



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**Formular zur Übermittlung von Informationen über den Stand der  
wissenschaftlichen Erkenntnisse**

**für die Bewertung einer  
neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode  
mit Medizinprodukten hoher Risikoklasse  
nach § 137h des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Bezeichnung der Methode:

Behandlung von erkranktem Gewebe und Neubildungen mittels ultraschallgesteuertem  
Hoch-intensivem fokussierten Ultraschall (high-intensity focused ultrasound, HIFU)

Stand: 15.11.2016

**Inhaltsverzeichnis**

Abschnitt	Allgemeine Hinweise .....	3
Abschnitt I	Administrative Informationen.....	8
Abschnitt II 137h SGB V	Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 11	
Abschnitt III A bekannt)	Weitere medizinerproduktbezogene Angaben (sofern dem Krankenhaus 31	
Abschnitt IV	Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse .....	35
Abschnitt V	Eckpunkte einer Erprobungsstudie (optional auszufüllen) .....	57
Abschnitt VI	Literaturverzeichnis .....	60
Abschnitt VII	Unterschrift.....	64

## **Abschnitt      Allgemeine Hinweise**

Dieses Formular dient Ihnen zur Übermittlung der Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode gemäß § 137h Absatz 1 Satz 1 SGB V an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Die Pflicht zur Übermittlung dieser Informationen trifft Krankenhäuser, die eine erstmalige Anfrage zu einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode gestellt haben, deren technische Anwendung maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts hoher Risikoklasse im Sinne von § 137h SGB V beruht. Als „erstmalige Anfrage“ gilt hier eine Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes, die bis zum 31.12.2015 noch nicht beim Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) gestellt wurde und die eine neue Untersuchungs- oder Behandlungsmethode betrifft, die noch nicht nach § 137h SGB V geprüft wurde oder wird.

Die vollständigen Angaben im Formular und die beizulegenden Unterlagen ermöglichen dem G-BA,

- a) zu überprüfen, ob die gegenständliche Methode dem Bewertungsverfahren unterfällt und
- b) - falls die Methode dem Verfahren unterfällt - die Bewertung nach § 137h SGB V durchzuführen.

Bitte beachten Sie, dass eine Übermittlung dieser Informationen gemäß 2. Kapitel § 33 Absatz 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) nur mit eben diesem Formular zulässig ist.

### **Die Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V**

Ungeachtet der vorgenannten weiter reichenden Pflicht zur Übermittlung von Informationen erfolgt eine inhaltliche Bewertung nach § 137h SGB V durch den G-BA nur dann, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- Das Krankenhaus, welches die Informationen mit diesem Formular an den G-BA übermittelt, hat zugleich zu der gegenständlichen Methode eine Anfrage gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage) gestellt.
- Die NUB-Anfrage ist die erstmalige Anfrage eines Krankenhauses zu der Methode.
- Die technische Anwendung der angefragten Methode beruht maßgeblich auf dem Einsatz eines Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse im Sinne von § 137h SGB V.
- Die Übermittlung der Informationen durch das Krankenhaus erfolgt im sogenannten Benehmen mit den Herstellern der Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse, die in dem Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen sollen.
- Die angefragte Methode weist ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf.

Die Kriterien „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ sind im 2. Kapitel §§ 30 und 31 VerfO konkretisiert. Sie werden vom G-BA auf Grundlage der Angaben überprüft, die vom Krankenhaus im Formular in Abschnitt II Nummer 3 und 4 gemacht werden.

Bitte berücksichtigen Sie in jedem Fall, dass es für die Erfüllung des Kriteriums „erstmalige NUB-Anfrage“ nicht darauf ankommt, ob ausschließlich Ihr Krankenhaus erstmalig eine Anfrage zu der Methode stellt, sondern grundsätzlich darauf, ob bislang insgesamt keine Anfrage zu der Methode an das InEK gerichtet wurde. Konkretisierungen dazu, wann genau eine NUB-Anfrage als erstmalig gilt, können Sie dem 2. Kapitel §§ 32 Absatz 1 und 34 Absatz 6 VerfO entnehmen.

