

Bestrahlung der Haut mit intensiv gepulstem Licht und Radiofrequenz bei Hidradenitis suppurativa im Stadium I und II (Hurley-Score)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ABSCHLUSSBERICHT' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

ABSCHLUSSBERICHT

Projekt: N24-01

Version: 1.0

Stand: 29.01.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1924

DOI: 10.60584/N24-01

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Bestrahlung der Haut mit intensiv gepulstem Licht und Radiofrequenz bei Hidradenitis suppurativa im Stadium I und II (Hurley-Score)

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.04.2024

Interne Projektnummer

N24-01

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/N24-01>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestrahlung der Haut mit intensiv gepulstem Licht und Radiofrequenz bei Hidradenitis suppurativa im Stadium I und II (Hurley-Score); Abschlussbericht [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/N24-01>

Schlagwörter

Intensiv gepulste Lichttherapie, Radiofrequenzbehandlung, Hidradenitis Suppurativa, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Intense Pulsed Light Therapy, Radiofrequency Therapy, Hidradenitis Suppurativa, Benefit Assessment, Systematic Review

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von allen Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A8 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externer Sachverständiger

- Heiko Traupe, Münster

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

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichterstellung wurden Betroffene konsultiert.

An dem Betroffenenengespräch nahmen Christian Loefs, Ingeborg Manderscheid-Feld, Kerstin Rosinski, Marko Schmidt und 1 weitere Person teil.

Ziel des Betroffenenengesprächs war es, Informationen zu folgenden Themenbereichen zu erhalten: Auswirkungen der Erkrankung auf Leben und Alltag und der eigene Umgang damit, Wünsche an die Behandlung einschließlich Therapieziele sowie Erfahrungen und Sorgen in Bezug auf Behandlungen.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem persönlichen Austausch sowie dem Selbsthilfverein Mullewupp e.V. für ihre Unterstützung. Die Betroffenen sowie der Selbsthilfverein Mullewupp e.V. waren nicht in die Berichterstellung eingebunden.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Thomas Jakubeit
- Daniel Fleer
- Simone Hess

- Katherine Rascher
- Silke Richter-Mang
- Andrea Steinzen

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus intensiv gepulstem Licht (IPL) und Radiofrequenz (RF) zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit der alleinigen topischen Antibiotikabehandlung

bei Patientinnen und Patienten mit Hidradenitis suppurativa, auch als Acne inversa bezeichnet und nachfolgend als HS/AI abgekürzt, im Stadium I und II (Hurley-Score).

Fazit

Auf Basis einer hochwertigen Studie lässt sich endpunktübergreifend ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit der alleinigen topischen Antibiotikabehandlung bei Patientinnen und Patienten mit HS/AI im Stadium I und II ableiten. Diese Schlussfolgerung beruht insbesondere auf den Ergebnissen zum Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung), das durch die zusätzliche Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus IPL und RF in der Studie deutlich stärker verbessert wurde als durch die alleinige topische Antibiotikabehandlung. Unerwünschte Ereignisse traten nur vorübergehend auf und waren nicht schwerwiegend.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	v
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis.....	xi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Methoden.....	4
4 Ergebnisse	6
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	6
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie	6
4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	7
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	9
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	11
4.5.1 Ergebnisse zum Endpunkt Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung)	11
4.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt Angstsymptomatik und depressive Symptomatik ..	11
4.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzen.....	11
4.5.4 Ergebnisse zum Endpunkt chirurgische Interventionen.....	12
4.5.5 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität	12
4.5.6 Ergebnisse zu Nebenwirkungen	12
4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	13
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	15
5.1 Patientinnen und Patienten mit schwerer HS/AI.....	15
5.2 Kombinierte Hautbestrahlung mit IPL und RF als Erhaltungstherapie	15
5.3 Spezielle Aspekte zu patientenrelevanten Endpunkten.....	15
5.4 Relevante Aspekte für Betroffene, die nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung waren	16
6 Fazit.....	18
Details des Berichts.....	19
A1 Projektverlauf	19
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	19
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	19

A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0	21
A2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	21
A2.1.1	Population	21
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	21
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	21
A2.1.4	Studientypen	21
A2.1.5	Studiendauer	22
A2.1.6	Publikationssprache	22
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	22
A2.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	22
A2.2	Informationsbeschaffung	23
A2.2.1	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	23
A2.2.2	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	24
A2.2.3	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	24
A2.3	Informationsbewertung und -synthese	25
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien	25
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	25
A2.3.3	Metaanalysen	26
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen	27
A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	27
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage	28
A3	Details der Ergebnisse	29
A3.1	Umfassende Informationsbeschaffung	29
A3.1.1	Primäre Informationsquellen	29
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken	29
A3.1.1.2	Studienregister	30
A3.1.1.3	Herstellieranfragen	30
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	30
A3.1.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	30
A3.1.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	30
A3.1.2.3	Anhörung	31
A3.1.2.4	Autorenanfragen	31
A3.1.3	Resultierender Studienpool	31
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	31

A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie	32
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	32
A3.2.2	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials	34
A3.3	Patientenrelevante Endpunkte	35
A3.3.1	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial	35
A3.3.2	Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung)	36
A3.3.3	Angstsymptomatik und depressive Symptomatik	37
A3.3.4	Schmerzen	38
A3.3.5	Chirurgische Interventionen	38
A3.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	39
A3.3.7	Nebenwirkungen	40
A3.3.8	Metaanalysen	40
A3.3.9	Sensitivitätsanalysen	40
A3.3.10	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	40
A4	Kommentare	41
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten	41
A4.2	Kritische Reflexion des Vorgehens	42
A4.3	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	42
A5	Literatur	46
A6	Studienlisten	50
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	50
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche	50
A7	Suchstrategien	52
A7.1	Bibliografische Datenbanken	52
A7.2	Studienregister	55
A8	Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	56

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	7
Tabelle 2: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	13
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	22
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	28
Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	30
Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen	31
Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung.....	31
Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie	32
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie.....	32
Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie	32
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation RELIEVE sowie Studien- / Therapieabbruch.....	33
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	34
Tabelle 13: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial.....	35
Tabelle 14: Ergebnisse – Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung) (Responderanalyse)	36
Tabelle 15: Ergebnisse – Angstsymptomatik und depressive Symptomatik	37
Tabelle 16: Ergebnisse – Schmerzen	38
Tabelle 17: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	39
Tabelle 18: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse	40
Tabelle 19: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahme zum Vorbericht	43

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
DAC	Deutscher Arzneimittel-Codex
DLQI	Dermatology Life Quality Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HiSCR	Hidradenitis Suppurativa Clinical Response
HS/AI	Hidradenitis suppurativa / Acne inversa
IHS4 bzw. IHS4-55	International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System
IPL	intensiv gepulstes Licht
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell für Messwiederholungen)
MWD	Mittelwertdifferenz
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRF	Neue Rezeptur-Formularium
NRS	Numeric Rating Scale
OR	Odds Ratio
RF	Radiofrequenz
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAHS	Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Die Hidradenitis suppurativa, auch als Acne inversa bezeichnet und nachfolgend als HS/AI abgekürzt, ist eine chronisch rezidivierende, entzündliche Hauterkrankung des terminalen Haartalldrüsenapparats. Die schmerzhaften Läsionen, die deutlich die Lebensqualität einschränken können, treten zumeist in der axillären sowie der Inguinal- und Anogenitalregion auf [1,2]. Auch wenn die Ätiologie der HS/AI nicht abschließend geklärt ist, so scheint unter anderem die genetische Prädisposition eine wesentliche Rolle zu spielen [1]. Als Triggerfaktoren werden unter anderem das Rauchen und Adipositas angeführt. Die Diagnose wird vorwiegend klinisch anhand der Anamnese und körperlichen Untersuchung gestellt [1,2]. Die weltweite Prävalenz liegt zwischen 1 % und 4 % [1].

Mit Blick auf die Ausprägung der jederzeit nachweisbaren Entzündung wird die Erkrankung in eine aktive, entzündliche und in eine inaktive, vorwiegend nicht entzündliche Form klassifiziert. Es sind zahlreiche Klassifikations- und Schweregradbewertungsinstrumente verfügbar. Historisch etabliert ist der Hurley-Score aus dem Jahre 1996, der sich besonders bei der inaktiven, vorwiegend nicht entzündlichen Form für die Dokumentation der Entscheidung zu einer radikalen chirurgischen Therapie (großflächige Resektion) eignet und die HS/AI in 3 klinische Stadien einteilt [2]:

- Stadium I: einzelne Abszesse, keine Fistelgänge und Vernarbungen
- Stadium II: 1 oder mehrere weit auseinanderliegende Abszesse mit Fistelgängen und Narbenbildung
- Stadium III: flächiger Befall mit Abszessen, Fistelgängen und Narbenzügen

Allerdings ist der Hurley-Score nicht dynamisch und kommt deshalb nicht für die Dokumentation der Krankheitsaktivität infrage. Im Gegensatz dazu eignet sich beispielsweise das International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System (IHS4) für die Einteilung in milde, mittelschwere und schwere HS/AI sowie für die Dokumentation der Krankheitsaktivität und des Verlaufs der Erkrankung insbesondere bei der aktiven, entzündlichen Form [2,3]. Ein anderes in klinischen Studien oft benutztes Instrument ist der Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) Score. Eine 50-prozentige Besserung des Schweregrades wird für gewöhnlich als Therapieerfolg beurteilt und gilt häufig als Therapieziel [2,4].

Da die Erkrankung nicht heilbar ist, zielen die Therapien auf eine Verbesserung der Symptome ab. Abhängig vom Schweregrad der HS/AI und weiteren patientenindividuellen Eigenschaften kommt laut S2k-Leitlinie vorwiegend eine medikamentöse oder eine radikale chirurgische Behandlung infrage. Medikamentöse Behandlungen umfassen unter anderem die topische Antibiotikabehandlung (Clindamycin 1 %-Lösung), die orale systemische Antibiotikatherapie (Doxycyclin), die hormonelle antiandrogene Therapie (Ethinylestradiol in Kombination mit

Cyproteronacetat) sowie die Therapie mit monoklonalen Antikörpern (Adalimumab, Bimekizumab oder Secukinumab). Der radikale chirurgische Eingriff ist mit zunehmenden Schweregrad und irreversiblen Gewebeschäden bei der inaktiven, vorwiegend nicht entzündlichen HS/AI indiziert [2]. Die zuvor aufgezählten Behandlungen der deutschen S2k-Leitlinie werden im Wesentlichen auch in Leitlinien aus anderen Ländern, wie beispielsweise aus Kanada, den USA und dem Vereinigten Königreich, benannt [5,6]. Des Weiteren stehen auch apparative Therapien zur Verfügung. Beispielsweise kann eine Kombination aus intensiv gepulstem Licht (IPL) und Radiofrequenz (RF), auch als LAight-Therapie bekannt, insbesondere bei der aktiven, entzündlichen Form der HS/AI mit milder und mittelschwerer Ausprägung ergänzend zur topischen Antibiotikabehandlung zum Einsatz kommen [2].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung der Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus intensiv gepulstem Licht (IPL) und Radiofrequenz (RF) zusätzlich zur topischen Antibiotika-behandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit der alleinigen topischen Antibiotika-behandlung

bei Patientinnen und Patienten mit Hidradenitis suppurativa, auch als Acne inversa bezeichnet und nachfolgend als HS/AI abgekürzt, im Stadium I und II (Hurley-Score).

