeon JY. Effects of a complex rehabilitation program on edema status, physical function, and quality of life in lower-limb lymphedema after gynecological cancer surgery. *Gynecologic Oncology* 2017; 147(2): 450-455.

44. Do JH, Kim W, Cho YK, Lee J, Song EJ, Chun YM et al. Effects of Resistance Exercises and Complex Decongestive Therapy on Arm Function and Muscular Strength in Breast Cancer Related Lymphedema. *Lymphology* 2015; 48(4): 184-196.
45. dos Santos Crisostomo RS, Costa DS, de Luz Belo Martins C, Fernandes TI, Armada-da-Silva PA. Influence of manual lymphatic drainage on health-related quality of life and symptoms of chronic venous insufficiency: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 2015; 96(2): 283-291.
46. Douglass J, Immink M, Piller N, Ullah S. Yoga for women with breast cancer-related lymphoedema: A preliminary 6-month study. *Journal of Lymphoedema* 2012; 7(2): 30-38.
47. Ergin G, Karadibak D, Sener HO, Gurpinar B. Effects of Aqua-Lymphatic Therapy on Lower Extremity Lymphedema: A Randomized Controlled Study. *Lymphatic Research & Biology* 2017; 15(3): 284-291.
48. Ergin G, Sahinoglu E, Karadibak D, Yavuzsen T. Effectiveness of Kinesio Taping on Anastomotic Regions in Patients with Breast Cancer-Related Lymphedema: A Randomized Controlled Pilot Study. *Lymphatic Research & Biology* 2019; 17(6): 655-660.
49. Fife CE, Davey S, Maus EA, Guilliod R, Mayrovitz HN. A randomized controlled trial comparing two types of pneumatic compression for breast cancer-related lymphedema treatment in the home. *Supportive Care in Cancer* 2012; 20(12): 3279-3286.
50. Forte AJ, Boczar D, Huayllani MT, Cinotto GJ, McLaughlin S. Targeted Therapies in Surgical Treatment of Lymphedema: A Systematic Review. *Cureus* 2019; 11(8): e5397.
51. Forte AJ, Boczar D, Huayllani MT, McLaughlin SA, Bagaria S. Topical Approach to Delivering Targeted Therapies in Lymphedema Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 2019; 11(12): e6269.
52. Forte AJ, Boczar D, Huayllani MT, McLaughlin SA, Bagaria S. Use of Gene Transfer Vectors in Lymphedema Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 2019; 11(10): e5887.
53. Furmaniak AC, Menig M, Markes MH. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 9: CD005001.
54. Geurts AC, Visschers BA, van Limbeek J, Ribbers GM. Systematic review of aetiology and treatment of post-stroke hand oedema and shoulder-hand syndrome. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine* 2000; 32(1): 4-10.
55. Gil KM, Mishel MH, Germino B, Porter LS, Carlton-LaNey I, Belyea M. Uncertainty management intervention for older African American and caucasian long-term breast cancer survivors. *Journal of Psychosocial Oncology* 2005; 23(2-3): 3-21.

56. Godoy Mde F, Pereira MR, Olini AH, de Godoy JM. Synergic effect of compression therapy and controlled active exercises using a facilitating device in the treatment of arm lymphedema. *International Journal of Medical Sciences* 2012; 9(4): 280-284.
57. Gothard L, Haviland J, Bryson P, Laden G, Glover M, Harrison S et al. Randomised phase II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema after radiotherapy for cancer. *Radiotherapy & Oncology* 2010; 97(1): 101-107.
58. Gothard L, Haviland J, Bryson P, Laden G, Glover M, Harrison S et al. Erratum: Randomised phase II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema after radiotherapy for cancer (*Radiother.Oncol.* (2010) 97 (101-107)). *Radiotherapy and Oncology* 2011; 98(2): 285.
59. Gothard L, Haviland J, Bryson P, Laden G, Glover M, Harrison S et al. Randomised phased II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema after radiotherapy for cancer. [German]. *Vasomed* 2011; 23(6): 302-303.
60. Gurdal SO, Kostanoglu A, Cavdar I, Ozbas A, Cabioglu N, Ozcinar B et al. Comparison of intermittent pneumatic compression with manual lymphatic drainage for treatment of breast cancer-related lymphedema. *Lymphatic Research & Biology* 2012; 10(3): 129-135.
61. Ha KJ, Lee SY, Lee H, Choi SJ. Synergistic Effects of Proprioceptive Neuromuscular Facilitation and Manual Lymphatic Drainage in Patients with Mastectomy-Related Lymphedema. *Frontiers in Physiology* 2017; 8: 959.
62. Haghighat S, Lotfi-Tokaldany M, Yunesian M, Akbari ME, Nazemi F, Weiss J. Comparing two treatment methods for post mastectomy lymphedema: complex decongestive therapy alone and in combination with intermittent pneumatic compression. *Lymphology* 2010; 43(1): 25-33.
63. Hansdorfer-Korzon R, Teodorczyk J, Gruszecka A, Wydra J, Lass P. Relevance of low-pressure compression corsets in physiotherapeutic treatment of patients after mastectomy and lymphadenectomy. *Patient preference & adherence* 2016; 10: 1177-1187.
64. Hayes SC, Reul-Hirche H, Turner J. Exercise and secondary lymphedema: safety, potential benefits, and research issues. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2009; 41(3): 483-489.
65. Hayes SC, Rye S, Disipio T, Yates P, Bashford J, Pyke C et al. Exercise for health: a randomized, controlled trial evaluating the impact of a pragmatic, translational exercise intervention on the quality of life, function and treatment-related side effects following breast cancer. *Breast Cancer Research & Treatment* 2013; 137(1): 175-186.
66. Hayes SC, Speck RM, Reimet E, Stark A, Schmitz KH. Does the effect of weight lifting on lymphedema following breast cancer differ by diagnostic method: results from a randomized controlled trial. *Breast Cancer Research & Treatment* 2011; 130(1): 227-234.

67. Holmes CE, Bambace NM, Lewis P, Callas PW, Cushman M. Efficacy of a short course of complex lymphedema therapy or graduated compression stocking therapy in the treatment of post-thrombotic syndrome. *Vascular Medicine* 2014; 19(1): 42-48.
68. Hornsby R. The use of compression to treat lymphoedema. *Professional Nurse* 1995; 11(2): 127-128.
69. Hou C, Wu X, Jin X. Autologous bone marrow stromal cells transplantation for the treatment of secondary arm lymphedema: a prospective controlled study in patients with breast cancer related lymphedema. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 2008; 38(10): 670-674.
70. Ismail AM, Abdou SM, Abdelnaby AY, Hamdy MA, El Saka AA, Gawaly A. Stem Cell Therapy Using Bone Marrow-Derived Mononuclear Cells in Treatment of Lower Limb Lymphedema: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Lymphatic Research & Biology* 2018; 16(3): 270-277.
71. Iyer NS, Cartmel B, Friedman L, Li F, Zhou Y, Ercolano E et al. Lymphedema in ovarian cancer survivors: Assessing diagnostic methods and the effects of physical activity. *Cancer* 2018; 124(9): 1929-1937.
72. Jahr S, Schoppe B, Reisschauer A. Effect of treatment with low-intensity and extremely low-frequency electrostatic fields (Deep Oscillation) on breast tissue and pain in patients with secondary breast lymphoedema. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2008; 40(8): 645-650.
73. Jeffs E, Wiseman T. Randomised controlled trial to determine the benefit of daily home-based exercise in addition to self-care in the management of breast cancer-related lymphoedema: a feasibility study. *Supportive Care in Cancer* 2013; 21(4): 1013-1023.
74. Johansson K, Hayes S, Speck RM, Schmitz KH. Water-based exercise for patients with chronic arm lymphedema: a randomized controlled pilot trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2013; 92(4): 312-319.
75. Johansson K, Lie E, Ekdahl C, Lindfeldt J. A randomized study comparing manual lymph drainage with sequential pneumatic compression for treatment of postoperative arm lymphedema. *Lymphology* 1998; 31(2): 56-64.
76. Johansson K, Tibe K, Weibull A, Newton RC. Low intensity resistance exercise for breast cancer patients with arm lymphedema with or without compression sleeve. *Lymphology* 2005; 38(4): 167-180.
77. Kaviani A, Fateh M, Yousefi Nooraie R, Alinagi-zadeh MR, Ataie-Fashtami L. Low-level laser therapy in management of postmastectomy lymphedema. *Lasers in Medical Science* 2006; 21(2): 90-94.

78. Khalaf MM, Hassan MA, Ibrahim ZM. Helium Neon laser therapy for post mastectomy lymphedema and shoulder mobility. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2013; 14(2): 195-199.
79. Kilbreath SL, Refshauge KM, Beith JM, Ward LC, Lee M, Simpson JM et al. Upper limb progressive resistance training and stretching exercises following surgery for early breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Research & Treatment* 2012; 133(2): 667-676.
80. Kim DS, Sim YJ, Jeong HJ, Kim GC. Effect of active resistive exercise on breast cancer-related lymphedema: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 2010; 91(12): 1844-1848.
81. King M, Deveaux A, White H, Rayson D. Compression garments versus compression bandaging in decongestive lymphatic therapy for breast cancer-related lymphedema: a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer* 2012; 20(5): 1031-1036.
82. Kizil R, Dilek B, Sahin E, Engin O, Soylu AC, Akalin E et al. Is Continuous Passive Motion Effective in Patients with Lymphedema? A Randomized Controlled Trial. *Lymphatic Research & Biology* 2018; 16(3): 263-269.
83. Kozanoglu E, Basaran S, Paydas S, Sarpel T. Efficacy of pneumatic compression and low-level laser therapy in the treatment of postmastectomy lymphoedema: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2009; 23(2): 117-124.
84. Kraft K, Tidhar D, Katz Leurer M. Weak benefit of aqua lymphatic therapy for mild lymphoedema after breast cancer. *Focus on alternative and complementary therapies* 2010; 15(3): 258-259.
85. Lau RW, Cheing GL. Managing postmastectomy lymphedema with low-level laser therapy. *Photomedicine and Laser Surgery* 2009; 27(5): 763-769.
86. Letellier ME, Towers A, Shimony A, Tidhar D. Breast cancer-related lymphedema: a randomized controlled pilot and feasibility study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2014; 93(9): 751-759; quiz 760-751.
87. Loudon A, Barnett T, Piller N, Immink MA, Visentin D, Williams AD. The effect of yoga on women with secondary arm lymphoedema from breast cancer treatment. *BMC Complementary & Alternative Medicine* 2012; 12: 66.
88. Loudon A, Barnett T, Piller N, Immink MA, Visentin D, Williams AD. The effects of yoga on shoulder and spinal actions for women with breast cancer-related lymphoedema of the arm: A randomised controlled pilot study. *BMC Complementary & Alternative Medicine* 2016; 16: 343.