Der G-BA kann bereits im Vorfeld des Bewertungsverfahrens nach § 137h SGB V prüfen und feststellen, ob eine Methode dem Verfahren unterfällt. Hierfür werden insbesondere die Voraussetzungen „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“ und „neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept“ überprüft. Sie sollten vor diesem Hintergrund die Möglichkeit in

Betracht ziehen, dass eine solche Feststellung (in Form eines Beschlusses) auch auf entsprechende Bitte eines Medizinprodukteherstellers oder Krankenhauses im Rahmen des Beratungsangebots nach § 137h Absatz 6 SGB V erfolgen kann (vgl. 2. Kapitel § 38 Absatz 2 VerfO). Falls für die gegenständliche Methode eine solche Feststellung bereits vom G-BA getroffen wurde (vgl. hierzu die Bekanntmachungen auf den Internetseiten: [www.g-ba.de/137h](http://www.g-ba.de/137h)) – sei es auf Ihre Anfrage oder die eines anderen Krankenhauses oder Medizinprodukteherstellers hin –, dann verweisen Sie darauf bitte in Abschnitt I Nummer 5 des Formulars. Dies verringert Ihren Aufwand für die Angaben zur Prüfung der Voraussetzungen in Abschnitt II. Hat der G-BA bereits festgestellt, dass die Methode dem Verfahren nicht unterfällt, ist auch keine Informationsübermittlung erforderlich.

Es ist ebenfalls möglich, dass Krankenhäuser Dritte zur Informationsübermittlung bevollmächtigen. In diesem Fall ist die entsprechende Vollmacht dem Formular beizulegen.

### Ausfüllhinweise zum Formular

Das Formular der Anlage V gliedert sich in folgende Abschnitte:

- I Administrative Informationen
- II Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V
- III A Weitere medizinproduktbezogene Angaben (sofern dem Krankenhaus bekannt)
- III B Weitere medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers  
(*optional vom Hersteller auszufüllen, Erläuterungen dazu siehe unten*)
- IV Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse
- V Eckpunkte einer Erprobungsstudie  
(*optional auszufüllen*)
- VI Literaturverzeichnis
- VII Unterschrift

Das Formular wird auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) in Form einer Dokumentvorlage bereitgestellt. Verwenden Sie bitte unbedingt diese Vorlage für Ihre Übermittlung. An den Texten der Vorlage selbst dürfen – soweit es sich nicht um bloße Erläuterungen/Beispiele in Platzhalterfeldern handelt – keine Änderungen vorgenommen werden. Bitte denken Sie auch daran, dass die Dokumente in deutscher Sprache abgefasst sein müssen.

Folgende Elemente sind in den Dokumentvorlagen enthalten:

- Erläuterungen zum jeweiligen Abschnitt und den notwendigen Angaben (kursiv);
- Platzhalter für Informationen, die von Ihnen anzugeben sind (Pflichtfelder, d. h. grau hinterlegte Felder [auch Ankreuzfelder], in den Tabellen und Abbildungen der einzelnen Abschnitte);
- Platzhalter für Informationen, die sie optional angeben können (blau hinterlegte Felder);
- Erläuterungen/Textbeispiele in Platzhalterfeldern, die beim Ausfüllen zu überschreiben sind.

Bei den grau hinterlegten Feldern handelt es sich um **Pflichtfelder**. Sofern ein sinnvoller Eintrag in ein Pflichtfeld nicht möglich ist, tragen Sie dort bitte eine kurze Begründung ein. Die blau hinterlegten Felder sind für **optionale Eingaben** vorgesehen. Wenn Sie dort keine Angaben machen möchten, können Sie das Feld einfach leer lassen.

Vergessen Sie bei Ihren Angaben nicht, dass Abkürzungen und nicht standardsprachliche oder medizinische Begriffe bei der erstmaligen Verwendung einzuführen sind.

Die Angaben im Formular sollen mit Quellen belegt werden. Die Quellen führen Sie bitte im Literaturverzeichnis unter Abschnitt VI auf. Tragen Sie unbedingt Sorge dafür, dass der jeweilige Quellenverweis in den vorherigen Abschnitten des Formulars der zugehörigen

Quelle im Literaturverzeichnis in Abschnitt VI eindeutig zugeordnet werden kann. Hierfür können Sie beispielsweise wie folgt vorgehen:

- Verweisen Sie hinter der jeweiligen Angabe im Formular in Klammern auf die zugehörige Quelle, und zwar immer unter Nennung des Erstautors bzw. der Institution sowie der Jahreszahl der Veröffentlichung – z. B. (Mustermann 2014) oder (IQWiG 2015). Geben Sie diese kurze Zitierbezeichnung auch im Literaturverzeichnis bei der entsprechenden vollständigen Quelle an.
- Ergänzen Sie bei mehreren Veröffentlichungen eines Autors bzw. einer Institution aus dem gleichen Jahr die Verweise zur eindeutigen Unterscheidung um einen Buchstaben – z. B. (Mustermann 2013a) und (Mustermann 2013b).