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen und Patienten mit HS/AI im Stadium I und II (Hurley-Score). Die Prüfintervention bildete die Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung. Als Vergleichsintervention galt die alleinige topische Antibiotikabehandlung.

Für die Untersuchung wurden folgende Kategorien patientenrelevanter Endpunkte betrachtet:

- Morbidität (z. B. chirurgische Interventionen, Erkrankungsschwere, Schmerzen, Therapieansprechen)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

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

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews und International HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial wurde jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

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

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag

entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

In dem Fall, dass kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vorlag, wurde eine Aussage zum Potenzial der Intervention im Sinne einer erforderlichen Behandlungsalternative getroffen und es wurden entsprechende Eckpunkte einer Erprobungsstudie formuliert.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung ergab 1 für die Fragestellung relevante RCT. Es wurden keine geplanten oder laufenden Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 23.05.2024 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

Für die 2-armige RCT RELIEVE [7,8] mit Studienzentren in Deutschland und Polen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit HS/AI im Stadium I und II (Hurley-Score) eingeschlossen. Zudem mussten mindestens 3 entzündliche Knoten oder Abszesse vorliegen sowie mindestens 1 für HS/AI typische Lokalisation betroffen sein (axillär, inguinal, gluteal, mammär). Patientinnen und Patienten kamen unter anderem für eine Studienteilnahme nicht infrage, falls sie an HS/AI im Stadium III litten, eine Kontraindikation für die kombinierte Hautbestrahlung mit IPL und RF¹ bzw. für die topische Anwendung von Clindamycin (1 %-Lösung) vorlag oder eine Behandlung mit der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF bereits durchgeführt wurde. Außerdem wurden alle Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, deren aktuelle Behandlung die Gabe von oral verabreichten Antibiotika umfasste oder die in den letzten 6 Monaten mit einem Biologikum behandelt worden waren.

Die RCT setzte sich aus 2 Abschnitten (Periode A und B) von jeweils 16 Wochen mit einer Gesamtdauer von 32 Wochen zusammen. Datenerhebungen waren zu Baseline, nach 8, 16, 24 und 32 Wochen vorgesehen. In der Periode A sollte die Interventionsgruppe während der ersten 16 Wochen eine Behandlung mit topischem Clindamycin (1 %-Lösung) und 8 Sitzungen mit der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF alle 2 Wochen erhalten. Die Vergleichsgruppe wurde im identischen Zeitraum ausschließlich mit topischem Clindamycin (1 %-Lösung) behandelt. In der Periode B, die sich direkt der Periode A anschloss, wurden beide Gruppen für weitere 16 Wochen ausschließlich mit der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF behandelt (8 Sitzungen). Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur die Periode A relevant ist, wird nachfolgend auf die Periode B nicht weiter eingegangen. Eine Ausnahme davon sind die Angaben zu den unerwünschten Ereignissen (UE) aus der Periode B, die auf zusätzliche Erkenntnisse geprüft wurden.

Von den 88 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 45 in die Interventionsgruppe und 43 in die Vergleichsgruppe randomisiert. Die Datenerhebung zu den geplanten Zeitpunkten war infolge von Covid-19-Lockdowns nicht vollständig. Dies betraf 2

¹ Kontraindikationen für die kombinierte Hautbestrahlung mit IPL und RF umfassen Schwangerschaft, Epilepsie, elektronisch gesteuerte Implantate (wie z. B. Herzschrittmacher / -stimulator), extreme Fotosensitivität, Melanom oder Hautkrebs, ansteckende Hautkrankheiten, Tattoos, Piercing, Permanent Make-up oder Branding an den zu behandelnden Körperstellen, Unterspritzungen (innerhalb der letzten 6 Monate) an den zu behandelnden Körperstellen (z. B. Botox oder Hyaluron) und Implantate im Radius von 10 cm zu den behandelnden Körperstellen [9].

Personen zu Baseline aus der Interventionsgruppe und 3 Personen in der Woche 8 sowie 1 Person in der Woche 16 aus der Vergleichsgruppe. Des Weiteren versäumten 10 Patientinnen und Patienten einen Teil der geplanten Behandlungen mit der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF infolge der Pandemiemaßnahmen. In 1 Fall wurde die topische Antibiotikabehandlung in der Interventionsgruppe aufgrund eines UEs beendet. Im Rahmen eines gemischten Modells für Messwiederholungen (MMRM) flossen die Daten aller Personen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert zu einem Beobachtungszeitpunkt (Woche 8 und / oder Woche 16) in die Analysen ein. Somit gingen nach 16 Wochen die Daten von bis zu 41 der 45 (91 %) Personen der Interventionsgruppe und von bis zu 40 der 43 (93 %) Personen in der Vergleichsgruppe in die Auswertungen ein.

4.3 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus 1 Studie wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte								
	Morbidität				LQ	Nebenwirkungen			
	Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung)	Angstsymptomatik und depressive Symptomatik	Schmerzen	Chirurgische Interventionen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	UEs	Abbrüche wegen UEs	Schwere UEs	SUEs
RELIEVE	● ^a	● ^b	● ^c	–	● ^d	●	○ ^e	● ^f	● ^f
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. –: Der Endpunkt wurde nicht erhoben. a. erhoben mit IHS4-55 b. erhoben mit HADS c. erhoben mit NRS d. erhoben mit DLQI e. keine systematische Erhebung und Auswertung f. keine Ereignisse aufgetreten</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IHS4-55: International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; NRS: Numeric Rating Scale; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Nachfolgend werden die relevanten Erhebungsinstrumente beschrieben und die verwendeten Responsekriterien geprüft:

- Zur Endpunktkategorie Morbidität lagen mit dem IHS4, IHS4-55 und HiSCR Daten aus 3 unterschiedlichen Operationalisierungen aus nur 1 Studie vor, die dieselbe Datengrundlage oder eine erhebliche Überschneidung aufwiesen:
 - Der IHS4, der in der Literatur zur Erfassung der Schwere der Erkrankung herangezogen wird, bildet auf Basis der Anzahl der Knoten, der Abszesse und der drainierenden Fisteln, die 1-fach, 2-fach und 4-fach gewichtet werden, einen Summenscore [3].
 - Der IHS4-55, der in der Literatur zur Erfassung des Therapieansprechens herangezogen wird, bezweckt als eine Operationalisierung des IHS4 die Einteilung der Patientinnen und Patienten basierend auf den Daten des IHS4 in Responder und Non-Responder. Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des IHS4-Summenscores von mindestens 55 % sind als Responder definiert [10].
 - Anhand des HiSCR, der in der Literatur ebenfalls zur Erfassung des Therapieansprechens herangezogen wird, werden die Patientinnen und Patienten in Responder und in Non-Responder eingeteilt. Als Responder sind Personen mit einer Reduktion der entzündlichen Läsionen (Summe aus Abszessen und entzündlichen Knoten) von mindestens 50 % definiert, bei denen im Vergleich zu Baseline die Anzahl der Abszesse oder drainierenden Fisteln nicht zugenommen hat [4,11].

Alle 3 Instrumente sind valide und operationalisieren den jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt adäquat. Um dem Problem der Multiplizität zu begegnen, wurde der IHS4-55 übergeordnet für die vorliegende Bewertung herangezogen, was im Folgenden begründet wird: Die Analysen der kontinuierlichen Daten des IHS4 ermöglichen keine direkte Relevanzbewertung, im Gegensatz zum IHS4-55 und HiSCR, für die jeweils Responderanalysen mit einem geeigneten Responsekriterium vorliegen. Im Vergleich zum HiSCR bezieht der IHS4-55 die drainierenden Fisteln stärker ein [10], sodass mit Blick auf das Krankheitsbild der IHS4-55 für die vorliegende Bewertung als geeigneter angesehen und daher herangezogen wurde. Nachfolgend wird der Endpunkt als „Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung)“ bezeichnet. Bei der Aussage zur Beleglage wurde überprüft, ob die Daten des HiSCR (nicht dargestellt) im Wesentlichen mit denen des IHS4-55 konsistent waren und prinzipiell die gleiche Beleglage herbeigeführt worden wäre.

- Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ist ein patientenberichtetes Instrument zur Erfassung des Schweregrades von Angstzuständen und einer depressiven Symptomatik während der vergangenen Woche. Das Instrument wird bei unterschiedlichen Indikationen eingesetzt, die mit diesen Symptomen einhergehen. Das Instrument besteht aus 14 Fragen, die sich zu 2 Subskalen Angstsymptomatik und

depressive Symptomatik mit jeweils 7 Items gruppieren. Die Fragen zu den beiden Subskalen wechseln sich im Fragebogen ab. Alle Fragen werden auf Likert-Skalen von 0 bis 3 beantwortet, wobei 0 den Normalzustand und 3 die höchste Angst- oder Depressionsstufe anzeigt. Die HADS-Subskalen können jeweils Werte von 0 bis 21 Punkten annehmen. Ein Score von 0 bis 7 Punkten wird dabei jeweils als Normalzustand interpretiert, 8 bis 10 Punkte geben einen Hinweis auf Angstzustände bzw. Depression, und Werte ≥ 11 zeigen das wahrscheinliche Vorhandensein dieser Störungen an [12,13].

- Die Numeric Rating Scale (NRS) ist ein patientenberichtetes Instrument mit einer eindimensionalen Punkte-Likert-Skala, mit der das stärkste Schmerzempfinden innerhalb der letzten 24 Stunden anhand einer Zahlenfolge von 0 bis 10 zugeordnet wird. Eine höhere Zahl korrespondiert mit stärkeren Schmerzen (kein Schmerz = 0, stärkster vorstellbarer Schmerz = 10). Als Responder werden Personen definiert, die zu Studienbeginn mindestens einen Wert von 3 hatten und bei denen die Schmerzreduktion mindestens 30 % sowie mindestens 1 Punkt der Skala betrug [14,15]. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [16] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen. Für die Auswertung der Daten galten in der Studie beispielsweise Patientinnen und Patienten mit einem Wert von 3 zu Studienbeginn als Responder, wenn sich der Wert nach 16 Wochen auf den Wert 2 reduzierte. Allerdings entspricht diese Änderung nur etwa 9 % der Skalenspannweite. Daher wurden die Analysen der kontinuierlichen Daten herangezogen.
- Der patientenberichtete Dermatology Life Quality Index (DLQI) besteht aus 10 Items, die Symptome und Gefühle (2 Items), tägliche Aktivitäten (2 Items), Freizeit (2 Items), Arbeit und Schule (1 Item), persönliche Beziehungen (2 Items) und Nebenwirkungen der Therapie (1 Item) umfassen. Die Items werden anhand einer 3-stufigen bzw. 4-stufigen Likert-Skala oder mit Ja bzw. Nein beantwortet. Für die Beantwortung ist die vergangene Woche relevant. Der Summenscore liegt zwischen 0 und 30, wobei niedrigere Werte einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität entsprechen [17,18]. Als Responder wurden Personen definiert, deren Summenscore sich um mindestens 4 Punkte reduzierte [19]. Allerdings entspricht diese Änderung nur etwa 13 % der Skalenspannweite. Daher wurden die Analysen der kontinuierlichen Daten herangezogen.