89. Loudon A, Barnett T, Piller N, Immink MA, Williams AD. Yoga management of breast cancer-related lymphoedema: a randomised controlled pilot-trial. *BMC Complementary & Alternative Medicine* 2014; 14: 214.
90. Loudon A, Barnett T, Williams A. Yoga, breast cancer-related lymphoedema and well-being: A descriptive report of women's participation in a clinical trial. *Journal of Clinical Nursing* 2017; 26(23-24): 4685-4695.
91. Maher J, Refshauge K, Ward L, Paterson R, Kilbreath S. Change in extracellular fluid and arm volumes as a consequence of a single session of lymphatic massage followed by rest with or without compression. *Supportive Care in Cancer* 2012; 20(12): 3079-3086.
92. Maiya AG, Olivia ED, Dibya A. Effect of low energy laser therapy in the management of post-mastectomy lymphoedema. *Physiotherapy singapore* 2008; 11(1): 2-5.
93. Maldonado GE, Perez CA, Covarrubias EE, Cabriaes SA, Leyva LA, Perez JC et al. Autologous stem cells for the treatment of post-mastectomy lymphedema: a pilot study. *Cytotherapy* 2011; 13(10): 1249-1255.
94. Mariana VF, de Fatima GG, Maria Pde G. The effect of mechanical lymph drainage accompanied with heat on lymphedema. *Journal of Research in Medical Sciences* 2011; 16(11): 1448-1451.
95. McClure MK, McClure RJ, Day R, Brufsky AM. Randomized controlled trial of the Breast Cancer Recovery Program for women with breast cancer-related lymphedema. *American Journal of Occupational Therapy* 2010; 64(1): 59-72.
96. McKenzie DC, Kalda AL. Effect of upper extremity exercise on secondary lymphedema in breast cancer patients: a pilot study. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(3): 463-466.
97. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, Rowe BH, Dabbs K, Klassen TP et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (6): CD005211.
98. McNeely ML, Magee DJ, Lees AW, Bagnall KM, Haykowsky M, Hanson J. The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Research & Treatment* 2004; 86(2): 95-106.
99. Mendoza E, Amsler F. Efficacy of intermittent pneumatic compression in the treatment of oedema comparing calf compression with calf and thigh compression devices. [German]. *Phlebologie* 2019; 48(2): 112-122.
100. Neumann HA, van den Broek MJ. A comparative clinical trial of graduated compression stockings and O-(beta-hydroxyethyl)-rutosides (HR) in the treatment of patients with chronic venous insufficiency. *Zeitschrift für Lymphologie - Journal of Lymphology* 1995; 19(1): 8-11.

101. Odebiyi DO, Aborowa AT, Sokunbi OG, Aweto HA, Ajekigbe AT. Effects of exercise and oedema massage on fatigue level and quality of life of female breast cancer patients. *European Journal of Physiotherapy* 2014; 16(4): 238-245.
102. Omar MTA, Gwada RFM, Omar GSM, El-Sabagh RM, Mersal AAE. Low-Intensity Resistance Training and Compression Garment in the Management of Breast Cancer-Related Lymphedema: Single-Blinded Randomized Controlled Trial. *Journal of Cancer Education* 2019; 26: 26.
103. Pajero Otero V, Garcia Delgado E, Martin Cortijo C, Romay Barrero HM, de Carlos Iriarte E, Avendano-Coy J. Kinesio taping versus compression garments for treating breast cancer-related lymphedema: a randomized, cross-over, controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2019; 33(12): 1887-1897.
104. Park JH. The effects of complex exercise on shoulder range of motion and pain for women with breast cancer-related lymphedema: a single-blind, randomized controlled trial. *Breast Cancer* 2017; 24(4): 608-614.
105. Park MW, Lee SU, Kwon S, Seo KS. Comparison Between the Effectiveness of Complex Decongestive Therapy and Stellate Ganglion Block in Patients with Breast Cancer-Related Lymphedema: A Randomized Controlled Study. *Pain Physician* 2019; 22(3): 255-263.
106. Partsch H, Horakova MA. [Compression stockings in treatment of lower leg venous ulcer]. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1994; 144(10-11): 242-249.
107. Pasyar N, Barshan Tashnizi N, Mansouri P, Tahmasebi S. Effect of yoga exercise on the quality of life and upper extremity volume among women with breast cancer related lymphedema: A pilot study. *European Journal of Oncology Nursing* 2019; 42: 103-109.
108. Petkov A, Kashilska Y, Uchikov A, Batzelov D. Improving the quality of life through effects of treatment with low intensity extremely low-frequency electrostatic field with deep oscillation in patients with breast cancer with secondary lymphedema to patients treated with standard lymph equipment. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)* 2016; 22(3): 1248-1252.
109. Pop TB, Karczmarek Borowska B, Tymczak M, Halas I, Banas J. The influence of Kinesiology Taping on the reduction of lymphoedema among women after mastectomy - Preliminary study. *Wspolczesna onkologia* 2014; 18(2): 124-129.
110. Pujol-Blaya V, Salinas-Huertas S, Catasus ML, Pascual T, Belmonte R. Effectiveness of a precast adjustable compression system compared to multilayered compression bandages in the treatment of breast cancer-related lymphoedema: a randomized, single-blind clinical trial. *Clinical Rehabilitation* 2019; 33(4): 631-641.

111. Ridner SH, Shih YC, Doersam JK, Rhoten BA, Schultze BS, Dietrich MS. A pilot randomized trial evaluating lymphedema self-measurement with bioelectrical impedance, self-care adherence, and health outcomes. *Lymphatic Research & Biology* 2014; 12(4): 258-266.
112. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(6): 611-635.
113. Schmidt T, Berner J, Jonat W, Weisser B, Rocken C, van Mackelenbergh M et al. Influence of arm crank ergometry on development of lymphedema in breast cancer patients after axillary dissection: A randomized controlled trial. *Journal of Rehabilitation Medicine* 2017; 49(1): 78-83.
114. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, Cheville A, Smith R, Lewis-Grant L et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *New England Journal of Medicine* 2009; 361(7): 664-673.
115. Schmitz KH, Troxel AB, Cheville A, Grant LL, Bryan CJ, Gross CR et al. Physical Activity and Lymphedema (the PAL trial): assessing the safety of progressive strength training in breast cancer survivors. *Contemporary Clinical Trials* 2009; 30(3): 233-245.
116. Schmitz KH, Troxel AB, Dean LT, DeMichele A, Brown JC, Sturgeon K et al. Effect of Home-Based Exercise and Weight Loss Programs on Breast Cancer-Related Lymphedema Outcomes Among Overweight Breast Cancer Survivors: The WISER Survivor Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2019; 15: 15.
117. Sener HO, Malkoc M, Ergin G, Karadibak D, Yavuzsen T. Effects of Clinical Pilates Exercises on Patients Developing Lymphedema after Breast Cancer Treatment: A Randomized Clinical Trial. *Meme Saglg Dergisi* 2017; 13(1): 16-22.
118. Shah C, Arthur DW, Wazer D, Khan A, Ridner S, Vicini F. The impact of early detection and intervention of breast cancer-related lymphedema: a systematic review. *Cancer Medicine* 2016; 5(6): 1154-1162.
119. Singh B, Buchan J, Box R, Janda M, Peake J, Purcell A et al. Compression use during an exercise intervention and associated changes in breast cancer-related lymphedema. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2016; 12(3): 216-224.
120. Singh B, Newton RU, Cormie P, Galvao DA, Cornish B, Reul-Hirche H et al. Effects of Compression on Lymphedema during Resistance Exercise in Women with Breast Cancer-Related Lymphedema: A Randomized, Cross-over Trial. *Lymphology* 2015; 48(2): 80-92.
121. Smith CA, Pirotta M, Kilbreath S. A feasibility study to examine the role of acupuncture to reduce symptoms of lymphoedema after breast cancer: a randomised controlled trial. *Acupuncture in Medicine* 2014; 32(5): 387-393.

122. Speck RM, Gross CR, Hormes JM, Ahmed RL, Lytle LA, Hwang WT et al. Changes in the Body Image and Relationship Scale following a one-year strength training trial for breast cancer survivors with or at risk for lymphedema. *Breast Cancer Research & Treatment* 2010; 121(2): 421-430.
123. Storz MA, Gronwald B, Gottschling S, Schope J, Mavrova R, Baum S. Photobiomodulation therapy in breast cancer-related lymphedema: a randomized placebo-controlled trial. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* 2017; 33(1): 32-40.
124. Tastaban E, Soyder A, Aydin E, Sendur OF, Turan Y, Ture M et al. Role of intermittent pneumatic compression in the treatment of breast cancer-related lymphoedema: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 2020; 34(2): 220-228.
125. Tidhar D, Katz-Leurer M. Aqua lymphatic therapy in women who suffer from breast cancer treatment-related lymphedema: a randomized controlled study. *Supportive Care in Cancer* 2010; 18(3): 383-392.
126. Uzkeser H, Karatay S. Intermittent pneumatic compression pump in upper extremity impairments of breast cancer-related lymphedema. *Turkish Journal of Medical Sciences* 2013; 43(1): 99-103.
127. Uzkeser H, Karatay S, Erdemci B, Koc M, Senel K. Efficacy of manual lymphatic drainage and intermittent pneumatic compression pump use in the treatment of lymphedema after mastectomy: a randomized controlled trial. *Breast Cancer* 2015; 22(3): 300-307.
128. Vale TCP, Guimaraes TD, Libanori D, Baruffi SM. Synergistic effect of low elastic compression sleeves in the treatment of lymphedema after breast cancer treatment. *Journal Phlebology and Lymphology* 2011; 4(1): 5-9.
129. Wang C, Yang M, Fan Y, Pei X. Moxibustion as a Therapy for Breast Cancer-Related Lymphedema in Female Adults: A Preliminary Randomized Controlled Trial. *Integrative Cancer Therapies* 2019; 18: 1534735419866919.
130. Wilburn O, Wilburn P, Rockson SG. A pilot, prospective evaluation of a novel alternative for maintenance therapy of breast cancer-associated lymphedema [ISRCTN76522412]. *BMC Cancer* 2006; 6: 84.
131. Winkels RM, Sturgeon KM, Kallan MJ, Dean LT, Zhang Z, Evangelisti M et al. The women in steady exercise research (WISER) survivor trial: The innovative transdisciplinary design of a randomized controlled trial of exercise and weight-loss interventions among breast cancer survivors with lymphedema. *Contemporary Clinical Trials* 2017; 61: 63-72.
132. Xiong ZF, Wang T, Wang HL, Wang YY, Gan L, Lu G. Sliding-cupping along meridian for lymphedema after breast cancer surgery: A randomized controlled trial. *World Journal of Acupuncture - Moxibustion* 2019; 29(3): 179-185.

133. Zanolla R, Monzeglio C, Balzarini A, Martino G. Evaluation of the results of three different methods of postmastectomy lymphedema treatment. *Journal of Surgical Oncology* 1984; 26(3): 210-213.

134. Zasadzka E, Trzmiel T, Kleczewska M, Pawlaczyk M. Comparison of the effectiveness of complex decongestive therapy and compression bandaging as a method of treatment of lymphedema in the elderly. *Clinical Interventions In Aging* 2018; 13: 929-934.

## **Nicht EN2**

1. Braun HD, Becker T, Meyer U. [Therapy of stasis symptoms following breast amputation and irradiation. Experiences with physical therapy and Venoruton]. *Munchener Medizinische Wochenschrift* 1971; 113(48): 1630-1633.