Übermitteln Sie sämtliche im Formular zitierten Quellen als Volltexte (z. B. als PDF-Dateien). Die übermittelten Volltexte werden nicht veröffentlicht, sondern allein für den internen Gebrauch verwendet. Bitte seien Sie sich bewusst, dass eine Berücksichtigung der durch die entsprechende Quelle zu belegenden Angaben durch den G-BA nur gewährleistet werden kann, wenn die Volltexte zuzuordnen sind und diese dem G-BA zu Beginn der Bewertung nach § 137h SGB V vorliegen.

Der Abschnitt III B („weitere medizinproduktbezogene Angaben des Herstellers“) ist auf der Internetseite des G-BA als **separates Dokument** verfügbar. Die **betroffenen Medizinproduktehersteller** sind aufgefordert, in diesem Dokument optional weitere für den G-BA relevante Angaben und Informationen zu den Medizinprodukten mit hoher Risikoklasse darzulegen, die in Ihrem Krankenhaus bei der angefragten Methode zur Anwendung kommen. Sofern Ihrem Krankenhaus vom Hersteller der ausgefüllte und unterzeichnete Abschnitt III B zusammen mit den zugehörigen Anlagen zur Verfügung gestellt wurde, leiten Sie dies bitte unverändert im Zuge der Informationsübermittlung an den G-BA weiter.

### Wie wird mit vertraulichen und hoch vertraulichen Unterlagen umgegangen?

Nehmen Sie bitte keine vertraulichen Informationen in das Formular auf, da es in seinen wesentlichen Inhalten durch den G-BA veröffentlicht wird.

Alle weiteren Unterlagen, die dem G-BA im Rahmen dieser Informationsübermittlung zugehen, unterliegen dem Verwaltungsgeheimnis. Das heißt, sie werden grundsätzlich vertraulich behandelt (§ 27 der Geschäftsordnung des G-BA [GO]). Einem gegenüber dem allgemeinen Grundsatz der Vertraulichkeit verstärkten Schutz derselben unterliegen sogenannte „hoch vertrauliche Informationen“, also solche, die von Ihnen oder dem betroffenen Medizinproduktehersteller gesondert als Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse gekennzeichnet wurden.

Der Umgang mit hoch vertraulichen Informationen ist in der Vertraulichkeitsschutzordnung des G-BA (Anlage II der GO) geregelt. Insbesondere dürfen gemäß § 2 Satz 2 der Vertraulichkeitsschutzordnung hoch vertrauliche Informationen unter besonderen Sicherungsvorkehrungen nur Personen bekannt gegeben oder zugänglich gemacht werden, die hierzu berechtigt sind und die diese aufgrund ihrer Zuständigkeit und Aufgabe kennen müssen.

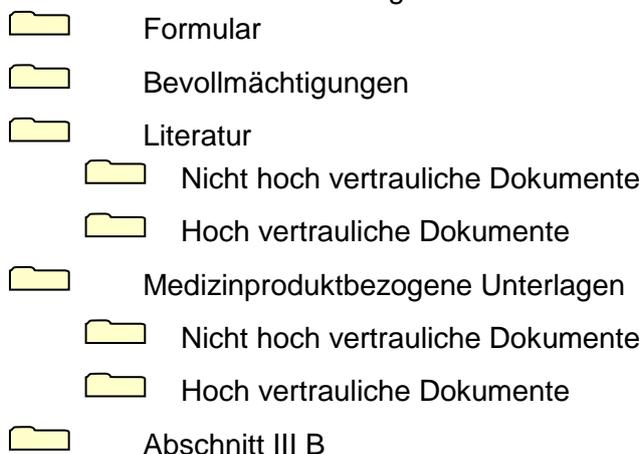
Um die Kennzeichnung und Einordnung von hoch vertraulichen Informationen sicherzustellen, legen Sie die entsprechenden Unterlagen unbedingt in einem gesondert gekennzeichneten Unterordner auf der DVD ab (siehe dazu Ordnerstruktur unten). Zusätzlich ist es erforderlich, dass Sie die Dokumente auch im Dateinamen durch den Zusatz „BuG“ und auf dem Deckblatt des Dokuments selbst durch den Zusatz „Dokument enthält Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse“ kennzeichnen. Behalten Sie bei Ihren Angaben stets im Blick, dass entsprechend gekennzeichnete Informationen aufgrund der Anforderungen an die Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Entscheidungen des G-BA ebenso wie unveröffentlichte Studien möglicherweise nicht in die Nutzenbewertung nach § 137h Absatz 1 Satz 4 SGB V einbezogen werden können (Näheres dazu finden Sie im 2. Kapitel § 19 VerFO).