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für die RCT RELIEVE als niedrig eingestuft (siehe Abschnitt A3.2.2). Die Patientinnen und Patienten sowie behandelnden Personen waren nicht verblindet. Die anderen Kriterien Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung (Allocation Concealment), ergebnisunabhängige Berichterstattung sowie endpunktübergreifende sonstige Aspekte wurden als erfüllt

bewertet. Zwar fehlten Daten zum Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa (SAHS), der laut Studienprotokoll erhoben werden sollte [9], trotzdem wurde das Kriterium ergebnisunabhängige Berichterstattung in der Gesamtschau als erfüllt bewertet, wie nachfolgend erläutert: Der SAHS bildet auf Basis der Anzahl betroffener Hautregionen, Anzahl entzündlicher und / oder schmerzhafter Läsionen (Fisteln ausgeschlossen), Anzahl der Fisteln, Anzahl neuer oder aufgeplatzter Furunkel innerhalb der letzten 4 Wochen und auf Basis der Schmerzerhebung mit einer NRS einen Score (Skala von 0 bis 15), um die Schwere der Erkrankung in mild (≤ 4 Punkte), mäßig (5 bis 8 Punkte) und schwer (≥ 9 Punkte) einzuteilen [20]. Diese genannten Symptome des SAHS finden sich ebenfalls im IHS4 (siehe Abschnitt 4.3) sowie im berichteten NRS, sodass keine Daten vorenthalten wurden, sondern lediglich eine weitere Operationalisierung der Schwere der Erkrankung in Form des SAHS nicht berichtet wurde. Eine Begründung für die fehlenden Daten des SAHS wurde nicht angegeben. Eine mögliche Erklärung könnte die zuvor dargelegte inhaltliche Redundanz im Vergleich zu den anderen Instrumenten sein, die das bestehende Problem der Multiplizität zudem noch verstärkt hätte (siehe Abschnitt 4.3). In der Gesamtschau ist nicht von einer ergebnisabhängigen Berichterstattung auszugehen.

Für die Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials ist unter anderem das Intention-to-treat-Prinzip (ITT-Prinzip) relevant. Wie bereits in Abschnitt 4.2 dargelegt, war die Interventionsgruppe von den Pandemiemaßnahmen stärker betroffen als die Vergleichsgruppe. Das lag insbesondere daran, dass die kombinierte Hautbestrahlung aus IPL und RF in den Studienzentren erbracht wurde. Patientinnen und Patienten der Vergleichsgruppe hingegen konnten die topische Antibiotikabehandlung selbstständig und in vollem Umfang trotz Covid-19-Pandemie zu Hause anwenden. Das ITT-Prinzip war infolge der MMRM-Analysen adäquat umgesetzt. Die Kriterien ergebnisunabhängige Berichterstattung und Fehlen sonstiger Aspekte wurden ebenfalls für alle patientenrelevanten Endpunkte als niedrig bewertet. Lediglich bezüglich der Verblindung der Endpunkterhebung gab es Unterschiede zwischen den Endpunkten. Der Endpunkt Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung) wurde durch eine verblindete Ärztin oder einen verblindeten Arzt erhoben. Prinzipiell kann die Ausprägung von Hauterkrankungen allein durch die Erwartungshaltung von unverblindeten Patientinnen und Patienten in einer Studie relevant beeinflusst werden. Aufgrund der extremen histologischen Ausprägung der zu bewertenden Indikation wurde dieser Einfluss jedoch als vernachlässigbar eingeschätzt, sodass das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet wurde (hohe qualitative Ergebnissicherheit). Die Endpunkte Angstsymptomatik und depressive Symptomatik, Schmerzen und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden hingegen subjektiv durch die unverblindeten Patientinnen und Patienten erhoben, weshalb das Verzerrungspotenzial diesbezüglich als hoch bewertet wurde (mäßige qualitative Ergebnissicherheit). Das Verzerrungspotenzial der Nebenwirkungen wurde infolge der unverblindeten Erhebung durch das geschulte medizinische bzw. ärztliche Personal als hoch bewertet (mäßige qualitative Ergebnissicherheit).

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden zu allen patientenrelevanten Endpunkten die Ergebnisse nach 16 Wochen herangezogen.

4.5.1 Ergebnisse zum Endpunkt Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung)

Für den Endpunkt Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung) betrug der Anteil an Respondern auf Basis der verblindeten Endpunkterhebung durch eine Ärztin oder einen Arzt nach 16 Wochen in der Interventionsgruppe 61,5 % und in der Vergleichsgruppe 33,3 %. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung (Odds Ratio [OR]: 3,20; 95 %-Konfidenzintervall [KI]: [1,27; 8,09]; $p = 0,015$; eigene Berechnung). Die Auswertungen des HiSCR stehen dazu nicht im Widerspruch (nicht dargestellt). Damit ergibt sich für den Endpunkt Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung) ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur alleinigen topischen Antibiotikabehandlung.

4.5.2 Ergebnisse zum Endpunkt Angstsymptomatik und depressive Symptomatik

Für den patientenberichteten Endpunkt Angstsymptomatik und depressive Symptomatik analysiert als mittlere Veränderung der Scorewerte nach 16 Wochen gegenüber den Werten zu Studienbeginn zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für die Subskala Angstsymptomatik (Mittelwertdifferenz [MWD]: 0,60; 95 %-KI: [-0,60; 1,80]; $p = 0,457$) und die Subskala depressive Symptomatik (MWD: -0,90; 95 %-KI: [-2,11; 0,31]; $p = 0,107$). Es ergibt sich damit für den Endpunkt Angstsymptomatik und depressive Symptomatik kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur alleinigen Antibiotikabehandlung.

4.5.3 Ergebnisse zum Endpunkt Schmerzen

Für den patientenberichteten Endpunkt Schmerzen analysiert als mittlere Veränderung der Scorewerte nach 16 Wochen gegenüber den Werten zu Studienbeginn zeigte sich eine mittlere Veränderung für die kombinierte Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung von -2,3 (Standardabweichung [SD]: 3,6) und für die alleinige topische Antibiotikabehandlung von -0,9 (SD: 2,5). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung (MWD: -1,40; 95 %-KI: [-2,78; -0,02]; $p = 0,007$). Der standardisierte Effekt (Hedges' g) betrug -0,45; das 95 %-KI für diesen Effekt [-0,89; 0,00] überdeckte allerdings die Irrelevanzschwelle von -0,2. Somit besteht die Möglichkeit, dass dieser Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt. Daher ergibt sich für den Endpunkt Schmerzen kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden der

kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur alleinigen Antibiotikabehandlung.

4.5.4 Ergebnisse zum Endpunkt chirurgische Interventionen

Zu diesem Endpunkt wurden in der eingeschlossenen Studie keine Ergebnisse berichtet.

4.5.5 Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den patientenberichteten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität analysiert als mittlere Veränderung der Scorewerte nach 16 Wochen gegenüber den Werten zu Studienbeginn zeigte sich eine mittlere Veränderung für die kombinierte Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung von $-4,6$ (SD: $4,7$) und für die alleinige topische Antibiotikabehandlung von $-1,6$ (SD: $6,2$). Es ergab sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung (MWD: $-3,00$; 95 %-KI: $[-5,43; -0,57]$; $p = 0,019$). Der standardisierte Effekt (Hedges' g) betrug $-0,54$; das 95 %-KI für diesen Effekt $[-0,98; -0,10]$ überdeckte allerdings die Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Somit besteht die Möglichkeit, dass dieser Effekt in einem irrelevanten Bereich liegt. Daher ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur alleinigen Antibiotikabehandlung.

4.5.6 Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Bis zur Woche 16 wurden 307 kombinierte Hautbestrahlungen mit IPL und RF durchgeführt. Infolge der Abfrage von spezifischen UEs, die ausschließlich in der Interventionsgruppe erfolgte, wurden bei 12 der 43 Patientinnen und Patienten (27,9 %) 51 UEs dokumentiert. Am häufigsten traten Rötungen ($n = 18$) und Schwellungen ($n = 14$) auf. Laut dem Autorenteam waren alle spezifischen UEs vorübergehend. Bei der Erhebung weiterer UEs wurden 2 bzw. 4 Ereignisse in der Interventions- bzw. Vergleichsgruppe dokumentiert (siehe Tabelle 18). Die UEs wurden nicht gleichermaßen systematisch und in beiden Gruppen erhoben. Zudem wurden die Ergebnisse der einzelnen UEs nicht als „Personen mit Ereignis“ ausgewertet. Das deutlich zuungunsten der Intervention bestehende Verhältnis aufgetretener UEs lässt sich jedoch nicht allein durch die unterschiedliche Erhebungsmethode oder die intransparente Darstellung in den Gruppen erklären, sondern auch auf die kombinierte Hautbestrahlung mit IPL und RF zurückführen.

Auswertungen zu Abbrüchen wegen UEs lagen nicht vor. Zwar beendete der Publikation zufolge 1 Person der Interventionsgruppe die Studie aufgrund von Übelkeit und Erbrechen, allerdings fehlt eine systematische Auswertung, die alle Patientinnen und Patienten umfasst, die ein UE hatten, das zum Abbruch der Behandlung führte.

Auswertungen zu schweren UEs und schwerwiegenden UEs (SUEs) wurden nicht berichtet. Gemäß Studienprotokoll² ist dies so zu deuten, dass weder schwere UEs noch SUEs auftraten.

Bezüglich der Nebenwirkungen liefert die Auswertung der Periode B keine zusätzlichen Erkenntnisse.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigt sich zusammenfassend für UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit der alleinigen topischen Antibiotikabehandlung.

4.6 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Landkarte der Beleglage

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

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

Morbidität				LQ	Nebenwirkungen			
Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung)	Angstsymptomatik und depressive Symptomatik	Schmerzen	Chirurgische Interventionen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	UEs	Abbrüche wegen UEs	Schwere UEs	SUEs
↑	↔	↔	-	↔	↘	-	(↔)	(↔)
↑: Hinweis auf einen höheren Nutzen der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung gegenüber der alleinigen topischen Antibiotikabehandlung ↘: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung gegenüber der alleinigen topischen Antibiotikabehandlung ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg zugunsten der Interventions- oder Vergleichsgruppe (↔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg zugunsten der Interventions- oder Vergleichsgruppe, es traten keine Ereignisse auf. -: keine verwertbaren Daten berichtet IPL: intensiv gepulstes Licht; LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; RF: Radiofrequenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis								

² „Es erfolgt eine klinische Beobachtung der Patienten und Probanden vor, während und nach der Behandlung. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen der Behandlung sind nicht zu erwarten. Sollten wider Erwarten Komplikationen auftreten, werden diese dokumentiert und protokolliert werden ...“ [9]

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Es wurde keine relevante Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Daher ergab sich keine Einschränkung der Aussagesicherheit bei der vorliegenden Nutzenbewertung.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Für die vorliegende Nutzenbewertung konnte insgesamt 1 RCT eingeschlossen werden. Auf Basis dieser Studie ergab sich für den Endpunkt Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung) ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur alleinigen topischen Antibiotikabehandlung. Für die Endpunkte Angstsymptomatik und depressive Symptomatik, Schmerzen und gesundheitsbezogene Lebensqualität ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen oder höheren Schaden der Prüfintervention gegenüber der Vergleichsintervention. Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt UE ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit der alleinigen topischen Antibiotikabehandlung.