2. Cluzan R, Pecking A. Benzopyrone (lysedem) double blind crossing over study in patients with secondary upper limb edemas. *Progress in lymphology - XII: proceedings of the XIIth International Congress of Lymphology ICS887 1990; Conference Publication: Nishi M., Uchino S., Yabuki S.: 453-454.*

3. Cormie P, Galvao DA, Spry N, Newton RU. Neither heavy nor light load resistance exercise acutely exacerbates lymphedema in breast cancer survivor. *Integrative Cancer Therapies* 2013; 12(5): 423-432.

4. Cormier JN. Lymphedema beyond breast cancer: A systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. [German]. *Vasomed* 2011; 23(6): 304-305.

5. Deacon R, de Noronha M, Shanley L, Young K. Does the speed of aquatic therapy exercise alter arm volume in women with breast cancer related lymphoedema? A cross-over randomized controlled trial. *Brazilian Journal of Physical Therapy* 2019; 23(2): 140-147.

6. Leonhardt H. Impact of sodium selenite on the postoperative chronic lymphoedema and inflammatory cytokines in patients with stage T3 and T4 carcinomas of the base of the mouth and tongue. Thesis 2002.

7. Park JH, Min YS, Chun SM, Seo KS. Effects of stellate ganglion block on breast cancer-related lymphedema: comparison of various injectates. *Pain Physician* 2015; 18(1): 93-99.

8. Poage EG, Rodrick JR, Wanchai A, Stewart BR, Cormier JN, Armer JM. Exploring the usefulness of botanicals as an adjunctive treatment for lymphedema: a systematic search and review. *Pm & R* 2015; 7(3): 296-310.

## **Nicht EN3**

1. Badger CM, Peacock JL, Mortimer PS. A randomized, controlled, parallel-group clinical trial comparing multilayer bandaging followed by hosiery versus hosiery alone in the treatment of patients with lymphedema of the limb. *Cancer* 2000; 88(12): 2832-2837.

2. Bergan JJ, Sparks S, Angle N. A comparison of compression pumps in the treatment of lymphedema. *Vascular Surgery* 1998; 32(5): 455-462.
3. Bok SK, Jeon Y, Lee JA, Ahn SY. Evaluation of Stiffness in Postmastectomy Lymphedema Using Acoustic Radiation Force Impulse Imaging: A Prospective Randomized Controlled Study for Identifying the Optimal Pneumatic Compression Pressure to Reduce Stiffness. *Lymphatic Research & Biology* 2018; 16(1): 36-42.
4. Damstra R, Partsch H. The treatment of arm lymphedema in breast cancer. Randomized, controlled comparative study of changes of the arm volume with short stretch bandages with low and high compression pressure. [German]. *Vasomed* 2009; 21(4): 146-148.
5. Damstra RJ, Partsch H. Compression therapy in breast cancer-related lymphedema: A randomized, controlled comparative study of relation between volume and interface pressure changes. *Journal of Vascular Surgery* 2009; 49(5): 1256-1263.
6. Damstra RJ, Partsch H. Referat zu: Compression therapy in breast cancer-related lymphedema: A randomized controlled study of relation between volume and interface pressure changes. [German]. *Vasomed* 2011; 23(2): 92-95.
7. Damstra RJ, Partsch H. Prospective, randomized, controlled trial comparing the effectiveness of adjustable compression Velcro wraps versus inelastic multicomponent compression bandages in the initial treatment of leg lymphedema. *Journal of Vascular Surgery* 2013; 1(1): 13-19.
8. de Godoy JM, Lopes Pinto R, Pereira de Godoy AC, de Fatima Guerreiro Godoy M. Synergistic effect of adjustments of elastic stockings to maintain reduction in leg volume after mechanical lymph drainage. *International Journal of Vascular Medicine* 2014; 2014: 640189.
9. Herpertz U. [Outcome of various inpatient lymph drainage procedures]. *Zeitschrift für Lymphologie - Journal of Lymphology* 1996; 20(1): 27-30.
10. Jonas P, Charlois S, Chevalerias M, Delmas D, Kerihuel JC, Blanchemaison P. Efficacy of the Stendo Pulsating suit in patients with leg lymphedema: a pilot randomized study. *European Journal of Dermatology* 2016; 26(1): 82-89.
11. Karafa M, Karafova A, Szuba A. The effect of different compression pressure in therapy of secondary upper extremity lymphedema in women after breast cancer surgery. *Lymphology* 2018; 51(1): 28-37.
12. Kasseroller RG, Brenner E. A prospective randomised study of alginate-drenched low stretch bandages as an alternative to conventional lymphologic compression bandaging. *Supportive Care in Cancer* 2010; 18(3): 343-350.

13. Lamprou DA, Damstra RJ, Partsch H. Prospective, randomized, controlled trial comparing a new two-component compression system with inelastic multicomponent compression bandages in the treatment of leg lymphedema. *Dermatologic Surgery* 2011; 37(7): 985-991.
14. McLeod A, Brooks D, Hale J, Lindsay WK, Zuker RM, Thomson HG. A clinical report on the use of three external pneumatic compression devices in the management of lymphedema in a paediatric population. *Physiotherapy Canada* 1991; 43(3): 28-32.
15. Mestre S, Calais C, Gaillard G, Nou M, Pasqualini M, Ben Amor C et al. Interest of an auto-adjustable nighttime compression sleeve (MOBIDERM R Autofit) in maintenance phase of upper limb lymphedema: the MARILYN pilot RCT. *Supportive Care in Cancer* 2017; 25(8): 2455-2462.
16. Mestre S, Gaillard G, Benhamou M, Soulier-Sotto V, Nou M, Pasqualini M et al. An Auto-Adjustable Night Garment to Control Early Rebound Effect of EdemaVolume After Intensive Phase of Decongestive Lymphedema Therapy. *Lymphatic Research & Biology* 2017; 15(4): 364-370.
17. Moffatt CJ, Franks PJ, Hardy D, Lewis M, Parker V, Feldman JL. A preliminary randomized controlled study to determine the application frequency of a new lymphoedema bandaging system. *British Journal of Dermatology* 2012; 166(3): 624-632.
18. Noon S, Petereit R, Rindermann J, Jungkunz HW. Reducing lymphostatic fibrosclerosis in different skin layers during CDT: Results of a randomized controlled trial with 88 patients. [German]. *Lymphologie in Forschung und Praxis* 2014; 18(1): 13-21.
19. Odynets T, Briskin Y, Yefremova A, Goncharenko I. The effectiveness of two individualized physical interventions on the upper limb condition after radical mastectomy. *Physiotherapy Quarterly* 2019; 27(1): 12-17.
20. Okutsu A, Koiyabashi K. Effects of Mobile Phone Usage in Supporting Leg Lymphedema Self-care. *Journal of Rural Medicine* 2014; 9(2): 74-85.
21. Partsch H, Damstra RJ, Mosti G. Dose finding for an optimal compression pressure to reduce chronic edema of the extremities. *International Angiology* 2011; 30(6): 527-533.
22. Pilch U, Wozniowski M, Szuba A. Influence of compression cycle time and number of sleeve chambers on upper extremity lymphedema volume reduction during intermittent pneumatic compression. *Lymphology* 2009; 42(1): 26-35.
23. Ridner SH, Dietrich MS, Davis AJ, Sinclair V. A Randomized Clinical Trial Comparing the Impact of a Web-Based Multimedia Intervention Versus an Educational Pamphlet on Patient Outcomes in Breast Cancer Survivors with Chronic Secondary Lymphedema. *Journal of Women's Health* 2019; 17: 17.

24. Ridner SH, Murphy B, Deng J, Kidd N, Galford E, Bonner C et al. A randomized clinical trial comparing advanced pneumatic truncal, chest, and arm treatment to arm treatment only in self-care of arm lymphedema. *Breast Cancer Research & Treatment* 2012; 131(1): 147-158.
25. Sitzia J, Sobrido L, Harlow W. Manual lymphatic drainage compared with simple lymphatic drainage in the treatment of post-mastectomy lymphoedema. *Physiotherapy* 2002; 88(2): 99-107.
26. Taradaj J, Rosinczuk J, Dymarek R, Halski T, Schneider W. Comparison of efficacy of the intermittent pneumatic compression with a high- and low-pressure application in reducing the lower limbs phlebolymphedema. *Therapeutics & Clinical Risk Management* 2015; 11: 1545-1554.
27. van Mulken TJM, Schols RM, Scharmga AMJ, Winkens B, Cau R, Schoenmakers FBF et al. First-in-human robotic supermicrosurgery using a dedicated microsurgical robot for treating breast cancer-related lymphedema: a randomized pilot trial. *Nature communications* 2020; 11(1): 757.
28. Williams AF, Vadgama A, Franks PJ, Mortimer PS. A randomized controlled crossover study of manual lymphatic drainage therapy in women with breast cancer-related lymphoedema. *European Journal of Cancer Care* 2002; 11(4): 254-261.
29. Yao C, Xu Y, Chen L, Jiang H, Ki CS, Byun JS et al. Effects of warm acupuncture on breast cancer-related chronic lymphedema: a randomized controlled trial. *Current Oncology* 2016; 23(1): e27-34.

#### **Nicht EN4**

1. Aulia I, Yessica EC. Surgical management of male genital lymphedema: A systematic review. *Archives of Plastic Surgery* 2020; 47(1): 3-8.
2. Baumann FT, Reike A, Reimer V, Schumann M, Hallek M, Taaffe DR et al. Effects of physical exercise on breast cancer-related secondary lymphedema: a systematic review. *Breast Cancer Research & Treatment* 2018; 170(1): 1-13.
3. Biglia N, Zanfagnin V, Daniele A, Robba E, Bounous VE. Lower Body Lymphedema in Patients with Gynecologic Cancer. *Anticancer Research* 2017; 37(8): 4005-4015.
4. Boparai RS, Levin AM, Lelli GJ, Jr. Morbihan Disease Treatment: Two Case Reports and a Systematic Literature Review. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery* 2019; 35(2): 126-132.
5. Cemal Y, Jewell S, Albornoz CR, Pusic A, Mehrara BJ. Systematic review of quality of life and patient reported outcomes in patients with oncologic related lower extremity lymphedema. *Lymphatic Research & Biology* 2013; 11(1): 14-19.