## Zusammenstellung und Einreichung der Unterlagen

Sie können die Unterlagen – mit Ausnahme des Abschnitts zur Unterschrift – ausschließlich in elektronischer Form einreichen. Als Datenträger ist hierzu eine Digital Versatile Disc (DVD) zu verwenden, die nicht kopiergeschützt sein darf. Für alle einzureichenden Dokumente gilt, dass diese nicht geschützt sein dürfen, d. h., sie müssen ohne Kennworteingabe lesbar, speicherbar und druckbar sein. Zu den einzureichenden Unterlagen zählen:

- ausgefüllte Fassung dieses Formulars
- etwaige Vollmachten gemäß Abschnitt I,
- medizinerbezogene Unterlagen gemäß Abschnitt III A,
- sämtliche Dokumente zu den Quellen des Literaturverzeichnisses aus Abschnitt VI
- Abschnitt III B und zugehörige Anlagen (sofern vom Hersteller zur Verfügung gestellt).

Stellen Sie bei der Benennung der Dokumente auf der DVD sicher, dass eine eindeutige Zuordnung zu den im Formular genannten Quellen gewährleistet ist. Eine mögliche Ordnerstruktur könnte wie folgt aussehen:



Für die Unterschrift drucken Sie das auf der DVD abgelegte Formular aus, dann übermitteln Sie den unterschriebenen Ausdruck gemeinsam mit der DVD. Alternativ können Sie die Unterschrift im Formular in elektronischer Form auf der DVD unter Verwendung einer qualifizierten elektronischen Signatur nach dem Gesetz über Rahmenbedingungen für elektronische Signaturen (Signaturgesetz – SigG) in der jeweils gültigen Fassung übermitteln.

## Formale Prüfung und Veröffentlichung des Formulars

Nachdem der G-BA das Formular mit den zugehörigen Unterlagen erhalten hat, werden die übermittelten Informationen zunächst auf formale Vollständigkeit überprüft. Zur Feststellung der formalen Vollständigkeit müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:

- Bestätigung der Herstellung des Benehmens mit dem Medizinproduktehersteller in Abschnitt I Nummer 3 unter Nennung des Herstellers und des Produkts,
- Bestätigung in Abschnitt I Nummer 4.2, dass eine entsprechende NUB-Anfrage gestellt wurde,
- Angaben zu der Methode in Abschnitt I Nummer 4.2a) und Abschnitt II Nummer 2.3,
- Unterschrift einer für das Krankenhaus vertretungsberechtigten Person oder einer von ihr bevollmächtigten Person in Abschnitt VII.

Fehlt es an einer dieser Voraussetzungen, gelten die übermittelten Informationen als nicht eingegangen – und Sie werden hierüber informiert.

Bei Erfüllung der formalen Voraussetzungen wird der Eingang der übermittelten Informationen unter Nennung der angefragten Methode und des Medizinprodukts, das bei der Methode in Ihrem Krankenhaus zur Anwendung kommen soll, auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de/137h](http://www.g-ba.de/137h)) bestätigt.

Innerhalb von zwei Wochen nach Zugang wird das Formular im Rahmen des Verfahrens zur Einholung weiterer Informationen gemäß § 137h Absatz 1 Satz 3 SGB V auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht. Daher sind die im Formular eingearbeiteten Angaben so zu machen, dass sie keine Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse umfassen.

Von einer Veröffentlichung ausgenommen sind die Angaben zu Ihrem Krankenhaus in Abschnitt I, sofern Sie der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zustimmen, sowie die übermittelten Anlagen.

**Abschnitt I Administrative Informationen**

<b>1</b>	<b>Krankenhaus</b>
1.1	Name
Universitätsklinikum Frankfurt	
1.2	Anschrift
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main	
<b>ggf. Bevollmächtigter (natürliche Person / Unternehmen)*</b>	
1.3	Name
Dr. Weiser Brenda-Christina	
1.4	Anschrift
Medizincontrolling, Haus 3, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main	
1.5	Veröffentlichung der krankenhausbezogenen Angaben
<input checked="" type="checkbox"/>	Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben zu.
<input type="checkbox"/>	Das Krankenhaus stimmt der Veröffentlichung der unter Nummer 1 gemachten Angaben <u>nicht</u> zu.