In der Gesamtabwägung wurde dem Endpunkt Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung) eine hohe Bedeutung zuerkannt, da er das Therapieziel abbildet. Den UEs hingegen wurde eine niedrige Bedeutung beigemessen, da sie nur vorübergehend auftraten und nicht schwerwiegend waren (zumeist Rötungen und Schwellungen). Daher ergab sich endpunktübergreifend ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zur alleinigen topischen Antibiotikabehandlung.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

5.1 Patientinnen und Patienten mit schwerer HS/AI

Gemäß Beauftragung des G-BA waren Patientinnen und Patienten mit HS/AI im Stadium I und II (Hurley-Score) die Zielpopulation dieser Bewertung (siehe Kapitel 2). Der Hurley-Score ist ein weitverbreitetes Instrument zur Einteilung der Schwere der Erkrankung. Darüber hinaus sind noch weitere Instrumente verfügbar (siehe Kapitel 1). Die Suchstrategien waren hinsichtlich der Population sehr sensitiv, sodass der Schweregrad der Erkrankung und das verwendete Instrument nicht Bestandteil der Suchsyntax waren (siehe Kapitel A7). Daher hätte man im Rahmen der Sichtung und Selektion ebenfalls laufende und abgeschlossene RCTs mit der Prüf- und Vergleichsintervention gemäß Fragestellung identifiziert, die Patientinnen und Patienten mit HS/AI im Stadium III eingeschlossen bzw. separat ausgewertet haben oder die ein anderes Instrument zur Einteilung des Schweregrads der Erkrankung verwendet hätten, wie beispielsweise den IHS4. Beides war allerdings nicht der Fall. Daher ist momentan und in absehbarer Zeit keine hochwertige Evidenz für den Einsatz der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur Antibiotikabehandlung für Patientinnen und Patienten mit einer schweren HS/AI zu erwarten.

5.2 Kombinierte Hautbestrahlung mit IPL und RF als Erhaltungstherapie

Die kombinierte Hautbestrahlung mit IPL und RF als Erhaltungstherapie war nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung. Wie nachfolgend erläutert, ist die Periode B der Studie RELIEVE nicht für die Beantwortung dieser Frage geeignet: In der Studie RELIEVE erhielten alle Patientinnen und Patienten nach Abschluss der Periode A die kombinierte Hautbestrahlung mit IPL und RF ungeachtet der ursprünglichen Randomisierung. Die Periode B ließe sich im Sinne einer Erhaltungstherapie für Patientinnen und Patienten interpretieren, die in der Periode A die kombinierte Hautbestrahlung mit IPL und RF zusätzlich zur Antibiotikabehandlung erhalten haben. Da allerdings alle Patientinnen und Patienten in der Periode B die kombinierte Hautbestrahlung mit IPL und RF als Monotherapie erhielten, fehlen unter anderem für die Berechnung des Effekts geeignete Vergleichsdaten. Daher ist insbesondere das Studiendesign nicht für die Bewertung der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF als Erhaltungstherapie geeignet.

5.3 Spezielle Aspekte zu patientenrelevanten Endpunkten

Die RCT RELIEVE wurde während der Covid-19-Pandemie durchgeführt, die erheblichen Einfluss auf die Studie hatte. Die Auswirkung der Lockdowns wurde bereits in Abschnitt 4.2 beschrieben. Unter anderem wurden 10 Patientinnen und Patienten mit einer geringeren Anzahl an kombinierten Hautbestrahlungen mit IPL und RF behandelt als vorgesehen, sodass von einer Unterschätzung des Effekts der Prüfintervention für die Endpunkte Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung), Schmerzen, gesundheitsbezogene Lebensqualität

sowie für die spezifischen UEs auszugehen ist. Der Endpunkt Angstsymptomatik und depressive Symptomatik stellt einen Sonderfall dar: Das Autorenteam der Publikation zur Studie RELIEVE hält eine Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt infolge der Covid-19-Pandemie für möglich, da diese Situation für alle Patientinnen und Patienten eine außergewöhnliche Belastung darstellte. Diese Annahme ist nachvollziehbar, sodass gegebenenfalls ein möglicher Effekt der Prüfintervention überdeckt wurde.

In der Studie RELIEVE lagen für den Endpunkt chirurgische Interventionen keine Ergebnisse vor, was in Anbetracht der kurzfristigen Studiendauer plausibel ist. Laut dem Studienprotokoll sind nach Woche 32 keine weiteren Erhebungen geplant. Dieser Endpunkt wurde infolge des Betroffenenengesprächs als für die Bewertung relevant ergänzt, da die Betroffenen darauf setzen, dass durch die kombinierte Hautbestrahlung mit IPL und RF chirurgische Interventionen reduziert oder sogar vermieden werden. Der frühzeitige Einsatz wurde daher als schonende, potenzielle Alternative zur chirurgischen Intervention beschrieben. Eine Person berichtete von einer erst kürzlich zurückliegenden größeren Sanierungsoperation, die sehr traumatisierend war und rückblickend bereut wird. Die chirurgische Intervention wurde mit einer Amputation verglichen und der Genesungsprozess dauerte etwa 6 Monate, in denen sie sich „aus dem Leben gerissen“ fühlte.

In der vorliegenden Bewertung lagen keine Auswertungen zu schweren UEs und SUEs vor. Wie bereits in Abschnitt 4.5.6 erläutert, ist davon auszugehen, dass keine Ereignisse auftraten. Auch gemäß weiterer Literatur sind keine schweren UEs und SUEs bekannt [2,21-23].

5.4 Relevante Aspekte für Betroffene, die nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung waren

Um für diese Nutzenbewertung insbesondere patientenrelevante Endpunkte zu diskutieren, fand zu Beginn des Projekts ein Austausch mit 5 Betroffenen statt, die alle mit der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF vertraut waren. Innerhalb dieses Gesprächs wurden neben dem klaren Fokus auf Linderung der Beschwerden und Schmerzen – und damit einhergehend eine Steigerung der Lebensqualität – weitere Aspekte vonseiten der Betroffenen thematisiert, die nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung waren. Da sie für die Betroffenen von großer Bedeutung waren und mögliche Ansatzpunkte zur Verbesserung der Gesamtsituation von Patientinnen und Patienten mit HS/AI darstellen, werden sie nachfolgend adressiert.

Laut den Betroffenen, die seit mehreren Jahren an der Erkrankung leiden und mit allen Stadien vertraut sind, wirke sich die kombinierte Hautbestrahlung aus IPL und RF bei allen Schweregraden positiv auf den Krankheitsverlauf aus, also ebenfalls im Stadium III. Daher kam der Wunsch auf, das Anwendungsgebiet nicht auf einzelne Schweregrade zu beschränken. Zudem wiesen die Betroffenen darauf hin, dass eine symptomatische Therapie von wenigen

Wochen in Anbetracht einer lebenslangen Erkrankung unzureichend ist. Sie appellierten aufgrund ihrer Erfahrungen, die kombinierte Hautbestrahlung aus IPL und RF nicht kurzfristig, sondern kontinuierlich im Sinne einer Erhaltungstherapie (auch ohne parallele Antibiotikabehandlung) anzuwenden. Darüber hinaus hielten es die Betroffenen aufgrund ihrer Erfahrungen für sinnvoll, dass die Anwendung der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF durch die Ärztin bzw. den Arzt individuell festgelegt werden soll, da eine nicht individuell festgelegte Anzahl von Sitzungen pro Jahr (Kontingente) bzw. ein starrer Behandlungsrhythmus als nicht ausreichend flexibel beurteilt wurde. Des Weiteren wurden die Erfahrungen mit Wundzentren positiv hervorgehoben, da sie im Gegensatz zu den meisten Arztpraxen auf Wundbehandlungen spezialisiert seien.

Die Versorgung bezieht sich nicht ausschließlich auf die Therapie, sondern umfasst ebenfalls die Diagnose. Es wurde im Betroffenenengespräch mehrfach berichtet, dass die Zeit bis zur Diagnosestellung mehrere Jahre betrug. In einem Fall wiesen nicht die behandelnden Ärztinnen bzw. Ärzte, sondern jemand aus einer Adipositasgruppe auf die Erkrankung HS/AI hin. Des Weiteren empfanden die Betroffenen Fragen zu Körperhygiene, Gewicht und Rauchverhalten im Zuge von Untersuchungen und Behandlungen als diskriminierend („Affront“). Ärztliche Ratschläge (z. B. mehr Salbei essen, besser auf die Körperhygiene achten) wurden teilweise zudem als „unverschämt“ beschrieben und riefen daher „Wut“ bei den Betroffenen hervor, da man sich unverstanden und stigmatisiert fühlte. Zusätzlich seien Abszesse und Fisteln für andere Menschen auf Anhieb nicht ersichtlich, sodass für gewöhnlich ein Verständnis für die Erkrankung fehle (im Gegensatz „zu einem gebrochenen Arm“). In diesem Zusammenhang wurde die Namensgebung Acne inversa kritisiert, da die Symptome deutlich schwerwiegender sind als beispielsweise bei der Acne vulgaris. Infolge der sprachlichen „Nähe“ würden viele Menschen, die den Begriff Acne inversa zum ersten Mal hören, die Erkrankung fälschlicherweise als „harmlos“ einstufen. Insgesamt wünschten sich die Betroffenen mehr Verständnis für ihre Erkrankung in der Gesellschaft und zukünftig eine bessere medizinische und psychologische Versorgung.

Abschließend gewährt folgendes Zitat aus dem Betroffenenengespräch einen Einblick in die Situation von erkrankten Menschen: Die HS/AI ist „eine Krankheit, die man überleben kann, aber mit der man kaum leben kann“.

6 Fazit

Auf Basis einer hochwertigen Studie lässt sich endpunktübergreifend ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit der alleinigen topischen Antibiotikabehandlung bei Patientinnen und Patienten mit HS/AI im Stadium I und II ableiten. Diese Schlussfolgerung beruht insbesondere auf den Ergebnissen zum Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung), das durch die zusätzliche Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus IPL und RF in der Studie deutlich stärker verbessert wurde als durch die alleinige topische Antibiotikabehandlung. Unerwünschte Ereignisse traten nur vorübergehend auf und waren nicht schwerwiegend.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der G-BA hat am 18.04.2024 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Am 07.06.2024 wurden Betroffene konsultiert, um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck davon zu gewinnen, wie Patientinnen und Patienten (oder ihre Angehörigen) die Erkrankung erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung wünschen.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 11.07.2024 wurde am 18.07.2024 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 27.11.2024, wurde am 04.12.2024 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 08.01.2025 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A4 „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

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

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

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

- Die Reduzierung bzw. Vermeidung von chirurgischen Interventionen wurde nach der Einbindung der Betroffenen explizit als weiterer patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt.
- Um dem Problem der Multiplizität zu begegnen, wurden von 3 verfügbaren Operationalisierungen nur die Analysen des IHS4-55 herangezogen (siehe Abschnitt 4.3).

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Es ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

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

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [16] erstellt.

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

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit HS/AI im Stadium I und II (Hurley-Score) aufgenommen.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Prüfintervention ist die Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung.

Die Vergleichsintervention ist die alleinige topische Antibiotikabehandlung.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende Kategorien patientenrelevanter Endpunkte betrachtet:

- Morbidität (z. B. Erkrankungsschwere, Schmerzen, Therapieansprechen)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

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

A2.1.4 Studientypen

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

Für alle in Abschnitt A2.1.2 genannten Interventionen und alle in A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

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

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen und Patienten mit HS/AI im Stadium I und II (Hurley-Score) (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: alleinige topische Antibiotikabehandlung (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	Kategorien patientenrelevanter Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCT
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [24] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [25] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HS/AI: Hidradenitis suppurativa / Acne inversa; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; IPL: intensiv gepulstes Licht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Radiofrequenz	

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

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

A2.2 Informationsbeschaffung

A2.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

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

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

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

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

- Herstelleranfragen

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

 - LENICURA GmbH

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

A2.2.2 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen.