6. Chang CJ, Cormier JN. Lymphedema interventions: exercise, surgery, and compression devices. *Seminars in Oncology Nursing* 2013; 29(1): 28-40.
7. Dahm KT, Larun L, Kirkehei I, Reinar LM. Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) 2016; NIPH Systematic Reviews: Executive Summaries.
8. de Pauli Paglioni M, Araujo ALD, Arboleda LPA, Palmier NR, Fonseca JM, Gomes-Silva W et al. Tumor safety and side effects of photobiomodulation therapy used for prevention and management of cancer treatment toxicities. A systematic review. *Oral Oncology* 2019; 93: 21-28.
9. Demiri E, Dionyssiou D, Tsimponis A, Goula OC, Miotalothridis P, Pavlidis L et al. Donor-Site Lymphedema Following Lymph Node Transfer for Breast Cancer-Related Lymphedema: A Systematic Review of the Literature. *Lymphatic Research & Biology* 2018; 16(1): 2-8.
10. Forte AJ, Boczar D, Huayllani MT, Bagaria S, McLaughlin SA. Use of Autologous Blood Components in Lymphedema Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 2019; 11(9): e5638.
11. Forte AJ, Boczar D, Huayllani MT, Lu X, McLaughlin SA. Sympathetic Nerve Block in Lymphedema Treatment: A Systematic Review. *Cureus* 2019; 11(9): e5700.
12. Grabenbauer A, Grabenbauer AJ, Lengenfelder R, Grabenbauer GG, Distel LV. Feasibility of a 12-month-exercise intervention during and after radiation and chemotherapy in cancer patients: impact on quality of life, peak oxygen consumption, and body composition. *Radiation Oncology* 2016; 11: 42.
13. Guerero RM, das Neves LMS, Guirro RRJ, Guirro ECO. Manual Lymphatic Drainage in Blood Circulation of Upper Limb With Lymphedema After Breast Cancer Surgery. *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics* 2017; 40(4): 246-249.
14. Guiotto M, Bramhall RJ, Campisi C, Raffoul W, di Summa PG. A Systematic Review of Outcomes After Genital Lymphedema Surgery: Microsurgical Reconstruction Versus Excisional Procedures. *Annals of Plastic Surgery* 2019; 83(6): e85-e91.
15. Hasenoehrl T, Keilani M, Palma S, Crevenna R. Resistance exercise and breast cancer related lymphedema - a systematic review update. *Disability & Rehabilitation* 2020; 42(1): 26-35.
16. Hou W, Pei L, Song Y, Wu J, Geng H, Chen L et al. Acupuncture therapy for breast cancer-related lymphedema: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research* 2019; 45(12): 2307-2317.
17. Kanth AM, Krevalin M, Adetayo OA, Patel A. Surgical Management of Pediatric Lymphedema: A Systematic Review. *Journal of Reconstructive Microsurgery* 2019; 35(6): 462-470.

18. Khosravi N, Nazeri N, Farajivafa V, Olfatbakhsh A, Atashi A, Koosha M et al. Supportive care of breast cancer patients in Iran: A systematic review. *International Journal of Cancer Management* 2018; 12(4): e83255.
19. Kim TH, Kang JW, Lee MS. Current evidence of acupuncture for symptoms related to breast cancer survivors: A PRISMA-compliant systematic review of clinical studies in Korea. *Medicine* 2018; 97(32): e11793.
20. Naghibi S, Varshoie Tabrizi F. Exercise training and breast cancer-related lymphedema: A systematic review. *Razavi International Journal of Medicine* 2018; 6(1): e11967.
21. Pain SJ, Purushotham AD. Lymphoedema following surgery for breast cancer. *British Journal of Surgery* 2000; 87(9): 1128-1141.
22. Panchik D, Masco S, Zinnikas P, Hillriegel B, Lauder T, Suttman E et al. Effect of Exercise on Breast Cancer-Related Lymphedema: What the Lymphatic Surgeon Needs to Know. *Journal of Reconstructive Microsurgery* 2019; 35(1): 37-45.
23. Phillips JJ, Gordon SJ. Intermittent Pneumatic Compression Dosage for Adults and Children with Lymphedema: A Systematic Review. *Lymphatic Research & Biology* 2019; 17(1): 2-18.
24. Rabe E, Partsch H, Hafner J, Lattimer C, Mosti G, Neumann M et al. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: An evidence-based consensus statement. *Phlebology* 2018; 33(3): 163-184.
25. Rezende MS, Marsengo AL, de Jesus Guirro RR, de Oliveira Guirro EC. Blood Flow Velocity in Brachial and Subclavian Vessels Immediately After Compressive Procedures for Treatment of Postcancer Therapy Lymphedema in Breast Cancer: A Randomized Blind Clinical Trial. *Lymphatic Research & Biology* 2017; 15(1): 23-31.
26. Rosian K, Stanak M. Efficacy and safety assessment of lymphovenous anastomosis in patients with primary and secondary lymphoedema: A systematic review of prospective evidence. *Microsurgery* 2019; 39(8): 763-772.
27. Scaglioni MF, Arvanitakis M, Chen YC, Giovanoli P, Chia-Shen Yang J, Chang EI. Comprehensive review of vascularized lymph node transfers for lymphedema: Outcomes and complications. *Microsurgery* 2018; 38(2): 222-229.
28. Smile TD, Tendulkar R, Schwarz G, Arthur D, Grobmyer S, Valente S et al. A Review of Treatment for Breast Cancer-Related Lymphedema: Paradigms for Clinical Practice. *American Journal of Clinical Oncology* 2018; 41(2): 178-190.
29. Swedish Council on Health Technology A. Swedish Council on Health Technology Assessment 2005; 04(03): 16.

30. Tyker A, Franco J, Massa ST, Desai SC, Walen SG. Treatment for lymphedema following head and neck cancer therapy: A systematic review. *American Journal of Otolaryngology* 2019; 40(5): 761-769.
31. Tzani I, Tsihlaki M, Zerva E, Papathanasiou G, Dimakakos E. Physiotherapeutic rehabilitation of lymphedema: state-of-the-art. *Lymphology* 2018; 51(1): 1-12.
32. Wanchai A, Armer JM. Effects of weight-lifting or resistance exercise on breast cancer-related lymphedema: A systematic review. *International Journal of Nursing Sciences* 2019; 6(1): 92-98.
33. Wei CW, Wu YC, Chen PY, Chen PE, Chi CC, Tung TH. Effectiveness of Yoga Interventions in Breast Cancer-Related lymphedema: A systematic review. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2019; 36: 49-55.
34. Wigg J. A pilot randomised control trial to compare a new intermittent pneumatic compression device and 12-chamber garment with current best practice in the management of limb lymphoedema. *European Journal of Lymphology and Related Problems* 2009; 20(58): 16-23.
35. Winters-Stone KM, Lauder milk M, Woo K, Brown JC, Schmitz KH. Influence of weight training on skeletal health of breast cancer survivors with or at risk for breast cancer-related lymphedema. *Journal of Cancer Survivorship* 2014; 8(2): 260-268.
36. Yeung W, Semciw AI. Aquatic Therapy for People with Lymphedema: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lymphatic Research & Biology* 2018; 16(1): 9-19.
37. Yu S, Zhu L, Xie P, Jiang S, Yang Z, He J et al. Effects of Acupuncture on Breast Cancer-Related lymphoedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Explore: The Journal of Science & Healing* 2019; 26: 26.

#### **Nicht EN5**

1. Abbasi B, Mirzakhany N, Angooti Oshnari L, Irani A, Hosseinzadeh S, Tabatabaei SM et al. The effect of relaxation techniques on edema, anxiety and depression in post-mastectomy lymphedema patients undergoing comprehensive decongestive therapy: A clinical trial. *PLoS ONE [Electronic Resource]* 2018; 13(1): e0190231.
2. Akita S, Mitsukawa N, Kuriyama M, Hasegawa M, Kubota Y, Koizumi T et al. External valvuloplasty for subcutaneous small veins to prevent venous reflux in lymphaticovenular anastomosis for lower extremity lymphedema. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2013; 132(4): 1008-1014.
3. Akita S, Mitsukawa N, Kuriyama M, Kubota Y, Hasegawa M, Tokumoto H et al. Comparison of vascularized supraclavicular lymph node transfer and lymphaticovenular anastomosis for advanced stage lower extremity lymphedema. *Annals of Plastic Surgery* 2015; 74(5): 573-579.

4. Akita S, Yamaji Y, Tokumoto H, Sasahara Y, Kubota Y, Kuriyama M et al. Improvement of the efficacy of vascularized lymph node transfer for lower-extremity lymphedema via a prefabricated lympho-venous shunt through lymphaticovenular anastomosis between the efferent lymphatic vessel and small vein in the elevated vascularized lymph node. *Microsurgery* 2018; 38(3): 270-277.
5. AlJindan FK, Lin CY, Cheng MH. Comparison of Outcomes between Side-to-End and End-to-End Lymphovenous Anastomoses for Early-Grade Extremity Lymphedema. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2019; 144(2): 486-496.
6. Anonymous. The physiological effects of massage on individuals with lymphoedema/chronic oedema, and its role in the development of clinical techniques used in practice: a systematic review. *JBI Library of Systematic Reviews* 2004; 2(5 Suppl): 1-17.
7. Anonymous. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2009 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2009; 42(2): 51-60.
8. Anonymous. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 consensus document of the International Society of Lymphology. *Acta Angiologica* 2017; 23(4): 171-182.
9. Badger CM, Peacock JL, Mortimer PS. Multilayer bandaging plus compression hosiery was better than hosiery alone for unilateral lymphedema of a limb. *Evidence based medicine* 2001; 6(2): 52-.
10. Balzer K, Schonebeck I. [Edema after vascular surgery interventions and its therapy]. *Zeitschrift für Lymphologie - Journal of Lymphology* 1993; 17(2): 41-47.
11. Beidas RS, Paciotti B, Barg F, Branas AR, Brown JC, Glanz K et al. A hybrid effectiveness-implementation trial of an evidence-based exercise intervention for breast cancer survivors. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2014; 2014(50): 338-345.
12. Brorson H. Liposuction gives complete reduction of chronic large arm lymphedema after breast cancer. *Acta Oncologica* 2000; 39(3): 407-420.
13. Brorson H, Svensson H. Liposuction combined with controlled compression therapy reduces arm lymphedema more effectively than controlled compression therapy alone. *Plastic & Reconstructive Surgery* 1998; 102(4): 1058-1067; discussion 1068.
14. Brorson H, Svensson H, Norrgren K, Thorsson O. Liposuction reduces arm lymphedema without significantly altering the already impaired lymph transport. *Lymphology* 1998; 31(4): 156-172.
15. Campisi CC, Ryn M, Campisi CS, Di Summa P, Boccardo F, Campisi C. Intermittent Negative Pressure Therapy in the Combined Treatment of Peripheral Lymphedema. *Lymphology* 2015; 48(4): 197-204.

16. Chen HC, Gharb BB, Salgado CJ, Rampazzo A, Xu E, Spanio di Spilimbergo S et al. Elective amputation of the toes in severe lymphedema of the lower leg: rationale and indications. *Annals of Plastic Surgery* 2009; 63(2): 193-197.
17. Clodius L, Uhlschmid G, Madritsch W. [Secondary lymphedema of the arm]. *Helvetica Chirurgica Acta* 1973; 40(5): 659-666.
18. Erush SC. Coumarin as a treatment for lymphedema. *P and t* 1994; 19(3): 292+297.
19. Executive C. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2016 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2016; 49(4): 170-184.
20. Fife CE, Farrow W, Hebert AA, Armer NC, Stewart BR, Cormier JN et al. Skin and Wound Care in Lymphedema Patients: A Taxonomy, Primer, and Literature Review. *Advances in Skin & Wound Care* 2017; 30(7): 305-318.
21. Gharb BB, Rampazzo A, Spanio di Spilimbergo S, Xu ES, Chung KP, Chen HC. Vascularized lymph node transfer based on the hilar perforators improves the outcome in upper limb lymphedema. *Annals of Plastic Surgery* 2011; 67(6): 589-593.
22. Granzow JW, Soderberg JM, Kaji AH, Dauphine C. Review of current surgical treatments for lymphedema. *Annals of Surgical Oncology* 2014; 21(4): 1195-1201.
23. Gustafsson J, Chu SY, Chan WH, Cheng MH. Correlation between Quantity of Transferred Lymph Nodes and Outcome in Vascularized Submental Lymph Node Flap Transfer for Lower Limb Lymphedema. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2018; 142(4): 1056-1063.
24. Imamoglu N, Karadibak D, Ergin G, Yavuzsen T. The Effect of Education on Upper Extremity Function in Patients with Lymphedema after Breast Cancer Treatments. *Lymphatic Research & Biology* 2016; 14(3): 142-147.
25. International Society of L. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2013; 46(1): 1-11.
26. Johansson K, Albertsson M, Ingvar C, Ekdahl C. Effects of compression bandaging with or without manual lymph drainage treatment in patients with postoperative arm lymphedema. *Lymphology* 1999; 32(3): 103-110.
27. Johnstone PA, Hawkins K, Hood S. Role of patient adherence in maintenance of results after manipulative therapy for lymphedema. *Journal Of The Society For Integrative Oncology* 2006; 4(3): 125-129.
28. Lattimer CR, Kalodiki E, Azzam M, Geroulakos G. Haemodynamic Performance of Low Strength Below Knee Graduated Elastic Compression Stockings in Health, Venous Disease, and Lymphoedema. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery* 2016; 52(1): 105-112.