\* Vollmacht des Krankenhauses erforderlich

<b>3</b>	<b>Benehmen</b>
<i>Sofern die Übermittlung der Informationen im Benehmen mit mehreren Herstellern erfolgt, vervielfältigen Sie die Zeilen unter Nummer 3.2 und geben Sie Namen, Kontaktdaten und Medizinprodukte aller Hersteller an.</i>	
3.1	Bestätigung des Benehmens
<input checked="" type="checkbox"/>	Die Übermittlung der Informationen erfolgt im Benehmen mit den Herstellern der Medizinprodukte mit hoher Risikoklasse, auf denen die technische Anwendung der in Abschnitt II Nummer 2 beschriebenen Methode maßgeblich beruht und die im unter Nummer 1 genannten Krankenhaus bei der Methode zur Anwendung kommen sollen. Das unter Nummer 1 genannte Krankenhaus bestätigt mit seiner Unterschrift in Abschnitt VII, dass das Benehmen von ihm hergestellt wurde.
3.2	Angabe des Herstellers und des Medizinprodukts
a) Hersteller <sup>1</sup>	b) Produkt <sup>1</sup>
Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd.	Model JC Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System

<b>4</b>	<b>Anfrage nach § 6 Absatz 2 Satz 3 des Krankenhausentgeltgesetzes (NUB-Anfrage)</b>
4.1	Bestätigung der NUB-Anfrage <input checked="" type="checkbox"/> Das unter Nummer 1 genannte Krankenhaus hat am 28.10.2016 eine NUB-Anfrage zu der in Abschnitt II Nummer 2 beschriebenen Methode gestellt.
4.2	Angaben aus der NUB-Anfrage <i>Übertragen Sie nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben. Tragen Sie weitere Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage in den entsprechenden Feldern in Abschnitt II ein.</i>
a)	Angefragte Untersuchungs- und Behandlungsmethode* Behandlung von erkranktem Gewebe und Neubildungen mittels ultraschallgesteuertem Hoch-intensivem fokussierten Ultraschall (high-intensity focused ultrasound, HIFU)
b)	Alternative Bezeichnung(en) der Methode Ultraschallgesteuerte HIFU, USg HIFU, Extracorporale ultraschallgesteuerte HIFU Therapie

\* Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

<b>5</b>	<b>Beschluss nach § 137h Absatz 6 SGB V</b> <i>Geben Sie nachstehend an, ob nach Ihrem Kenntnisstand (z. B. nach Durchsicht des entsprechenden Bereichs der Internetseiten des G-BA oder aufgrund Ihrer Beteiligung als Beratungsinteressent oder Stellungnehmer) der G-BA zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, im Rahmen einer Beratung gemäß § 137h Absatz 6 SGB V einen entsprechenden Beschluss gefasst hat. Falls Sie Kenntnis von einem solchen Beschluss haben, geben Sie Beschlusstitel und – datum an.</i>
	Zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, hat der G-BA im Rahmen einer Beratung von Krankenhäusern und Herstellern von Medizinprodukten gemäß § 137h Absatz 6 SGB V einen entsprechenden Beschluss gefasst. <input type="checkbox"/> Trifft zu. * <input checked="" type="checkbox"/> Trifft nicht zu. Falls zutreffend:
	Beschlusstitel Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.
	Beschlussdatum Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

\* Falls der G-BA zu der Frage, ob die angefragte Methode dem Bewertungsverfahren nach § 137h SGB V unterfällt, einen Beschluss gemäß § 137h Absatz 6 SGB V gefasst hat,

sind in Abschnitt II keine Angaben in den Textfeldern unter Nummer 3.2 b), 3.2 c), 4.2 a), 4.2 b), 4.3 a) und 4.3 b) notwendig.

## Abschnitt II      Angaben zur Methode und den Voraussetzungen einer Bewertung nach § 137h SGB V

### 1      Allgemeine Informationen zum medizinischen Hintergrund

*Fassen Sie hier die Informationen zum medizinischen Hintergrund der angefragten Methode prägnant zusammen. Ersatzweise können die Angaben unter Nummer 1.1 bis 1.3 auch durch einen Verweis auf aussagekräftige Quellen wie beispielsweise Übersichtsarbeiten oder Leitlinien erfolgen. Wie bei allen Quellen wären dann auch hier die entsprechenden Volltexte beizufügen.*

#### 1.1      Angaben zur Krankheit allgemein (insbesondere Angaben zu Ätiologie, Symptomatik, Spontanverlauf und Klassifikation[en])

##### **Endometriose (Adenomyose):**

Die Endometriose ist eine der häufigsten gynäkologischen Erkrankungen, die ganz überwiegend in der Geschlechtsreife auftritt und als östrogenabhängig gilt. Adolescentinnen waren in einer Studie in der Altersgruppe von 10 bis 15 Jahren mit 0,05 % und von 15 bis 20 Jahren mit 1,93 % aller an Endometriose erkrankten Frauen vertreten. Betroffene in der Postmenopause machten 2,55 % aus (Haas et al. 2012). Die Endometriose verursacht eine bemerkenswerte Morbidität (ACOG 2000, Giudice u. Kao 2004, Shaw 1993).