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [26], sowie Conference Abstracts und Conference Reviews (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

A2.2.3 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

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

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

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

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

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

A2.3 Informationsbewertung und -synthese

A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien

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

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.3.3 bis A2.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen 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 in der Regel nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

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

A2.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [27] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools.

Wenn das Vorhandensein von Heterogenität nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann, wird für die Gesamteffektschätzung ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Dabei erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Knapp-Hartung-Verfahrens. Ist das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung schmäler als das Konfidenzintervall nach DerSimonian-Laird, wird die Knapp-Hartung-Schätzung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Ansonsten wird die Schätzung ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur betrachtet. Die Schätzung des Heterogenitätsparameters erfolgt nach Paule-Mandel [28]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt mit Konfidenzintervall im Forest Plot dargestellt, wenn die Schätzung informativ ist, also z. B. das Konfidenzintervall des gepoolten Effekts vollständig in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Zusätzlich wird ggf. zur Darstellung der Heterogenität das Prädiktionsintervall angegeben.

In Situationen, in denen die Schätzung von Knapp-Hartung nicht informativ ist oder bei statistisch nachgewiesener Heterogenität, ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll. In diesen Fällen erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Bei 4 oder mehr Studien wird hierzu das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

Da die Heterogenität im Fall sehr weniger (2 bis 4) Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wird im Fall von 2 Studien aus pragmatischen Gründen ein Modell mit festem Effekt verwendet, sofern keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Im Fall von mehr als 2 Studien muss die Anwendung eines Modells mit festem Effekt explizit begründet werden. Ist die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) informativ, so wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird

zusätzlich geprüft, ob das DerSimonian-Laird-Verfahren ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian-Laird nicht statistisch signifikant, wird die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) verwendet. Ist die Schätzung nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht informativ, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst.

A2.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht,
- Alter,
- Schweregrad.

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 (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

A2.3.6 Aussagen zur Beleglage

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

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 4 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 4: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
			Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [16]).						

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

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

A3 Details der Ergebnisse

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 für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1. Die letzte Suche fand am 23.05.2024 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.

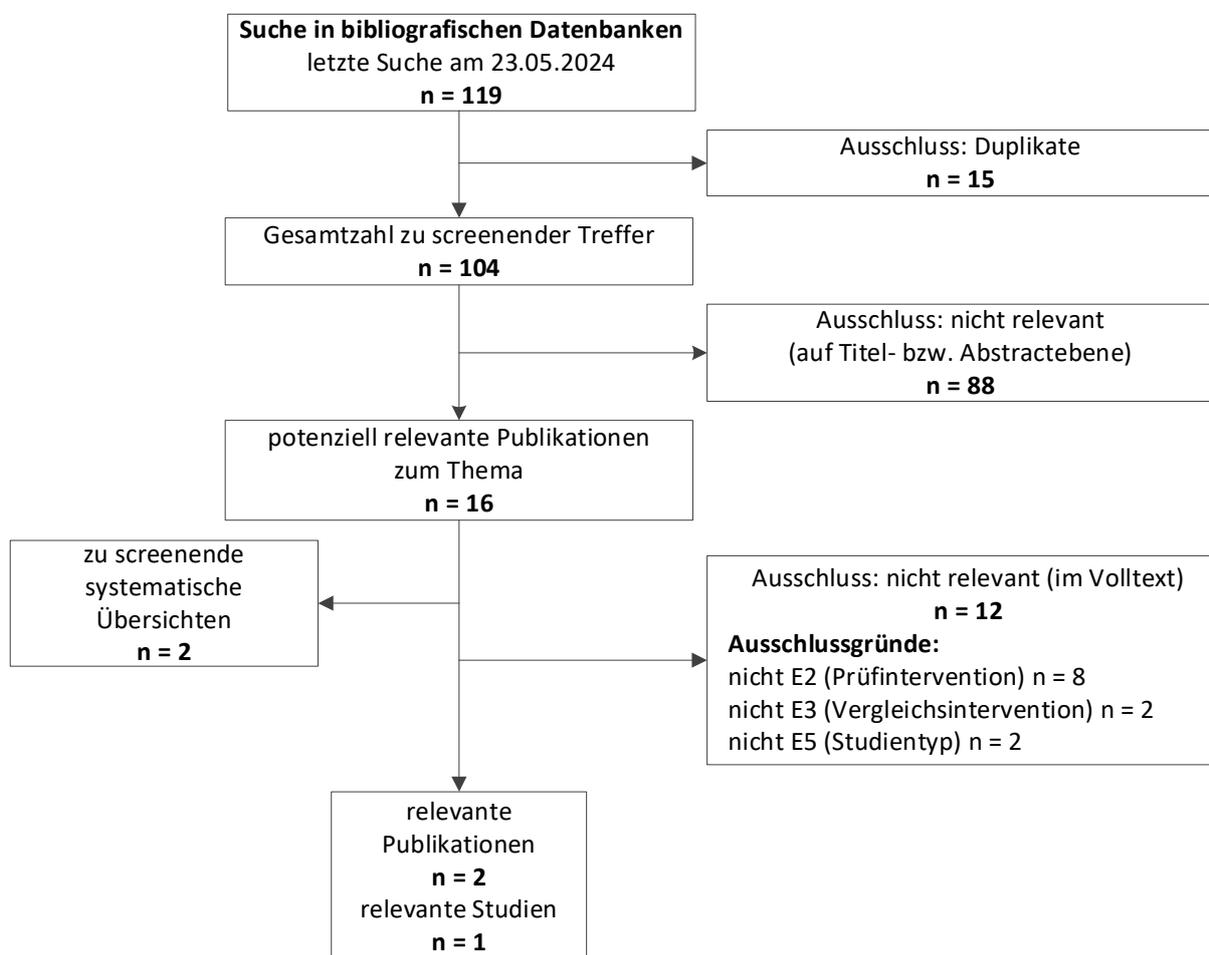


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

A3.1.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 5):

Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Dokumente in Studienregister vorhanden
RELIEVE	DRKS00017543	DRKS [29]	Studienprotokoll [9]
DRKS: Deutsches Register Klinischer Studien			

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 23.05.2024 statt.

A3.1.1.3 Herstelleranfragen

Der Hersteller LENICURA GmbH unterschrieb die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung. Aus den übermittelten Dokumenten wurden keine unpublizierten relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert.

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

A3.1.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Alle übermittelten Dokumente wurden im Rahmen der Titel-Abstract-Sichtung ausgeschlossen.

A3.1.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden die systematischen Übersichten Ingram 2015 und Jfri 2020 durch die bibliografische Recherche und die systematische Übersicht Becker 2024 durch die Projektbearbeitung identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert wurden.

A3.1.2.3 Anhörung

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

A3.1.2.4 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen versendet (Tabelle 6).

Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Lyons 2022 [30,31]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einsatz der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF als Monotherapie oder zusätzlich zur medikamentösen Therapie ▪ bei Einsatz zusätzlich zu medikamentösen Therapien Bitte um Auflistung der Arzneimittel	nein	-
IPL: intensiv gepulstes Licht; RF: Radiofrequenz			

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurde insgesamt 1 relevante Studie identifiziert (siehe auch Tabelle 7).

Tabelle 7: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
RELIEVE	ja [7,8]	ja [29] / nein	nein	ja: Studienprotokoll [9]

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert.

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Tabelle 8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	Studien- design	Patienten- zahl N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studien- dauer	Relevante Endpunkte ^a (ggf. Instrument)
RELIEVE	RCT	88	Deutschland (3 Zentren), Polen (1 Zentrum) 06/2019 bis 06/2020	32 ^b Wochen	primär: Schwere der Erkrankung (IHS4) sekundär: Therapieansprechen (IHS4-55, HISCR), Schmerzen (NRS), Angstsymptomatik und depressive Symptomatik (HADS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI), UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Relevant für die vorliegende Bewertung ist die Periode A, also die ersten 16 der 32 Wochen.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HISCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response; IHS4 bzw. IHS4-55: International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; NRS: Numeric Rating Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen in der eingeschlossenen Studie

Studie	Hautbestrahlung und Antibiotikabehandlung	Alleinige Antibiotikabehandlung
RELIEVE ^a	topische Antibiotikabehandlung mit 1%iger Clindamycin-Lösung + 8 Therapiesitzungen (14-täglich) mit der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF (LAight-Therapie)	topische Antibiotikabehandlung mit 1%iger Clindamycin-Lösung
<p>a. Darstellung ausschließlich für Periode A IPL: intensiv gepulstes Licht; RF: Radiofrequenz</p>		

Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in der Studie

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
RELIEVE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 Jahre ▪ Stadium I oder II gemäß Hurley-Score ▪ mindestens 1 für Acne inversa typische Lokalisation (axillär, inguinal, gluteal, mammär) ▪ mindestens 3 entzündliche Knoten oder Abszesse 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stadium III gemäß Hurley-Score ▪ Kontraindikation für topische Clindamycin-1-%-Lösung oder LAight-Therapie ▪ andere Erkrankungen, die zu systemischen Entzündungen führen können ▪ Einnahme von oralen Antibiotika oder Retinoiden innerhalb der letzten 2 Wochen ▪ Biologika-Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate ▪ Vorbehandlung mit der LAight-Therapie

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation RELIEVE sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Charakteristikum Kategorie	Hautbestrahlung und Antibiotikabehandlung	Alleinige Antibiotikabehandlung
N	43	43
Alter [Jahre], MW (SD)	38 (11)	38 (13)
Geschlecht [w / m], %	53 / 47	56 / 44
Krankheitsdauer in Jahren, MW (SD)	14,2 (10,6)	13,1 (7,5)
Zeit bis zur Diagnose in Jahren, MW (SD)	10,1 (11,0)	8,0 (7,8)
Krankheitsschwere		
Hurley I, n (%)	13 (30)	17 (40)
Hurley II, n (%)	30 (70)	26 (60)
betreffene Bereiche, MW (SD)	4,6 (3,1)	3,7 (2,5)
entzündete Knoten, MW (SD)	7,0 (6,4)	5,6 (5,1)
Abszesse, MW (SD)	0,9 (1,6)	0,9 (1,7)
drainierende Fisteln, MW (SD)	0,7 (1,1)	0,7 (1,4)
IHS4, MW (SD)	11,7 (7,1)	10,2 (8,7)
Risikofaktoren		
Raucher, n (%)	24 (56)	26 (60)
BMI, MW (SD)	30,3 (6,4)	32,0 (8,2)
Vorbehandlungen		
Clindamycin (topisch), n (%)	12 (28)	8 (19)
Anwendungsdauer in Wochen, MW (SD)	6,5 (5,1)	7,5 (5,1)
Clindamycin + Rifampicin (oral), n (%)	17 (40)	13 (30)
Anwendungsdauer in Wochen, MW (SD)	8,3 (6,2)	7,2 (6,7)
Retinoide, n (%)	10 (23)	6 (14)
Anwendungsdauer in Wochen, MW (SD)	14,4 (13,8)	14,3 (17,1)
andere, n (%)	13 (30)	12 (28)
Anwendungsdauer in Wochen, MW (SD)	7,3 (6,7)	9,8 (6,5)
vorhergehende Operation zur Behandlung von HS/AI		
Inzision, n (%)	25 (58)	19 (44)
Inzision, MW (SD)	3,4 (4,8)	2,8 (2,6)
Deroofing, n (%)	2 (5)	0 (0)
Deroofing, MW (SD)	1,5 (0,7)	0 (0)
Patientinnen und Patienten mit Exzisionen, n (%)	13 (30)	22 (51)
Exzisionen, MW (SD)	2,5 (1,8)	3,3 (5,4)
Studien- oder Therapieabbruch, n (%) ^a	4 (8,9) ^b	3 (7,0) ^b
a. unklar, ob Studien- oder Therapieabbrecher		
b. eigene Berechnungen bezogen auf die Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten		