29. Li K, Xu H, Liu NF, Sadigh P, Evans V, Zhang YX. Far-infrared ray for treating chronic lower extremity lymphedema with dermatolymphangioadenitis: a postoperative complication of gynecological tumor resection. *Archives of Gynecology & Obstetrics* 2017; 295(6): 1441-1450.
30. Lindquist H, Enblom A, Dunberger G, Nyberg T, Bergmark K. Water Exercise Compared to Land Exercise or Standard Care in Female Cancer Survivors with Secondary Lymphedema. *Lymphology* 2015; 48(2): 64-79.
31. Loudon A, Barnett T, Williams AD, Visentin D, Immink MA, Piller N. Guidelines for teaching yoga to women with breast cancer-related lymphoedema: an evidence-based approach. *International Journal of Yoga Therapy* 2017; 27(1): 95-112.
32. Luz RPC, Simao Haddad CA, Rizzi S, Elias S, Nazario ACP, Facina G. Complex Therapy Physical alone or Associated with Strengthening Exercises in Patients with Lymphedema after Breast Cancer Treatment: a Controlled Clinical Trial. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: Apjcp* 2018; 19(5): 1405-1410.
33. Lyman GH, Greenlee H, Bohlke K, Bao T, DeMichele AM, Deng GE et al. Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment: ASCO Endorsement of the SIO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(25): 2647-2655.
34. Mason M. Bandaging and subsequent elastic hosiery is more effective than elastic hosiery alone in reducing lymphoedema. *Australian journal of physiotherapy* 2001; 47(2): 153-.
35. Matthews K, Smith J. Effectiveness of modified Complex Physical Therapy for lymphoedema treatment. *Australian Journal of Physiotherapy* 1996; 42(4): 323-328.
36. Melam GR, Buragadda S, Alhusaini AA, Arora N. Effect of complete decongestive therapy and home program on health- related quality of life in post mastectomy lymphedema patients. *BMC Women's Health* 2016; 16: 23.
37. Moattari M, Jaafari B, Talei A, Tabatabaee H, Piruzi S, Tahmasebi S et al. The effect of combined decongestive therapy and pneumatic compression pump on lymphedema indicators in patients with lymphedema secondary to breast cancer treatment: a randomized clinical control trial. *Breast Journal* 2013; 19(1): 114-115.
38. Moseley AL, Esplin M, Piller NB, Douglass J. Endermologie (with and without compression bandaging)--a new treatment option for secondary arm lymphedema. *Lymphology* 2007; 40(3): 129-137.
39. Moseley AL, Piller N, Esterman A, Carati C. The Sun Ancon Chi Machine Aerobic Exerciser: a new patient focused, home based therapy for people with chronic secondary leg lymphedema. *Lymphology* 2004; 37(2): 53-61.
40. Narahari SR, Aggithaya MG, Thernoe L, Bose KS, Ryan TJ. Yoga protocol for treatment of breast cancer-related lymphedema. *International Journal of Yoga* 2016; 9(2): 145-155.

41. Olsson Moller U, Beck I, Ryden L, Malmstrom M. A comprehensive approach to rehabilitation interventions following breast cancer treatment - a systematic review of systematic reviews. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 472.
42. Pereira De Godoy JM, Amador Franco Brigidio P, Buzato E, Fatima Guerreiro De Godoy M. Intensive outpatient treatment of elephantiasis. *International Angiology* 2012; 31(5): 494-498.
43. Pereira de Godoy JM, Azoubel LM, de Fatima Guerreiro de Godoy M. Intensive treatment of leg lymphedema. *Indian Journal of Dermatology* 2010; 55(2): 144-147.
44. Pereira de Godoy JM, Pereira de Godoy HJ, Lopes Pinto R, Facio FN, Jr., Guerreiro Godoy MF. Maintenance of the Results of Stage II Lower Limb Lymphedema Treatment after Normalization of Leg Size. *International Journal of Vascular Medicine* 2017; 2017: 8515767.
45. Poccia I, Lin CY, Cheng MH. Platysma-sparing vascularized submental lymph node flap transfer for extremity lymphedema. *Journal of Surgical Oncology* 2017; 115(1): 48-53.
46. Pohjola RT, Pekanmaki K, Kolari PJ. Intermittent pneumatic compression of lymphoedema : evaluation of two clinical methods. *European journal of lymphology and related problems* 1995; 5(19): 87-90.
47. Qi LQ, Fang ZY, Hao XS. Progress in study on lymphedema of arm after surgery of breast cancer. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2002; 6(20): 3140-3141.
48. Radakovk N, Popovic Petrovic S, Vranjes N, Petrovic T. A comparative pilot study of the treatment of arm lymphedema by manual drainage and sequential external pneumatic compression (SEPC) after mastectomy. *Archive of oncology* 1998; 6(4): 177-178.
49. Robijns J, Censabella S, Bulens P, Maes A, Mebis J. The use of low-level light therapy in supportive care for patients with breast cancer: review of the literature. *Lasers in Medical Science* 2017; 32(1): 229-242.
50. Sitzia J, Sobrido L. Measurement of health-related quality of life of patients receiving conservative treatment for limb lymphoedema using the Nottingham Health Profile. *Quality of Life Research* 1997; 6(5): 373-384.
51. Szuba A. Literature watch. The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial. *Lymphatic Research & Biology* 2005; 3(1): 36-41.
52. Theys S, Hennequart T, Ferrandiz MEA, Del Tombe T. I-Press pneumatic drainage versus manual drainage in upper limb secondary lymphoedema same compression, same benefit? *European Journal of Lymphology and Related Problems* 2015; 27(73): 6-8.

53. Tiwari A, Cheng KS, Button M, Myint F, Hamilton G. Differential diagnosis, investigation, and current treatment of lower limb lymphedema. *Archives of Surgery* 2003; 138(2): 152-161.
54. Towler P, Molassiotis A, Brearley SG. What is the evidence for the use of acupuncture as an intervention for symptom management in cancer supportive and palliative care: An integrative overview of reviews. *Supportive Care in Cancer* 2013; 21(10): 2913-2923.
55. Warren AG, Brorson H, Borud LJ, Slavin SA. Lymphedema: a comprehensive review. *Annals of Plastic Surgery* 2007; 59(4): 464-472.
56. Wollina U, Abdel-Naser MB, Mani R. A review of the microcirculation in skin in patients with chronic venous insufficiency: the problem and the evidence available for therapeutic options. *International Journal of Lower Extremity Wounds* 2006; 5(3): 169-180.
57. Zeissler RH, Rose GB, Nelson PA. Postmastectomy lymphedema: late results of treatment in 385 patients. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation* 1972; 53(4): 159-166.
58. Zoberi K, Auten B. Interventions for lower-extremity lymphedema. *American Family Physician* 2013; 88(4): 1-2.

#### **Nicht EN6**

1. Apkhanova TV, Kulchitskaya DB, Sapelkin SV. A microcirculatory change induced by comprehensive anti-edematous therapy in patients with lower limb lymphedema. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury* 2019; 96(3): 9-15.
2. Gan JL, al e. Analysis of the efficacy of coumarin for the treatment of Lymphedema of the extremities. *Chung kuo chi sheng chung hsueh yu chi sheng chung ping tsa chih* 1991; 9(1): 75.
3. Gerasimenko MY, Knyazeva TA, V T, Kul'chitskaya DB. The application of the method of kinesio-taping technique for the combined non-pharmacological rehabilitation of the patients presenting with lymphedema of the lower extremities. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury* 2015; 92(5): 22-27.
4. Irdesel J, Kahraman Celiktaş S. Effectiveness of exercise and compression garments in the treatment of breast cancer related lymphedema. *Türkiye fiziksel tıp ve rehabilitasyon dergisi* 2007; 53(1): 16-21.
5. Theys S, Hennequart T, Ferrandiz MEA, Deltombe T. Drainage pneumatique (i-press) versus drainage manuel ide lymphoedeme secondaire du bras meme compression, meme benefice? *European Journal of Lymphology and Related Problems* 2014; 25(70): 25-28.
6. Wozniowski M, Majewski M, Szuba A, Malicka I, Pawlowska K. The effect of physical exercise on the function of the lymphatic system of the upper limb in women after breast cancer treatment. *Onkologia polska* 2010; 13(1): 15-22.



**Nicht EN7**

1. Andersen L. Treatment of breast cancer related lymphedema with or without manual lymphatic drainage: a randomized study. *European journal of cancer* 1999; 35(Suppl 4): S30.
2. Anderson L, Hojris I, Anderson J. treatment of breast cancer related lymphedema with or without manual lymphatic drainage: a randomized study. *European journal of cancer* 1993; 35(Suppl 4): S30-s31.
3. Bertelli G. Lymphedema in breast cancer patients: a randomized study on pneumatic compression. *European journal of cancer* 1991; 27(Suppl 2): S291.
4. Bertelli G, Venturini M, Forno G, Vidili MG, Dini D. Pneumatic compression in postmastectomy lymphedema: a phase II study. *Ann oncol* 1990; 1(Suppl): 30.
5. Chang AY, Karwa R, Busakhala N, Fletcher SL, Tonui EC, Wasike P et al. Randomized controlled trial to evaluate locally sourced two-component compression bandages for HIV-associated Kaposi sarcoma leg lymphedema in western Kenya: The Kenyan Improvised Compression for Kaposi Sarcoma (KICKS) study protocol. *Contemporary Clinical Trials Communications* 2018; 12: 116-122.
6. Damstra R, Partsch H. Comparative prospective study between volume and low and high interface pressure under short-stretch compression bandages in the treatment of breast cancer lymphedema. *Phlebolympology* 2010; 17(1): 72-.
7. Deng J, Dietrich MS, Murphy B. Self-care for head and neck cancer survivors with lymphedema and fibrosis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials [Electronic Resource]* 2019; 20(1): 775.
8. Forno G, Venturini M, Bianchini M, Rossi G, Dini D. Pressure therapy in the treatment of post-mastectomy lymphoedema. *Tumori* 1989; 75(Suppl): 65.
9. Fu MR, Axelrod D, Guth A, Scagliola J, Rampertaap K, El-Shammaa N et al. A Web- and Mobile-Based Intervention for Women Treated for Breast Cancer to Manage Chronic Pain and Symptoms Related to Lymphedema: Randomized Clinical Trial Rationale and Protocol. *JMIR Research Protocols* 2016; 5(1): e7.
10. Galiano-Castillo N, Ariza-Garcia A, Cantarero-Villanueva I, Fernandez-Lao C, Diaz-Rodriguez L, Legeren-Alvarez M et al. Telehealth system (e-CUIDATE) to improve quality of life in breast cancer survivors: rationale and study protocol for a randomized clinical trial. *Trials [Electronic Resource]* 2013; 14: 187.
11. Gibbs ZG, Galvao DA, Newton RU. High vs low intensity resistance exercise in late stage breast cancer patients with lymphedema: a randomised controlled trial. *Asia Pacific journal of clinical oncology* 2011; 7.