Verschiedene Theorien zur Ätiologie und Pathogenese der Endometriose wurden in der Literatur vorgestellt: Implantationstheorie (Sampson 1927a, Sampson 1927b), Zölon-Metaplasie-Theorie (Meyer 1919), Archimetra- bzw. „Gewebe-Verletzungs-und-Reparatur-Konzept“ (Leyendecker et al. 1998, Leyendecker et al. 2009).

Die Kardinalsymptome der Endometriose sind Schmerz und Sterilität. Als Adenomyose bezeichnet man den Endometriosebefall des Myometriums. Im Vordergrund stehen schmerzhafte, starke und azyklische Blutungen sowie Sterilität (Garcia u. Isaacson 2011). Auf dem Boden einer Endometriose kann sich in sehr seltenen Fällen ein Malignom – meistens ein Ovarialkarzinom – entwickeln. Daneben findet sich in der Literatur eine Assoziation mit dem Auftreten anderer nicht-gynäkologischer Malignome. Die klinische Bedeutung dieser Beobachtung ist nicht klar.

Die klassische Einteilung in Endometriosis genitalis externa und interna sowie extragenitalis (Albrecht 1955) hat sich im klinischen Alltag durchaus bewährt; sie berücksichtigt das Konzept einer einheitlichen Erkrankung.

##### **Uterusmyome:**

Uterusmyome finden sich bei 35-50% aller Frauen. Dies bedeutet, sie sind die häufigsten weiblichen Unterleibstumoren. Myome sind der Grund für ein Drittel aller gynäkologischen Krankenhausaufenthalte und verantwortlich für jede 3. Hysterektomie. Die genauen Umstände, die zur Entstehung und zum Wachstum von Myomen beitragen, sind nicht alle bekannt. Allerdings wirken folgende Faktoren begünstigend: familiäre Vorbelastung, ethnische Zugehörigkeit (häufigeres Auftreten bei Afrikanerinnen im Gegensatz zu Europäerinnen bzw. Asiatinnen), Adipositas und Kinderlosigkeit.

Oft wird diese Art von Tumoren rein zufällig bei Routineuntersuchungen des Unterleibs entdeckt, weil sie nicht selten asymptomatisch bleiben. Bei symptomatischen Patientinnen sind die folgenden Beschwerden am häufigsten: Störungen der Monatsblutung (es kann sich dabei um verlängerte oder verstärkte Blutungen handeln) sowie unerfüllter Kinderwunsch, Schmerzen (Rückenschmerzen, Menstruationsschmerzen oder

Schmerzen, die während des Geschlechtsverkehrs auftreten), Druckgefühle im Rücken oder Unterleib, Harndrang oder Obstipation, die jeweils Druck auf Blase und Darm ausüben und die beschriebenen Symptome verursachen.

Spontanverlauf der Uterusmyome: asymptomatische Myome brauchen keine besonderen Maßnahmen, können aber wachsen und später symptomatisch werden. Eine Entartung der Myome ist in der medizinischen Literatur umstritten, wurde aber mit <1% beschrieben. Eine Verbesserung der Symptomatik kann bei vielen Frauen nach der Menopause beobachtet werden.

Je nach Lokalisation werden die Myome in submuköse Myome, intramurale Myome und subseröse Myome unterteilt.

### **Bösartige Neubildung der Leber**

- Weltweit erkrankten im Jahre 2008 schätzungsweise 523.000 - 635.000 Menschen an einem HCC (Jemal et al. 2011). Damit ist das HCC global die fünfthäufigste Tumorerkrankung. Die meisten bösartigen hepatischen Läsionen sind sekundär.
- Risikofaktoren zur Entwicklung von Leberkrebs sind Leberzirrhose, Infektion mit Hepatitis B oder C Viren, erhöhter Alkoholkonsum, Steatosis Hepatis, Autoimmune Hepatitis und andere Erkrankungen wie z.B. Hämochromatose. Sekundäre Lebertumoren kommen meistens von den Karzinomen des Verdauungstraktes - am häufigsten vom kolorektalen Karzinom. Andere bösartige Tumoren des Körpers wie z.B. Hautkrebs und Mammakarzinom können auch in der Leber metastasieren.
- Die Kardinalsymptome der Lebertumoren sind allgemeine Krebs Symptome wie z.B. Appetitlosigkeit, schnelle Gewichtsabnahme, Schmerzen und Abgeschlagenheit. Weitere leberspezifische Symptome wie z.B. Ikterus, Schmerzen in der rechten Schulter, können bei fortgeschrittenen Tumoren oder auch bei Tumoren der Gallenwege entstehen.
- Lebertumoren können in primäre und sekundäre Lebertumoren unterteilt werden.