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation RELIEVE sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Charakteristikum Kategorie	Hautbestrahlung und Antibiotikabehandlung	Alleinige Antibiotikabehandlung
BMI: Body-Mass-Index; HS/AI: Hidradenitis suppurativa / Acne inversa; IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in Kategorie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

A3.2.2 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Verblindung						
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Patientin oder Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
RELIEVE	ja	ja	nein	nein	ja ^a	ja	niedrig
a. Zwar fehlten Daten zum SAHS, der ein Instrument zur Erfassung der Schwere der Erkrankung ist und laut Studienprotokoll erhoben werden sollte [9], trotzdem wurde das Kriterium ergebnisunabhängige Berichterstattung in der Gesamtschau als erfüllt bewertet (siehe Abschnitt 4.4).							
SAHS: Severity Assessment of Hidradenitis Suppurativa							

A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

A3.3.1 Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 13: Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Studie	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial	Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial								
		Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung)	Angstsymptomatik und depressive Symptomatik	Schmerzen	Chirurgische Interventionen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	UEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs	SUEs
RELIEVE	N	N ^a	H ^b	H ^b	–	H ^b	H ^c	–	L ^d	L ^d
–: keine (verwertbaren) Daten berichtet a. Der Endpunkt wurde durch eine verblindete Ärztin oder einen verblindeten Arzt erhoben. b. Der Endpunkt wurde subjektiv durch die Patientinnen und Patienten erhoben, die hinsichtlich der Intervention nicht verblindet waren. c. Der Endpunkt wurden unverblindet durch das geschulte medizinische bzw. ärztliche Personal erhoben. d. keine Ereignisse aufgetreten H: hoch; N: niedrig; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis										

A3.3.2 Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung)

Ergebnisse zum Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung)

Tabelle 14: Ergebnisse – Therapieansprechen (Schwere der Erkrankung) (Responderanalyse)

Studie Endpunkt (Instrument) Zeitpunkt	Hautbestrahlung und Antibiotikabehandlung			Alleinige Antibiotikabehandlung			Intervention vs. Vergleich OR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Responder		N	Responder		
		n	%		n	%	
RELIEVE							
Therapie- ansprechen (Schwere der Erkrankung ^c) (IHS4-55 ^d) Woche 16	39	24 ^a	61,5	39	13 ^a	33,3	3,20 [1,27; 8,09]; 0,015
<p>a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [32]) c. Zu Baseline betrug der Mittelwert des IHS4 11,7 (SD = 7,1; N = 43) für die Interventionsgruppe und 10,2 (SD = 8,72; N = 43) für die Vergleichsgruppe. d. Der IHS4-55 als eine Operationalisierung des IHS4 bezweckt die Einteilung der Patientinnen und Patienten basierend auf den Daten des IHS4 hinsichtlich des Therapieansprechens in Responder und Non-Responder. Patientinnen und Patienten mit einer Reduktion des IHS4-Summenscores von mindestens 55 % gegenüber Baseline sind als Responder definiert.</p> <p>IHS4 bzw. IHS4-55: Hidradenitis Suppurativa Severity Scoring System; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten, OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichung</p>							

A3.3.3 Angstsymptomatik und depressive Symptomatik

Ergebnisse zu Angstsymptomatik und depressiver Symptomatik

Tabelle 15: Ergebnisse – Angstsymptomatik und depressive Symptomatik

Studie Endpunkt Instrument	Hautbestrahlung und Antibiotikabehandlung			Alleinige Antibiotikabehandlung			Intervention vs. Vergleich MWD [95 %-KI] ^c ; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung im Studien- verlauf Woche 0–16 MW (SD) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung im Studien- verlauf Woche 0–16 MW (SD) ^b	
RELIEVE							
Angstsymptomatik und depressive Symptomatik							
HADS Angst ^d	40	8,4 (4,3)	-0,6 (2,7)	40	8,7 (4,5)	-1,2 (2,7)	0,60 [-0,60; 1,80]; 0,457
HADS Depression ^d	40	7,0 (4,4)	-1,5 (2,9)	40	6,9 (4,8)	-0,6 (2,5)	-0,90 [-2,11; 0,31]; 0,107
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Woche 16 und Baseline können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM</p> <p>c. eigene Berechnung aus Angaben zu Änderungen im Studienverlauf</p> <p>d. Die HADS-Subskalen können jeweils Werte von 0 bis 21 Punkten annehmen. Ein Score von 0 bis 7 Punkten wird dabei jeweils als Normalzustand interpretiert, 8 bis 10 Punkte geben einen Hinweis auf Angstzustände bzw. Depression, und Werte ≥ 11 zeigen das wahrscheinliche Vorhandensein dieser Störungen an.</p> <p>HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der MMRM-Auswertung; SD: Standardabweichung</p>							

A3.3.4 Schmerzen

Ergebnisse zu Schmerzen

Tabelle 16: Ergebnisse – Schmerzen

Studie Endpunkt Instrument	Hautbestrahlung und Antibiotikabehandlung			Alleinige Antibiotikabehandlung			Intervention vs. Vergleich MWD [95 %-KI] ^c ; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung im Studien- verlauf Woche 0-16 MW (SD) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung im Studien- verlauf Woche 0-16 MW (SD) ^b	
RELIEVE							
Schmerzen							
NRS ^d	40	5,8 (2,9)	-2,3 (3,6)	40	5,8 (2,8)	-0,9 (2,5)	-1,40 [-2,78; -0,02]; 0,007 SMD [95 %-KI] ^e : -0,45 [-0,89; 0,00]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Woche 16 und Baseline können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM</p> <p>c. eigene Berechnung aus Angaben zu Änderungen im Studienverlauf</p> <p>d. Eine höhere Zahl korrespondiert mit stärkeren Schmerzen (kein Schmerz = 0, stärkster vorstellbarer Schmerz = 10).</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der MMRM-Auswertung; NRS: Numeric Rating Scale; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p>							

A3.3.5 Chirurgische Interventionen

Zu diesem Endpunkt wurden in der eingeschlossenen Studie keine Ergebnisse berichtet.

A3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse zu gesundheitsbezogener Lebensqualität

Tabelle 17: Ergebnisse – gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie Endpunkt Instrument	Hautbestrahlung und Antibiotikabehandlung			Alleinige Antibiotikabehandlung			Intervention vs. Vergleich MWD [95 %-KI] ^c ; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung im Studien- verlauf Woche 0–16 MW (SD) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung im Studien- verlauf Woche 0–16 MW (SD) ^b	
RELIEVE							
gesundheitsbezogene Lebensqualität							
DLQI ^d	41	13,9 (7,1)	-4,6 (4,7)	40	14,6 (7,3)	-1,6 (6,2)	-3,00 [-5,43; -0,57]; 0,019 SMD [95 %-KI] ^e : -0,54 [-0,98; -0,10]
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Angaben zu Woche 16 und Baseline können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM</p> <p>c. eigene Berechnung aus Angaben zu Änderungen im Studienverlauf</p> <p>d. Der Summenscore liegt zwischen 0 und 30, wobei niedrigere Werte einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität entsprechen.</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der MMRM-Auswertung; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p>							

A3.3.7 Nebenwirkungen

Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 18: Ergebnisse – unerwünschte Ereignisse

Studie Kategorie (Zeitpunkt) UE	Ereignisse n	
	Hautbestrahlung und Antibiotikabehandlung N = 43	Alleinige Antibiotika- behandlung N = 43
RELIEVE		
Abfrage von spezifischen UEs, ausschließlich in der Prüfgruppe erhoben^a (Woche 0 bis 16)		
Rötungen	18	–
Schwellungen	14	–
Blasen- und Krustenbildungen	4	–
Juckreiz	4	–
Wundinfektionen	3	–
Pigmentstörungen	2	–
Kribbeln	2	–
Sodbrennen	1	–
Tonsillitis	1	–
starker Schmerz in der Achselhöhle	1	–
starker Schmerz in der Leiste	1	–
weitere UEs, erhoben in beiden Gruppen (Woche 0 bis 16)		
Übelkeit und Erbrechen	1	0
Durchfall und Erbrechen	1	0
Inzision und Drainage einer Läsion	0	1
starkes Erythem in der linken Achselhöhle	0	1
Inzision im linken Arm	0	1
Erkältung	0	1
–: trifft nicht zu, da die Abfrage von spezifischen UEs ausschließlich in der Interventionsgruppe erfolgte		
a. Es traten bei 12 der 43 Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe (27,9 %) 51 spezifische UEs auf.		
n: Anzahl der Ereignisse, es lagen keine Angaben zu Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; UE: unerwünschtes Ereignis		

A3.3.8 Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

A3.3.9 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

A3.3.10 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es erfolgte keine Auswertung von Subgruppenmerkmalen oder anderen Effektmodifikatoren.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Es wurden 3 systematische Übersichten [21,22,33] identifiziert. Der Cochrane-Review Ingram 2015 betrachtete bei Patientinnen und Patienten mit HS/AI pharmakologische, chirurgische und andere Interventionen. Die Kategorie andere Interventionen umfasste unter anderem die Einzelkomponenten IPL und RF, die allerdings in keiner der 12 eingeschlossenen RCTs kombiniert verwendet wurde. Da die Recherche im August 2015 durchgeführt wurde, konnte die Studie RELIEVE nicht identifiziert werden.

Bei der zweiten systematischen Übersicht Jfri 2020 wurden Laserverfahren und IPL als Interventionen bei Patientinnen und Patienten mit HS/AI analysiert. Die Studiendesigns der beiden RCTs, in denen IPL zum Einsatz kam, entsprechen nicht der Fragestellung dieses Berichts. In der Studie Highton 2011 [34] kam ausschließlich die IPL ohne RF zum Einsatz. In der Studie Wilden 2021³ [35] war die topische Antibiotikabehandlung zusätzlich zur kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF während der Studienteilnahme untersagt. Als Komparatoren kamen jeweils die Einzelkomponenten IPL bzw. RF zum Einsatz. Da die Recherche im April 2020 durchgeführt wurde, konnte die Studie RELIEVE nicht identifiziert werden.