12. Gothard L. Phase II Randomized Study of Hyperbaric Oxygen Therapy Versus Standard Management in Women With Chronic Arm Lymphedema After Radiotherapy for Early Breast Cancer. Physician data query (PDQ) 2004.
13. Gothard L, Haviland J, Bryson P, Laden G, Glover M, Harrison S et al. Randomised phased II trial of hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic arm lymphoedema after radiotherapy for cancer. *Vasomed* 2011; 23(6): 302-303.
14. Gozza A, Del Mastro L, Dini D, Venturini M, Bertelli G, Lionetto R et al. Pneumatic compression vs control in postmastectomy lymphedema: a phase III randomized trial. *Tumori* 1996; 82(Suppl): 91.
15. Hanssens S, Fontaine C, Decoster L, Schallier DCC, Luyten R, Watthy C. The effect of a varied exercise program (VEP) on shoulder function and lymphedema (LE) in breast cancer survivors (BCs): a pilot study. *Journal of clinical oncology* 2012; 30: DOI: 10.1200/jco.2012.1230.1227\_suppl.1282.
16. Malloizel-Delaunay J, Chantalat E, Bongard V, Chaput B, Garmy-Susini B, Yannoutsos A et al. Endermology treatment for breast cancer related lymphedema (ELOCS): Protocol for a phase II randomized controlled trial. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Biology* 2019; 241: 35-41.
17. Martin ML, Hernandez MA, Avendano C, Rodriguez F, Martinez H. Manual lymphatic drainage therapy in patients with breast cancer related lymphoedema. *BMC Cancer* 2011; 11: 94.
18. McNeely ML, Campbell KL, Webster M, Kuusk U, Tracey K, Mackey J. Efficacy of night-time compression for breast cancer related lymphedema (LYNC): protocol for a multi-centre, randomized controlled efficacy trial. *BMC Cancer* 2016; 16: 601.
19. Schmitz K. Strength Training Intervention for Breast Cancer Survivors and the Effects on Lymphedema Status. Physician data query (PDQ) 2006.
20. Sitzia J. A randomised trial to compare manual lymphatic drainage versus simple massage in the treatment of post-mastectomy lymphoedema. *The national research register* 1996.
21. Soriano-Maldonado A, Carrera-Ruiz A, Diez-Fernandez DM, Esteban-Simon A, Maldonado-Quesada M, Moreno-Poza N et al. Effects of a 12-week resistance and aerobic exercise program on muscular strength and quality of life in breast cancer survivors: Study protocol for the EFICAN randomized controlled trial. *Medicine* 2019; 98(44): e17625.
22. Stallard J, Munnoch A. Response to "Delayed Breast Reconstruction on Patients With Upper Extremity Lymphedema. A Systematic Review of the Literature and Pooled Analysis" by Siotos et al. *Annals of Plastic Surgery* 2019; 83(1): 118.

23. Van Zanten M, Van den Dungen D, Rienstra C, Kielstra-Oppenhuisen N, Stienstra P. The role of skin therapists in the Netherlands - Maintaining skin health in lymphoedema. *Journal of Lymphoedema* 2014; 9(1): 22-24.
24. Venturini M, Dini D, Del Mastro L, Gozza A, Bertelli G, Lionetto R et al. Pneumatic compression in the treatment of post-mastectomy lymphedema. Results from a phase III randomized study. *Proc annu meet am soc clin oncol* 1997; (169).
25. Venturini M, Forno G, Bertelli G, Vidili MG, Dini D. Post-mastectomy lymphedema: a randomized clinical trial. *Tumori* 1990; 76(Suppl): 165.
26. Venturini M, Forno G, Bertelli G, Vidili MG, Macchiavello F, Dini D. Compression therapy in postmastectomy lymphedema (PML): results of our phase II-III studies and future research lines. *Breast cancer research and treatment* 1990; 16(2): 188-188.
27. Wagner JL, Hunt KK. Effect of active resistive exercise on breast cancer-related lymphedema: A randomized controlled trial. *Breast Diseases* 2011; 22(3): 255-256.
28. White K, Hale J, Bock C, Grant J, Jernakoff J, Oliver D et al. A randomised controlled trial of low level laser therapy for the treatment of lymphoedema secondary to breast cancer. *Leura v international breast cancer conference* 2004: 59.
29. Wolfs J, Beugels J, Kimman M, Piatkowski de Grzymala AA, Heuts E, Keuter X et al. Improving the quality of life of patients with breast cancer-related lymphoedema by lymphaticovenous anastomosis (LVA): study protocol of a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2020; 10(1): e035337.
30. Yeh CH, Zhao TY, Zhao MD, Wu Y, Guo YM, Pan ZY et al. Comparison of effectiveness between warm acupuncture with local-distal points combination and local distribution points combination in breast cancer-related lymphedema patients: a study protocol for a multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Trials [Electronic Resource]* 2019; 20(1): 403.
31. Zhu H, Li J, Peng Z, Huang Y, Lv X, Song L et al. Effectiveness of acupuncture for breast cancer related lymphedema: protocol for a single-blind, sham-controlled, randomized, multicenter trial. *BMC Complementary & Alternative Medicine* 2017; 17(1): 467.

## **A9.2 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung**

### **A9.2.1 Liste der eingeschlossenen Studien**

Dionyssiou D, Demiri E, Tsimponis A, Sarafis A, Mpalaris V, Tatsidou G et al. A randomized control study of treating secondary stage II breast cancer-related lymphoedema with free lymph node transfer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2016; 156(1): 73-79.

Melgaard D. What is the effect of treating secondary lymphedema after breast cancer with complete decongestive physiotherapy when the bandage is replaced with Kinesio Textape? - A pilot study. *Physiotherapy Theory & Practice* 2016; 32(6): 446-451.

#### **A9.2.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

1. De Vrieze T, Nevelsteen I, Thomis S, De Groef A, Tjalma WAA, Gebruers N et al. What are the economic burden and costs associated with the treatment of breast cancer-related lymphoedema? A systematic review. *Supportive Care in Cancer* 2020; 28(2): 439-449.
2. Humphreys I, Thomas MJ, Morgan KM. Managing chronic oedema in community settings. *Wounds UK* 2017; 13(3): 22-35.
3. Karki A, Anttila H, Tasmuth T, Rautakorpi UM. Lymphoedema therapy in breast cancer patients: a systematic review on effectiveness and a survey of current practices and costs in Finland. *Acta Oncologica* 2009; 48(6): 850-859.
4. Williams A. A review of the literature relating to liposuction in women with lipoedema and Dercum's disease. *Journal of Lymphoedema* 2019; 14(1): 12-16.

#### **A9.2.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen**

##### **Nicht EN2**

1. Basta MN, Fox JP, Kanchwala SK, Wu LC, Serletti JM, Kovach SJ et al. Complicated breast cancer-related lymphedema: evaluating health care resource utilization and associated costs of management. *American Journal of Surgery* 2016; 211(1): 133-141.
2. Stout NL, Pfalzer LA, Springer B, Levy E, McGarvey CL, Danoff JV et al. Breast cancer-related lymphedema: comparing direct costs of a prospective surveillance model and a traditional model of care. *Physical Therapy* 2012; 92(1): 152-163.
3. Stout NL, Weiss R, Feldman JL, Stewart BR, Armer JM, Cormier JN et al. A systematic review of care delivery models and economic analyses in lymphedema: health policy impact (2004-2011). *Lymphology* 2013; 46(1): 27-41.
4. Tauber R, Schmid S, Horn T, Thalgott M, Heck M, Haller B et al. Inguinal lymph node dissection: Epidermal vacuum therapy for prevention of wound complications. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* 2013; 66(3): 390-396.
5. Winkels RM, Sturgeon KM, Kallan MJ, Dean LT, Zhang Z, Evangelisti M et al. The women in steady exercise research (WISER) survivor trial: The innovative transdisciplinary design of a randomized controlled trial of exercise and weight-loss interventions among breast cancer survivors with lymphedema. *Contemporary Clinical Trials* 2017; 61: 63-72.

**Nicht EÖ1**

1. Abbasi B, Mirzakhany N, Angooti Oshnari L, Irani A, Hosseinzadeh S, Tabatabaei SM et al. The effect of relaxation techniques on edema, anxiety and depression in post-mastectomy lymphedema patients undergoing comprehensive decongestive therapy: A clinical trial. *PLoS ONE* [Electronic Resource] 2018; 13(1): e0190231.
2. Belcaro G, Errichi BM, Cesarone MR, Ippolito E, Dugall M, Ledda A et al. Lymphatic tissue transplant in lymphedema--a minimally invasive, outpatient, surgical method: a 10-year follow-up pilot study. *Angiology* 2008; 59(1): 77-83.
3. Bilir SP, DeKoven MP, Munakata J. Economic benefits of BIS-aided assessment of post-BC lymphedema in the United States. *American Journal of Managed Care* 2012; 18(5): 234-241.
4. Boyages J, Xu Y, Kalfa S, Koelmeyer L, Parkinson B, Mackie H et al. Financial cost of lymphedema borne by women with breast cancer. *Psycho-Oncology* 2017; 26(6): 849-855.
5. Brayton KM, Hirsch AT, PJ OB, Cheville A, Karaca-Mandic P, Rockson SG. Lymphedema prevalence and treatment benefits in cancer: impact of a therapeutic intervention on health outcomes and costs. *PLoS ONE* [Electronic Resource] 2014; 9(12): e114597.
6. Chance-Hetzler J, Armer J, Van Loo M, Anderson B, Harris R, Ewing R et al. Prospective lymphedema surveillance in a clinic setting. *Journal of Personalized Medicine* 2015; 5(3): 311-325.
7. Cohen A, Gaebler JA, Izhakoff J, Gullett L, Niecko T, O'Donnell T. US budget impact of increased payer adoption of the Flexitouch advanced pneumatic compression device in lymphedema patients with advanced chronic venous insufficiency and multiple infections. *Journal of Medical Economics* 2018; 21(10): 993-1000.
8. Deribe K, Negussu N, Newport MJ, Davey G, Turner HC. The health and economic burden of podoconiosis in Ethiopia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene* 2020; 14: 14.
9. Desai SS, Shao M, Vascular Outcomes C. Superior Clinical, Quality of Life, Functional, and Health Economic Outcomes with Pneumatic Compression Therapy for Lymphedema. *Annals of Vascular Surgery* 2020; 63: 298-306.
10. Doller W. [Current status of therapy of lymphedema in Austrian hospitals--a comprehensive Austrian survey]. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1999; 149(2-4): 107-108.
11. Erickson BK, Divine LM, Leath CA, 3rd, Straughn JM, Jr. Cost-effectiveness analysis of sentinel lymph node biopsy in the treatment of early-stage vulvar cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* 2014; 24(8): 1480-1485.