### **Bösartige Neubildung des Pankreas**

- Bösartige Pankreastumoren sind der zwölfhäufigste Krebs weltweit mit 338000 neuen Patienten im Jahr 2012. Im Frühstadium ist die Erkrankung ohne Symptome. Aus diesem Grund sind die Patienten bereits in einem fortgeschrittenem Stadium bei erster Entdeckung des Tumors und somit ist die Prognose meistens schlecht (Ferlay J et al. 2014).
- Risikofaktoren zur Entwicklung von Pankreastumoren sind Rauchen, starkes Übergewicht (Adipositas) sowie die folgenden Krankheiten: dauerhafte Entzündung der Bauchspeicheldrüse (chronische Pankreatitis), Typ-2-Diabetes, erblicher Brust- oder Eierstockkrebs (gilt auch für Angehörige von Betroffenen), Peutz-Jeghers-Syndrom, FAMMM-Syndrom und FAP (gilt auch für Angehörige von Betroffenen) (Geißler et al. 2013).
- Die Kardinalsymptome des Pankreaskarzinoms sind allgemeine Krebs Symptome wie z.B. Appetitlosigkeit, schnelle Gewichtsabnahme, Schmerzen mit Strahlung im Rücken und Abgeschlagenheit. Weitere Symptome wie z.B. Ikterus (schmerzlos) sind auch relativ häufig.
- Pankreastumoren können in duktale, endokrine und exokrine Tumoren unterteilt werden.

### **Bösartige Neubildung der Knochen**

- Bösartige Knochtumoren sind entweder primär oder sekundär. Sekundäre

Knochentumoren sind viel häufiger als primäre Tumoren. Lungenkrebs, Brustkrebs und viele andere Krebserkrankungen metastasieren häufig in den Knochen.

- Es existieren keine besonderen Risikofaktoren zur Entwicklung von primären Knochentumoren.
- Die Kardinalsymptome der Knochentumoren sind starke Schmerzen und pathologische Frakturen.
- Knochentumoren sind entweder primär oder sekundär.

1.2      Angabe der Prävalenz der Erkrankung pro 10.000 Personen der bundesdeutschen Bevölkerung

**Endometriose (Adenomyose):**

Verlässliche Angaben zur Häufigkeit fehlen, und die in der Literatur mitgeteilten Prävalenzraten schwanken stark. Man schätzt, dass in Deutschland jährlich ca. 40.000 Neuerkrankungen auftreten. Etwa 20.000 Frauen werden in Deutschland jedes Jahr wegen Endometriose zur Krankenhausbehandlung eingewiesen (Haas et al. 2012). Die volkswirtschaftliche Bedeutung durch medizinischen Aufwand und Arbeitsausfall ist beachtlich. Trotzdem ist die Erkrankung in der klinischen und basiswissenschaftlichen Forschung unterrepräsentiert (Schweppe 2003). Die Inzidenzen des Befalls von Uterus (Adenomyose) und Tube sind nicht genau bekannt.

**Uterusmyome**

Im Jahr 2002 (<http://www.gbe-bund.de/>) betrug die Anzahl der stationären Fälle mit der Hauptdiagnose „Uterusleiomyom“ in Deutschland absolut insgesamt 95.473, wobei in 83,3% der Fälle eine Operation erfolgte. Bezogen auf 100.000 Einwohnerinnen sind dies 226 erkrankte Frauen, wobei in 189 Fällen auch operiert wurde. Die durchschnittliche Verweildauer im Krankenhaus betrug 8,4 Tage, mit Operation 8,6 Tage [1].