Das Gutachten des Medizinischen Dienstes Bund Becker 2024 schloss in seine systematische Übersicht 4 RCTs zur Indikation HS/AI ein, in denen die kombinierte Hautbestrahlung mit IPL und RF verwendet wurde. Die Studien Wilden 2021 [35] bzw. EsmAiL [36] wurden nur ergänzend betrachtet, da laut den Autorinnen keine gängige Therapieform eingesetzt wurde, sondern die kombinierte Hautbestrahlung mit IPL und RF jeweils mit ihren Einzelkomponenten verglichen wurde bzw. ein multimodales Versorgungskonzept mit der Routineversorgung verglichen wurde und daher kein Rückschluss auf den Nutzen der kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF möglich war. Insbesondere aus diesen Gründen wurden diese RCTs in der vorliegenden Bewertung ausgeschlossen (siehe Abschnitt A6.2). Bei den anderen beiden RCTs handelt es sich um die Studie RELIEVE [7,8] und um die Studie Lyons 2022 [31]. In der vorliegenden Bewertung wurde die Studie Lyons 2022 ausgeschlossen, da aus den verfügbaren Unterlagen unklar war, ob das Studiendesign der Fragestellung dieses Berichts entsprach und die Autorenanfrage zur Klärung unbeantwortet blieb (siehe Abschnitt A3.1.2.4). Wenngleich sich somit die Studienpools der systematischen Übersicht Becker 2024 und der vorliegenden Nutzenbewertung unterscheiden, kommen die Autorinnen gleichermaßen zu dem Schluss, dass die zusätzliche kombinierte Hautbestrahlung mit IPL und

³ Die Publikation war bereits 2019 online verfügbar, sodass sie in der systematischen Übersicht Jfri aus 2020 berücksichtigt werden konnte.

RF gegenüber einer alleinigen topischen Antibiotikabehandlung bei HS/AI mit Schweregrad I und II einen Nutzen hat.

A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens

Rezepturarzneimittel

Gemäß Beauftragung durch den G-BA ist die topische Antibiotikabehandlung in der Interventions- und Vergleichsgruppe vorgesehen (siehe Kapitel 2). Zugelassen für die medikamentöse Behandlung der HS/AI sind aktuell die 3 Biologika Adalimumab, Bimekizumab und Secukinumab, ein Fertigarzneimittel mit antibiotischer Wirkung hingegen nicht. Alternativ ist der Einsatz von Rezepturarzneimitteln möglich, dessen Anfertigung insbesondere dafür vorgesehen ist, falls kein Fertigarzneimittel mit der entsprechenden Zulassung verfügbar ist. Mit Clindamycin (1 %-Lösung) kam solch ein Rezepturarzneimittel in der Studie RELIEVE zum Einsatz, zu dem eine Rezepturformel im „Deutscher Arzneimittel-Codex / Neue Rezeptur-Formularium“ (DAC / NRF) für das Anwendungsgebiet HS/AI verfügbar ist [37]. Die topische Antibiotikabehandlung mit Clindamycin (1 %-Lösung) in der Studie RELIEVE wurde im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung daher als gesetzeskonforme Behandlungsoption betrachtet.

A4.3 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurde 1 Stellungnahme zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft. 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 wesentlichen Argumente der Stellungnahme werden in der nachfolgenden Tabelle 19 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“.

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

Tabelle 19: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahme zum Vorbericht (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Jongen, Johannes		
1)	<p>Zitat aus dem Vorbericht: „Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftlichen Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben ... [Interessenkonflikte] offenzulegen. ... Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.“</p> <p>Stellungnahme JJ: Das ist alles schön und gut, es gibt aber keine Transparenz. Es werden KEINE Namen genannt. Man muss annehmen, dass die Angaben zu den Interessenkonflikten korrekt sind.</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Die namentliche Nennung der externen Sachverständigen erfolgt nicht mit der Veröffentlichung des Vorberichts, sondern regelhaft mit der Veröffentlichung des Abschlussberichts. Zudem werden die Beziehungen der externen Sachverständigen zusammenfassend am Ende des Abschlussberichts dargestellt.</p>
2)	<p>Zitat aus dem Vorbericht: „Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist: die Nutzenbewertung der Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus intensiv gepulstem Licht (IPL) und Radiofrequenz (RF) zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit der alleinigen topischen Antibiotikabehandlung“</p> <p>Stellungnahme JJ: Das ist die deutsche Übersetzung [des Abstracts] der RELIEVE-Studie ...</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Die Fragestellung einer Nutzenbewertung setzt sich aus der Population, der Prüfintervention, der Vergleichsintervention und den patientenrelevanten Endpunkten zusammen. Üblicherweise werden diese Kriterien ebenfalls in Abstracts genannt. Somit ist es der Regelfall, dass das Abstract einer eingeschlossenen Studie die Fragestellung der Nutzenbewertung wiedergibt.</p>
3)	<p>Zitat aus dem Vorbericht: „Fazit Auf Basis einer hochwertigen Studie lässt sich endpunktübergreifend ein Hinweis auf einen höheren Nutzen der Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit der alleinigen topischen Antibiotikabehandlung bei Patientinnen und Patienten mit HS/AI im Stadium I und II ableiten.“</p> <p>Stellungnahme JJ: Auf Basis EINER (in Worten EINER) Studie mit insgesamt 88 Patienten (Periode A) und 78 Patienten (Periode B).</p>	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Die Ableitung der Beleglage auf Basis 1 RCT entspricht den Allgemeinen Methoden des Instituts [16].</p>

Tabelle 19: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahme zum Vorbericht (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
4)	Stellungnahme JJ: Was ist mit dem Paper Lyons et al. Safety and Efficacy of..... J Drugs Dermatology. 2022??	keine Änderung des Berichts Wie bereits im Abschnitt A4.1 des Vorberichts erläutert, wurde in dieser Nutzenbewertung die Studie Lyons 2022 ausgeschlossen, da aus den verfügbaren Unterlagen unklar war, ob das Studiendesign der Fragestellung dieses Berichts entsprach und die Autorenanfrage zur Klärung unbeantwortet blieb.
5)	Zitat aus dem Vorbericht: „Die Reduzierung bzw. Vermeidung von chirurgischen Interventionen wurde nach der Einbindung der Betroffenen explizit als weiterer patientenrelevanter Endpunkt aufgeführt.“ Stellungnahme JJ: PROMs abzufragen ist super, es werden aber keine PROMs berichtet!	keine Änderung des Berichts Zwar sind für den Endpunkt chirurgische Interventionen keine Daten verfügbar (siehe Ausführungen in Abschnitt 5.3). Allerdings lagen Auswertungen unter anderem für die Endpunkte Angstsymptomatik und depressive Symptomatik, Schmerzen und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor, die mit patientenberichteten Instrumenten erhoben wurden (Patient Reported Outcome Measures [PROMs]). Diese wurden berichtet und im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen.
6)	Aus dem Vorbericht: Tabelle 6: Übersicht über Autorenanfragen Lyons 2022 [30,31] : KEIN Antwort eingegangen. Stellungnahme JJ: Komisch, da Lenicura diese Studie unterstützt hat und sich angeblich bereit erklärt hat, alle Daten zur Verfügung zu stellen.	keine Änderung des Berichts Laut der Publikation zur Studie Lyons 2022 hat der Hersteller LENICURA GmbH die Studie zwar mit der Bereitstellung von Geräten unterstützt ("LENICURA provided the device for this trial"), der Hersteller hat allerdings die Studie nicht durchgeführt und ist nicht der Sponsor. Ein Hersteller, der einen Sponsor unterstützt, hat in der Regel keinen Zugriff auf die Studiendaten.

Tabelle 19: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahme zum Vorbericht (mehrsseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
7)	<p>Laser and intense pulsed light in the treatment of hidradenitis suppurativa Ditte Marie L. Saunte, MDa,b,*, Gregor B.E. Jemec, MDa, A total of 724 articles were screened, but only 17 studies qualified for inclusion (IPL (n = 4), Nd:YAG (n = 6), CO2 laser (n = 6), and intralesional treatment (n = 2). The majority of the studies had a low (n = 10) or moderate (n = 7) evidence level. Treatment effect was noticed in studies using IPL and Nd:YAG (hair reduction). CO2 laser was used for surgery with a success rate ranging from 70.7% to 96.7%. CO2 laser is useful for surgery of stationary HS lesions, but it is difficult to draw a conclusion on the use of IPL and Nd:YAG (hair reduction) as the studies were too heterogeneous to perform a meta-analysis.</p> <p>Stellungnahme JJ: Eine sehr dünne "Beweislage" für "einen Hinweis auf einen höheren Nutzen der Bestrahlung der Haut mit einer Kombination aus IPL und RF zusätzlich zur topischen Antibiotikabehandlung im Vergleich zu einer Behandlung mit der alleinigen topischen Antibiotikabehandlung bei Patientinnen und Patienten mit HS/AI im Stadium I und II ableiten."</p> <p>EINE Deutsche Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> a. mit 88 bzw. 78 Patienten b. aus Zentren, in denen die Therapie schon eingesetzt wurde c. unterstützt vom Herstellerfirma d. NICHT unterstützt von Studien, die im Ausland durchgeführt wurde e. Eine amerikanische Studie, auch unterstützt von der Herstellerfirma, konnte die positive Ergebnisse in deren Patientengut NICHT bestätigen. Diese Studie wurde nicht berücksichtigt, da angeblich die Autoren keine Antwort auf die Gutachter gaben. 	<p>keine Änderung des Berichts</p> <p>Die Ableitung der Beleglage auf Basis 1 RCT entspricht den Allgemeinen Methoden des Instituts (siehe Zeile 3).</p> <p>Der Verweis des Stellungnehmenden auf die Übersichtsarbeit Saunte 2023 [38] ist nicht nachvollziehbar, da sie keine Studie zur kombinierten Hautbestrahlung mit IPL und RF eingeschlossen hat. Somit lassen sich anhand dieser Übersichtsarbeit keine Erkenntnisse zum Nutzen oder Schaden für den vorliegenden Bericht ableiten.</p>

A5 Literatur

1. Rossi AM. Hidradenitis Suppurativa [online]. 2023 [Zugriff: 04.11.2024]. URL: <https://www.dynamed.com/condition/hidradenitis-suppurativa>.
2. Zouboulis CC, Bechara FG, Fritz K, Goebeler M. S2k-Leitlinie zur Therapie der Hidradenitis suppurativa/Acne inversa (ICD-10-Code: L73.2). Akt Dermatol 2024; 50: 30-83. <https://doi.org/10.1055/a-2225-7983>.
3. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. Br J Dermatol 2017; 177(5): 1401-1409. <https://doi.org/10.1111/bjd.15748>.
4. Kimball AB, Jemec GB, Yang M et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. Br J Dermatol 2014; 171(6): 1434-1442. <https://doi.org/10.1111/bjd.13270>.
5. Alikhan A, Sayed C, Alavi A et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. J Am Acad Dermatol 2019; 81(1): 91-101. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.068>.
6. Hendricks AJ, Hsiao JL, Lowes MA, Shi VY. A Comparison of International Management Guidelines for Hidradenitis Suppurativa. Dermatology 2021; 237(1): 81-96. <https://doi.org/10.1159/000503605>.
7. Schultheis M, Staubach P, Grabbe S et al. LAight R Therapy Is an Effective Treatment Option to Maintain Long-Term Remission of Hurley I and II Hidradenitis Suppurativa: Results from Period B of RELIEVE, a Multicenter Randomized, Controlled Trial. Dermatology 2022; 238(6): 1092-1103. <https://doi.org/10.1159/000524739>.
8. Schultheis M, Staubach P, Nikolakis G et al. LAight R Therapy Significantly Enhances Treatment Efficacy of 16 Weeks of Topical Clindamycin Solution in Hurley I and II Hidradenitis Suppurativa: Results from Period A of RELIEVE, a Multicenter Randomized, Controlled Trial. Dermatology 2022; 238(3): 476-486. <https://doi.org/10.1159/000518540>.
9. Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Studie zum Vergleich der Effektivität der Behandlung der Akne inversa mit der Kombination der LAight-Therapie mit leitliniengerechter medikamentöser Therapie im Verhältnis zu leitliniengerechter medikamentöser Therapie alleine; Studienprotokoll [online]. 2018 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00017543>.