12. Gattwinkel A. Considering the cost-benefit ratio of edema reduction therapy. [German]. *Lymphologie in Forschung und Praxis* 2011; 15(2): 72-76.
13. Gutknecht M, Herberger K, Klose K, Purwins S, Dietz D, Blome C et al. Cost-of-illness of patients with lymphoedema. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2017; 31(11): 1930-1935.
14. Head LK, Momtazi M. Economics of Lymphovenous Bypass. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2019; 144(5): 751e-759e.
15. Humphreys I, Thomas MJ. Evaluation of the economic impact of a national lymphoedema service in Wales. *British Journal of Nursing* 2017; 26(20): 1093-1100.
16. Karaca-Mandic P, Hirsch AT, Rockson SG, Ridner SH. The Cutaneous, Net Clinical, and Health Economic Benefits of Advanced Pneumatic Compression Devices in Patients With Lymphedema. *JAMA Dermatology* 2015; 151(11): 1187-1193.
17. Lange A, Prenzler A, Von Der Schulenburg JM. Diagnosis and treatment of post-breast cancer lymphedema - A health economic evaluation from the German private health insurance perspective. [German]. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2014; 19(2): 70-78.
18. Lerman M, Gaebler JA, Hoy S, Izhakoff J, Gullett L, Niecko T et al. Health and economic benefits of advanced pneumatic compression devices in patients with phlebolymphedema. *Journal of Vascular Surgery* 2019; 69(2): 571-580.
19. Moffatt CJ, Doherty DC, Franks PJ, Mortimer PS. Community-based treatment for chronic edema: An effective service model. *Lymphatic Research and Biology* 2018; 16(1): 92-99.
20. Moffatt CJ, Franks PJ, Doherty DC, Williams AF, Badger C, Jeffs E et al. Lymphoedema: An underestimated health problem. *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians* 2003; 96(10): 731-738.
21. Noon S, Petereit R, Rindermann J, Jungkunz HW. Reducing lymphostatic fibrosclerosis in different skin layers during CDT: Results of a randomized controlled trial with 88 patients. [German]. *Lymphologie in Forschung und Praxis* 2014; 18(1): 13-21.
22. Rau O, Reiher F, Tautenhahn J, Allhoff EP. V.A.C. (vacuum assisted closure<sup>TM</sup>) therapy as a treatment option in complications following lymphadenectomy in patients with penile cancer. [German]. *Zentralblatt für Chirurgie, Supplement* 2006; 131(1): S153-S156.
23. Santosa F, Moysidis T, Assenheimer B, Bultemann A, Kroger K. Role of lymphatic massage in Germany. *Journal of Public Health (Germany)* 2012; 20(4): 349-353.
24. Schmitz KH, DiSipio T, Gordon LG, Hayes SC. Adverse breast cancer treatment effects: the economic case for making rehabilitative programs standard of care. *Supportive Care in Cancer* 2015; 23(6): 1807-1817.

25. Schneider W, Schuchhardt C, Vollmer A, Weissleder H. Results and consequences of lymphedema treatment based on insufficient compression stockings. [German]. *Lymphologie in Forschung und Praxis* 2002; 6(1): 29-36.
26. Shih YC, Xu Y, Cormier JN, Giordano S, Ridner SH, Buchholz TA et al. Incidence, treatment costs, and complications of lymphedema after breast cancer among women of working age: a 2-year follow-up study. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(12): 2007-2014.
27. Soran A, Ozmen T, McGuire KP, Diego EJ, McAuliffe PF, Bonaventura M et al. The importance of detection of subclinical lymphedema for the prevention of breast cancer-related clinical lymphedema after axillary lymph node dissection; A prospective observational study. *Lymphatic Research and Biology* 2014; 12(4): 289-294.
28. Todd JE. A study of lymphoedema patients over their first six months of treatment. *Physiotherapy* 1999; 85(2): 65-76.
29. Tsai HJ, Hung HC, Yang JL, Huang CS, Tsao JY. Could Kinesio tape replace the bandage in decongestive lymphatic therapy for breast-cancer-related lymphedema? A pilot study. *Supportive Care in Cancer* 2009; 17(11): 1353-1360.
30. Vollmer A. Incorrect compression stockings and their consequential damages. [German]. *Vasomed* 2001; 13(6): 244-247.
31. Weiss R. Cost of a lymphedema treatment mandate-10 years of experience in the Commonwealth of Virginia. *Health Economics Review* 2016; 6(1): 42.
32. Wigg J. A pilot randomised control trial to compare a new intermittent pneumatic compression device and 12-chamber garment with current best practice in the management of limb lymphoedema. *European Journal of Lymphology and Related Problems* 2009; 20(58): 16-23.
33. Wolfs J, Beugels J, Kimman M, Piatkowski de Grzymala AA, Heuts E, Keuter X et al. Improving the quality of life of patients with breast cancer-related lymphoedema by lymphaticovenous anastomosis (LVA): study protocol of a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2020; 10(1): e035337.
34. Zasadzka E, Trzmiel T, Kleczewska M, Pawlaczyk M. Comparison of the effectiveness of complex decongestive therapy and compression bandaging as a method of treatment of lymphedema in the elderly. *Clinical Interventions In Aging* 2018; 13: 929-934.

### **A9.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten**

#### **A9.3.1 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten**

e.V. VzFdL. Verein zur Förderung der Lymphoedemtherapie e.V. [online]. [Zugriff: 09.11.2020]. URL: <https://www.lymphverein.de/index.html>.

Fu MR, Kang Y. Psychosocial Impact of Living With Cancer-Related Lymphedema. *Seminars in Oncology Nursing* 2013; 29(1): 50-60.

Moffatt CJ, Franks PJ, Doherty DC, Williams AF, Badger C, Jeffs E et al. Lymphoedema: an underestimated health problem. *QJM: An International Journal of Medicine* 2003; 96(10): 731-738.

Rhoten B, Radina M, Adair M, Sinclair V, Ridner S. Hide and seek: Body image-related issues for breast cancer survivors with lymphedema. *Journal of Womens Health, Issues & Care* 2015; 4(2): 1-7.

#### **A9.3.2 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten**

Bosompra K, Ashikaga T, O'Brien PJ, Nelson L, Skelly J, Beatty DJ. Knowledge about preventing and managing lymphedema: a survey of recently diagnosed and treated breast cancer patients. *Patient Education and Counseling* 2002; 47(2): 155-163. 155.

Dean LT, Kumar A, Kim T, Herling M, Brown JC, Zhang Z et al. Race or Resource? BMI, Race, and Other Social Factors as Risk Factors for Interlimb Differences among Overweight Breast Cancer Survivors with Lymphedema. *J Obes* 2016; 2016: 8241710.

Deng J, Fu MR, Armer JM, Cormier JN, Radina E, Thiadens SR et al. Self-reported information sources and perceived knowledge in individuals with lymphedema. *Lymphology* 2013; 46(4): 173-183.

Fahradyan A, El-Sabawi B, Patel KM. Understanding Patient Expectations of Lymphedema Surgery. *Plast Reconstr Surg* 2018; 141(6): 1550-1557.

Karlsson K, Biguet G, Johansson K, Nilsson-Wikmar L. Perceptions of lymphoedema treatment in patients with breast cancer - a patient perspective. *Scand J Caring Sci* 2015; 29(1): 110-117.

Krzywonos A, Ochalek K, Krzywonos-Zawadzka A, Pitala K. Assessment of knowledge of cancer and lymphoedema among breast cancer survivors. *Prz Menopauzalny* 2014; 13(5): 273-279.

Kwan ML, Shen L, Munneke JR, Tam EK, Partee PN, Andre M et al. Patient awareness and knowledge of breast cancer-related lymphedema in a large, integrated health care delivery system. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135(2): 591-602.



Logan V, Barclay S, Caan W, McCae J, Reid M. Knowledge of lymphoedema among primary health care teams: a questionnaire survey. *British Journal of General Practice* 1996; 46(411): 607-608.

Lulay GR. Sekundäre Lymphödeme: Diagnose und Therapie weiterhin unbefriedigend. *Deutsches Ärzteblatt* 2017; 114(5): 14-16.

McWayne J, Heiney SP. Psychologic and social sequelae of secondary lymphedema: a review. *Cancer* 2005; 104(3): 457-466.

Mete Civelek G, Aypak C, Turedi O. Knowledge of Primary Care Physicians About Breast-Cancer-Related Lymphedema: Turkish Perspective. *J Cancer Educ* 2016; 31(4): 687-692.

Moffatt C, Keeley V, Quere I. The Concept of Chronic Edema-A Neglected Public Health Issue and an International Response: The LIMPRINT Study. *Lymphat Res Biol* 2019; 17(2): 121-126.

Morgan PA, Moody M, Franks PJ, Moffatt CJ, Doherty DC. Assessing community nurses' level of knowledge of lymphoedema. *Br J Nurs* 2005; 14(1): 8-13.

Nairn S, Dring E, Aubeeluck A, Quere I, Moffatt C. LIMPRINT: A Sociological Perspective on "Chronic Edema". *Lymphat Res Biol* 2019; 17(2): 168-172.

Ostby PL, Armer JM, Smith K, Stewart BR. Patient Perceptions of Barriers to Self-Management of Breast Cancer-Related Lymphedema. *West J Nurs Res* 2018; 40(12): 1800-1817.

Paskett ED, Stark N. Lymphedema: Knowledge, Treatment, and Impact Among Breast Cancer Survivors. *Breast J* 2000; 6(6): 373-378.

Pugh S, Ives A, Stubbs C. Challenges of lymphoedema management in an ageing population. *Br J Community Nurs* 2018; 23(Sup10): S6-12.

Radina ME, Armer JM, Culbertson SD, Dusold JM. Post-breast cancer lymphedema: understanding women's knowledge of their condition. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31(1): 97-104.

Ridner SH. The psycho-social impact of lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2009; 7(2): 109-112.

Symvoulakis EK, Anyfantakis DI, Lionis C. Primary lower limb lymphedema: a focus on its functional, social and emotional impact. *Int J Med Sci* 2010; 7(6): 353-357.

Thomas R, Hamilton R. Illustrating the (in)visible: understanding the impact of loss in adults living with secondary lymphedema after cancer. *Int J Qual Stud Health Well-being* 2014; 9: 24354.

Woods M. Patients' perceptions of breast-cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1993; 2(3): 125-128.

**A9.3.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten**

Bundesausschuss G. Beratungsverfahren. [online]. URL: <https://www.g-ba.de/ueber-den-gba/aufgabe-arbeitsweise/beratungsantrag/>.

Bundesausschuss G. Lymphödeme ab Stadium II als Diagnosen für langfristigen Heilmittelbedarf gelistet. [online]. URL: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/674/>.

Bundesausschuss G. Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (Akupunktur/ Maßgabe BMG). [online] 2006. URL: <https://www.g-ba.de/beschluesse/328/>.

Gesundheit Bf. Medizinprodukte-EU-Anpassungsgesetz. [online] 2020. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/medizinprodukte-eu-anpassungsgesetz.html>.

Gesundheit Bf. Medizinprodukte: Neue EU-Verordnungen. [online] 2021. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/gesundheitswesen/medizinprodukte/neue-eu-verordnungen.html>.

Habersack M. Münchner Kommentar BGB. Band 7. §§823ff. Rn. 64-105. München: C.H. Beck; 2020.

Hau W, Poseck R. Beck'scher Online-Kommentar BGB. Band 7. §§823ff. Rn. 64-105. München: C.H. Beck; 2020.

Henssler M, Krüger W. Münchener Kommentar BGB. Band 5. §630a Rn. 8-10, 55-67 und 102-181. München: C.H. Beck; 2020.

Joecks W, Miebach K. Münchener Kommentar BGB. Band 4. §223 Rn. 43-55. München: C.H. Beck; 2017.

Johner C. Medizinprodukte-Durchführungsgesetz (MPDG). [online] 2020. URL: <https://www.johner-institut.de/blog/regulatory-affairs/medizinprodukte-durchfuehrungsgesetz-mdg/>.

Krüger W. Münchener Kommentar BGB. Band 2. §280 Rn. 10-20. München: C.H. Beck; 2019.

Laufs A, Katzenmeier C, Lipp V. Arztrecht III. Behandlungsvertrag Rn. 26-54, IV. Ärztliche Hilfspflicht Rn. 14-25 und Rn. 65-74, X. Arztfehler und Haftpflicht Rn. 3-4 und Rn. 5-20. München: C.H. Beck; 2015.

online A. S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme. [online] 2017. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/058-001l\\_S2k\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_Lymphoedeme\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001l_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2019-07.pdf).

Schönke A, Schröder H. StGB Kommentar, §223 Rn. 40ff. München: C.H. Beck; 2019.

Spichkoff A. Medizinrecht Kommentar. Band 64. § 630a BGB Rn. 12 – 18 und 36 – 46, § 2 Rn. 12–14, § 92 Rn. 1 -8 SGB V, § 39a AMG Rn. 1-4, § 3 Rn. 3, § 6 Rn. 2-4 und 5-7, § 9 Rn. 2 und 9-10 MPG. München: C.H. Beck; 2018.

Terbille M, Clausen T, Schroeder-Printzen J. Anwaltshandbuch Medizinrecht. § 1 Rn. 456 - 614, § 2 Rn. 9-22, 100-103, 171-178, § 4 Rn. 13-23 und 26-54, § 14 Rn. 250-344. München: C.H. Beck; 2019.

Wagner R, Knittel S. Krauskopf, Soziale Krankenversicherung, Pflegeversicherung. § 73 Rn. 6-10, § 82 3-9, § 85 Rn. 11-8, § 120 Rn. 3-4 und 12-13b SGB V. C.H. Beck.

#### **A9.3.4 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten**

Bundesausschuss G. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie „Methoden vertragsärztliche Versorgung“ in Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ und in Anlage II „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zulasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“: Akupunktur. Deutsches Ärzteblatt 2006; 103(50): A 3429-3430.

Bundesvereinigung K. Die Heilmittel-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2471/HeilM-RL\\_2021-03-18\\_iK-2021-04-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2471/HeilM-RL_2021-03-18_iK-2021-04-01.pdf)

Dunn N, Williams EM, Fishbourne M, Dolan G, Davies JH. Home management of lower limb lymphoedema with an intermittent pneumatic compression device: a feasibility study. Pilot & Feasibility Studies 2019; 5: 113.

e.V. VzFdL. Operative Therapie des Lymphödems [online]. [Zugriff: 01.03.2021]. URL: [https://lymphverein.de/operative\\_therapie.html](https://lymphverein.de/operative_therapie.html).

Forte AJ, Boczar D, Huayllani MT, Bagaria S, McLaughlin SA. Use of Autologous Blood Components in Lymphedema Treatment: A Systematic Review. Cureus 2019; 11(9): e5638.

Heringen H. Kinesiotape-Jetzt auch im Hausarztzentrum Heringen. [online]. URL: [http://www.hausarztzentrum-heringen.de/files/Kinesiotape\\_hp.pdf](http://www.hausarztzentrum-heringen.de/files/Kinesiotape_hp.pdf).

Kilmartin L, Denham T, Fu MR, Yu G, Kuo TT, Axelrod D et al. Complementary low-level laser therapy for breast cancer-related lymphedema: a pilot, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Lasers in Medical Science 2020; 35(1): 95-105.

Krankenkassen BdÄu. Neufassung der Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen. Deutsches Ärzteblatt 2000; 97(13): A 865-867.

Ligabue MB, Campanini I, Veroni P, Cepelli A, Lusuardi M, Merlo A. Efficacy of self-administered complex decongestive therapy on breast cancer-related lymphedema: a single-blind randomized controlled trial. *Breast Cancer Research & Treatment* 2019; 175(1): 191-201.

Lymphologischer Informationsdienst Kraus RH. Alles über das Lipödem-Dynamische Kompressionstherapie und Selbstbehandlung von Lymphödemen, Lipödemen und venösen Ödemen [online]. [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <http://www.lipoedemportal.de/dynamische-kompressionstherapie.htm>.

Lymphologischer Informationsdienst Kraus RH. Alles über das Lipödem-Informationen für Ärzte (Verordnungen) [online]. [Zugriff: 01.03.2021]. URL: <http://www.lipoedemportal.de/lipoedem-informationen-fuer-aerzte.htm>.

Lymphology ECotlSo. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2020; 53(1): 3-19.

online A. S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme. [online] 2017. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/058-001l\\_S2k\\_Diagnostik\\_und\\_Therapie\\_der\\_Lymphoedeme\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001l_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2019-07.pdf).

Ridner SH, Poage-Hooper E, Kanar C, Doersam JK, Bond SM, Dietrich MS. A pilot randomized trial evaluating low-level laser therapy as an alternative treatment to manual lymphatic drainage for breast cancer-related lymphedema. *Oncology Nursing Forum* 2013; 40(4): 383-393.

Shao Y, Qi K, Zhou QH, Zhong DS. Intermittent pneumatic compression pump for breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Res Treat* 2014; 37(4): 170-174.

Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer* 2002; 95(11): 2260-2267.

Tsai HJ, Hung HC, Yang JL, Huang CS, Tsao JY. Could Kinesio tape replace the bandage in decongestive lymphatic therapy for breast-cancer-related lymphedema? A pilot study. *Supportive Care in Cancer* 2009; 17(11): 1353-1360.

## A10 Suchstrategien

### A10.1 Suchstrategien zur Nutzenbewertung

#### A10.1.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

##### 1. MEDLINE

###### ***Suchoberfläche: Ovid***

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to February Week 3 2020
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update February 26, 2020

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [123] – High specificity strategy
- RCT: Lefebvre [124] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	exp Lymphedema/
2	(lymphedema* or lymphoedema*).ti,ab.
3	elephantiasis*.ti,ab.
4	or/1-3
5	randomized controlled trial.pt.
6	controlled clinical trial.pt.
7	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
8	drug therapy.fs.
9	or/5-8
10	9 not (exp animals/ not humans.sh.)
11	cochrane database of systematic reviews.jn.
12	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
13	meta analysis.pt.
14	or/11-13
15	10 or 14
16	4 and 15
17	16 not (comment or editorial).pt.
18	17 and (english or german).lg.

###### ***Suchoberfläche: Ovid***

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to February 26, 2020
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print February 26, 2020

#	Searches
1	(lymphedema* or lymphoedema*).ti,ab.
2	elephantiasis*.ti,ab.
3	or/1-2
4	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
5	trial.ti.
6	(search or meta analysis or medline or systematic review).ti,ab.
7	or/4-6
8	3 and 7
9	8 not (comment or editorial).pt.
10	9 and (english or german).lg.

## 2. Embase

### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2020 February 26

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [123] – High specificity strategy
- RCT: Wong [123] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp lymphedema/
2	(lymphedema* or lymphoedema*).ti,ab.
3	elephantiasis*.ti,ab.
4	or/1-3
5	(random* or double-blind*).tw.
6	placebo*.mp.
7	or/5-6
8	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
9	or/7-8
10	4 and 9
11	10 not medline.cr.
12	11 not (exp animal/ not exp human/)
13	12 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
14	13 and (english or german).lg.

### 3. The Cochrane Library

#### ***Suchoberfläche: Wiley***

- Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2 of 12, February 2020
- Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 2 of 12, February 2020

#	Searches
#1	[mh "Lymphedema"]
#2	(lymphedema* or lymphoedema*):ti,ab
#3	elephantiasis*:ti,ab
#4	#1 OR #2 OR #3 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials

#### A10.1.2 Suche in Studienregistern

##### 1. ClinicalTrials.gov

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

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

Suchstrategie
lymphedema OR lymphoedema

##### 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

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

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

Suchstrategie
lymphedema OR lymphoedema

#### A10.2 Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung

##### A10.2.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

###### 1. MEDLINE

###### ***Suchoberfläche: Ovid***

- Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 26, 2020>

Es wurde folgender Filter übernommen:

▪ Glanville [125] – Emory University (Grady)

#	Searches
1	exp Lymphedema/
2	(lymphedema* or lymphoedema*).ti,ab.
3	elephantiasis*.ti,ab.
4	or/1-3
5	(economic\$ or cost\$).ti.
6	cost benefit analysis/
7	treatment outcome/ and ec.fs.
8	or/5-7
9	8 not ((animals/ not humans/) or letter.pt.)
10	4 and 9
11	10 not (comment or editorial).pt.
12	11 and (english or german).lg.

## 2. Embase

### *Suchoberfläche: Ovid*

▪ Embase 1974 to 2020 February 26

Es wurde folgender Filter übernommen:

▪ Glanville [125] – Embase G

#	Searches
1	exp lymphedema/
2	(lymphedema* or lymphoedema*).ti,ab.
3	elephantiasis*.ti,ab.
4	or/1-3
5	(Cost adj effectiveness).ab.
6	(Cost adj effectiveness).ti.
7	(Life adj years).ab.
8	(Life adj year).ab.
9	Qaly.ab.
10	(Cost or costs).ab. and Controlled Study/
11	(Cost and costs).ab.
12	or/5-11
13	4 and 12
14	13 not medline.cr.
15	14 not (exp animal/ not exp human/)



#	Searches
16	15 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
17	16 and (english or german).lg.

### A11 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der Reviewerin

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der Reviewerin zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen sind im Anschluss an diese Zusammenfassung aufgeführt.

#### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Beck, Susanne	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Boldt, Joachim	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Braun, Cordula	ja	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Göhner, Anne	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Kaier, Klaus	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Labonté, Valérie	ja	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Meerpohl, Jörg	nein	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Nagavci, Blin	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Raatz, Heike	ja	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Rössler, Jochen	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Schmucker, Christine	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein

#### Reviewerin

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Bollig, Claudia	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen

Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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