10. Tzellos T, van Straalen KR, Kyrgidis A et al. Development and validation of IHS4-55, an IHS4 dichotomous outcome to assess treatment effect for hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2023; 37(2): 395-401. <https://doi.org/10.1111/jdv.18632>.
11. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC et al. HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(6): 989-994. <https://doi.org/10.1111/jdv.13216>.
12. Helvik AS, Engedal K, Skancke RH, Selbaek G. A psychometric evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for the medically hospitalized elderly. *Nord J Psychiatry* 2011; 65(5): 338-344. <https://doi.org/10.3109/08039488.2011.560684>.
13. Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 29. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-29>.
14. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63 Suppl 11: S240-252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>.
15. Kimball AB, Okun MM, Williams DA et al. Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. *N Engl J Med* 2016; 375(5): 422-434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504370>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
17. Basra MK, Fenech R, Gatt RM et al. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; 159(5): 997-1035. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08832.x>.
18. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) [online]. 2024 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/dermatology-life-quality-index>.
19. Basra MK, Salek MS, Camilleri L et al. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatology* 2015; 230(1): 27-33. <https://doi.org/10.1159/000365390>.

20. Hessem S, Scholl L, Sand M et al. A Novel Severity Assessment Scoring System for Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol* 2018; 154(3): 330-335.
<https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5890>.
21. Becker M, Lichterfeld-Kottner A. LAight-Therapie bei Akne inversa (Hidradenitis suppurativa) [online]. 2024 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: https://md-bund.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Methodik/LAight_Gutachten_MD_Bund_240222.pdf.
22. Jfri A, Saxena A, Rouette J et al. The Efficacy and Effectiveness of Non-ablative Light-Based Devices in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 591580. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.591580>.
23. Strobel A, Schultheis M, Staubach P et al. Real-world effectiveness and safety of the LAight-therapy in patients with hidradenitis suppurativa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2024; 22(7): 936-945. <https://doi.org/10.1111/ddg.15403>.
24. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
25. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
26. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
27. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
28. 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.
29. Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Studie zum Vergleich der Effektivität der Behandlung der Akne inversa mit der Kombination der LAight-Therapie mit leitliniengerechter medikamentöser Therapie im Verhältnis zu leitliniengerechter medikamentöser Therapie alleine [online]. 2023 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: <https://drks.de/search/de/trial/DRKS00017543>.
30. Henry Ford Health System. Evaluating the Safety and Efficacy of LAight-Therapy Treatment in Subjects With Hidradenitis Suppurativa [online]. 2023 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05927948>.

31. Lyons A, Narla S, Kohli I et al. Safety and Efficacy of Intense Pulsed Light With Radiofrequency in United States Hidradenitis Suppurativa Patients. *Journal of Drugs in Dermatology: JDD* 2022; 21(4): 430-432. <https://doi.org/10.36849/jdd.6562>.
32. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
33. Ingram JR, Woo PN, Chua SL et al. Interventions for hidradenitis suppurativa. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10): CD010081. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010081.pub2>.
34. Highton L, Chan WY, Khwaja N, Laitung JKG. Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: a prospective study. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128(2): 459-466. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31821e6fb5>.
35. Wilden S, Friis M, Tuettenberg A et al. Combined treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light (IPL) and radiofrequency (RF). *Journal of Dermatological Treatment* 2021; 32(5): 530-537. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1677842>.
36. Schultheis M, Staubach P, Nikolakis G et al. A centre-based ambulatory care concept for hidradenitis suppurativa improves disease activity, disease burden and patient satisfaction: results from the randomized controlled EsmAiL trial. *Br J Dermatol* 2023; 189(2): 170-179. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad135>.
37. Deutscher Arzneimittel-Codex Neues Rezeptur-Formularium. Clindamycin; Rezepturhinweise [online]. 2023 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/dac/nrf-wissen/rezepturhinweise/offen/einzelansicht/280>.
38. Saunte DML, Jemec GBE. Laser and intense pulsed light in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Clin Dermatol* 2023; 41(5): 628-638. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2023.08.024>.
39. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2024 [Zugriff: 13.01.2025]. URL: <https://training.cochrane.org/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924>.
40. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Becker M, Lichterfeld-Kottner A. LAight-Therapie bei Akne inversa (Hidradenitis suppurativa) [online]. 2024 [Zugriff: 17.10.2024]. URL: https://md-bund.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Methodik/LAight_Gutachten_MD_Bund_240222.pdf.
2. Ingram JR, Woo PN, Chua SL et al. Interventions for hidradenitis suppurativa. Cochrane Database Syst Rev 2015; (10): CD010081. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010081.pub2>.
3. Jfri A, Saxena A, Rouette J et al. The Efficacy and Effectiveness of Non-ablative Light-Based Devices in Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne) 2020; 7: 591580. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.591580>.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche

Nicht E2

1. Gracia Cazana T, Berdel Diaz LV, Martin Sanchez JI et al. Systematic Review of Light-Based Treatments for Hidradenitis Suppurativa. Actas Dermo Sifiliograficas 2020; 111(2): 89-106. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.04.008>.
2. Highton L, Chan WY, Khwaja N, Laitung JKG. Treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light: a prospective study. Plast Reconstr Surg 2011; 128(2): 459-466. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31821e6fb5>.
3. Lindso Andersen P, Riis PT, Thorlacius L et al. Intense pulsed light treatment for hidradenitis suppurativa: a within-person randomized controlled trial. Eur J Dermatol 2020; 30(6): 723-729. <https://doi.org/10.1684/ejd.2020.3920>.
4. Lyons A, Narla S, Kohli I et al. Safety and Efficacy of Intense Pulsed Light With Radiofrequency in United States Hidradenitis Suppurativa Patients. Journal of Drugs in Dermatology: JDD 2022; 21(4): 430-432. <https://doi.org/10.36849/jdd.6562>.
5. Pascual JC, Hernandez-Quiles R, Sanchez-Garcia V et al. Topical and Intralesional Therapies for Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Literature Review. Actas Dermosifiliogr 2024; 115(5): 433-448. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.12.001>.
6. Shipman WD 3rd, Williams MN, Suozzi KC et al. Efficacy of laser hair removal in hidradenitis suppurativa: A systematic review and meta-analysis. Lasers Surg Med 2024. <https://doi.org/10.1002/lsm.23796>.
7. Tcherro H, Herlin C, Bekara F et al. Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic Interventions. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2019; 85(3): 248-257. https://doi.org/10.4103/ijdvl.IJDVL_69_18.

8. Wilden S, Friis M, Tuettenberg A et al. Combined treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light (IPL) and radiofrequency (RF). *Journal of Dermatological Treatment* 2021; 32(5): 530-537. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1677842>.

Nicht E3

1. Heise M, Staubach P, Nikolakis G et al. A center-based, ambulatory care concept for hidradenitis suppurativa improves patient outcomes and is also cost-effectiveness. *Journal of Dermatological Treatment* 2023; 34(1): 2284105. <https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2284105>.

2. Schultheis M, Staubach P, Nikolakis G et al. A centre-based ambulatory care concept for hidradenitis suppurativa improves disease activity, disease burden and patient satisfaction: results from the randomized controlled EsmAiL trial. *Br J Dermatol* 2023; 189(2): 170-179. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad135>.

Nicht E5

1. John H, Manoloudakis N, Stephen Sinclair J. A systematic review of the use of lasers for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS* 2016; 69(10): 1374-1381. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.05.029>.

2. Nikolakis G, von Stebut E. [Topical and novel device-based therapies for mild hidradenitis suppurativa]. *Hautarzt* 2021; 72(8): 676-685. <https://doi.org/10.1007/s00105-021-04849-7>.

A7 Suchstrategien

A7.1 Bibliografische Datenbanken

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to May 22, 2024

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [39] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2023 revision)
- Systematische Übersicht: Wong [40] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	Hidradenitis Suppurativa/
2	(hidradenitis adj1 suppurativ*).ti,ab.
3	or/1-2
4	Intense Pulsed Light Therapy/
5	exp Radiofrequency Therapy/
6	exp Combined Modality Therapy/
7	exp Ambulatory Care/
8	(light* adj3 (therap* or intens* or pulse*)).ti,ab.
9	radiofrequency*.ti,ab.
10	laight*.ti,ab.
11	((multimodal* or (combined adj3 modalit*) or ambulator* or innovative* or non-invasive* or noninvasive*) adj3 (therap* or treatment* or care*)).ti,ab.
12	or/4-11
13	exp Randomized controlled Trial/
14	controlled clinical trial.pt.
15	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
16	drug therapy.fs.
17	or/13-16
18	17 not (exp animals/ not humans.sh.)
19	Cochrane database of systematic reviews.jn.
20	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
21	(meta analysis or systematic review).pt.
22	or/19-21
23	22 not (exp animals/ not humans.sh.)
24	and/3,12,18
25	and/3,12,23

#	Searches
26	or/24-25
27	26 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2014 2024 May 22

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [40] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	suppurative hidradenitis/
2	(hidradenitis adj1 suppurativ*).ti,ab.
3	or/1-2
4	intense pulsed light therapy/
5	exp radiofrequency therapy/
6	exp ambulatory care/
7	(light* adj3 (therap* or intens* or pulse*)).ti,ab.
8	radiofrequency*.ti,ab.
9	laight*.ti,ab.
10	((multimodal* or (combined adj3 modalit*) or ambulator* or innovative* or non-invasive* or noninvasive*) adj3 (therap* or treatment* or care*)).ti,ab.
11	or/4-10
12	(random* or double-blind*).tw.
13	placebo*.mp.
14	or/12-13
15	and/3,11,14
16	15 not medline.cr.
17	16 not (exp animal/ not exp human/)
18	17 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
19	18 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 4 of 12, April 2024, Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 5 of 12, May 2024

#	Searches
1	[mh ^"Hidradenitis Suppurativa"]
2	(hidradenitis:ti,ab NEAR/1 suppurativ*:ti,ab)
3	#1 OR #2
4	[mh ^"Intense Pulsed Light Therapy"]
5	[mh "Radiofrequency Therapy"]
6	[mh "Combined Modality Therapy"]
7	[mh "Ambulatory Care"]
8	(light*:ti,ab NEAR/3 (therap*:ti,ab OR intens*:ti,ab OR pulse*:ti,ab))
9	radiofrequency*:ti,ab
10	laight*:ti,ab
11	(multimodal*:ti,ab OR (combined:ti,ab NEAR/3 modalit*:ti,ab) OR ambulator*:ti,ab OR innovative*:ti,ab OR non-invasive*:ti,ab OR noninvasive*:ti,ab) NEAR/3 (therap*:ti,ab OR treatment*:ti,ab OR care*:ti,ab)
12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	#3 AND #12
14	#13 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
15	#14 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) in Trials
16	#3 in Cochrane Reviews

4. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Hidradenitis Suppurativa"[mh]
2	(hidradenitis AND suppurativ*)[Title] OR (hidradenitis AND suppurativ*)[abs]
3	#2 OR #1

A7.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
(hidradenitis suppurativa) [Condition/disease] AND (light OR pulsed light OR radiofrequency OR non-invasive OR noninvasive OR multimodal) [Other terms]

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

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

Suchstrategie
(hidradenitis suppurativa OR acne inversa) AND (light OR pulsed light OR radiofrequency OR non-invasive OR noninvasive OR multimodal)

A8 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen des externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständiger

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Traupe, Heiko	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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