**Bösartige Neubildung der Leber**

- Die altersstandardisierte Inzidenz des HCC in Deutschland liegt derzeit bei 9,2-10,7/100.000 Einwohnern für Männer und bei 1,6-3,6/100.000 Einwohnern für Frauen (Ferlay et al. 2010).
- Etwa jede achte Krebserkrankung von Frauen und Männern in Deutschland betrifft den Darm. Im Jahr 2012 erkrankten etwa 33.740 Männer und 28.500 Frauen an Darmkrebs. Im Laufe ihres Lebens erkranken einer von 14 Männern und eine von 18 Frauen an Darmkrebs, aber nur einer von 32 Männern und eine von 39 Frauen versterben daran (KREBSREGISTERDATEN 2015). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose haben 15–25% der Patienten bereits hepatische Metastasen (synchrone Lebermetastasen), bei ca. 15% entwickeln sich Lebermetastasen metachron, das heißt im Abstand von sechs Monaten oder später nach Erstdiagnose des Tumors (Soll et al. 2013).

**Bösartige Neubildung des Pankreas**

Im Jahr 2010 wurde nach Angaben des Robert Koch-Instituts bei 16.000 Menschen Bauchspeicheldrüsenkrebs festgestellt. Männer waren ebenso oft betroffen wie Frauen. Männer erkrankten im Durchschnitt mit 71 Jahren, Frauen mit 75. Im frühen Stadium verursacht der Krebs kaum Beschwerden, sodass er meist sehr spät entdeckt wird. Der Krankheitsverlauf war in den meisten Fällen ungünstig: Fünf Jahre nach der Diagnose

waren 8 von 100 Erkrankten noch am Leben (Geißler et al. 2013).

### **Bösartige Neubildung der Knochen**

Generell ist primärer Knochenkrebs selten. In Deutschland erkranken jährlich etwa 700 Patienten neu, das männliche Geschlecht ist etwas häufiger betroffen. Das Osteosarkom ist bei zwei bis drei Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner pro Jahr mit 40% unter den Knochentumoren am häufigsten, gefolgt von den Chondrosarkomen mit etwa 20%. Ewing-Sarkome sind mit 0,6 Neuerkrankungen pro 1 Million Einwohner pro Jahr sehr selten (Husmann et al. 2010).

1.3 Benennung und Kurzbeschreibung der derzeit zur Therapie bzw. Diagnostik zur Verfügung stehenden Optionen, wie die Patientinnen und Patienten bislang im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung versorgt werden

*Bitte beachten Sie, dass eine ausführliche Darstellung der etablierten therapeutischen oder diagnostischen Verfahren im Hinblick auf die konkret angefragte Methode unter Nummer 4.2a) erfolgt.*

### **Endometriose (Adenomyose):**

Die Diagnose einer Adenomyose erfolgt zunächst klinisch durch vaginale Sonographie und/oder MRT; einen Beweis liefert meist erst der histologische Befund am Hysterektomiepräparat. In der täglichen Praxis kommt der transvaginalen Sonographie die größte Bedeutung zu mit einer Sensitivität von ca. 65-70% und einer Spezifität von 95-98% (Hudelist u. Keckstein 2009, Meredith et al. 2009).

Weiterhin ist die MRT mit hoher Sensitivität und Spezifität für die Diagnose der Adenomyose geeignet und im Einzelfall sinnvoll (Champaneria et al. 2010, Kishi et al. 2012, Krüger et al. 2013, Pepas et al. 2012).

Als Therapie stehen wieder die medikamentösen Behandlungen, die Hysterktomie und die minimal bzw. nicht invasiven Therapieoptionen, nämlich die Embolisation und HIFU, zur Verfügung.

### **Uterusmyome**

Laut <http://www.gbe-bund.de/> ist die Häufigkeit von stationären Behandlungen in den Altersgruppen sehr unterschiedlich. Die Erkrankungshäufigkeit ist in der Altersgruppe von 35 bis 54 Jahre am höchsten: 562 Fälle in der Altersgruppe von 35 bis 44 Jahre bzw. 699 Fälle in der Altersgruppe von 45 bis 54 Jahre (jeweils pro 100.000 Einwohnerinnen). Danach - d.h. nach den Wechseljahren - sinkt sie deutlich ab. Es ist zu erwarten, dass sich die Zahlen zur stationären Versorgung durch eine Zunahme der ambulanten Operationen und insbesondere der LASH (laparoskopisch suprazervikale Hysterektomie) deutlich verändern werden [1].

Die Diagnose wird für gewöhnlich während einer gynäkologischen Routineuntersuchung gestellt. Durch die Ultraschalluntersuchung kann dann eine Aussage über Anzahl, Größe und Lage der Myome gemacht werden. Die Kernspintomographie (MRT) wird gegenwärtig für das genaueste bildgebende Verfahren zum Aufspüren und Lokalisieren von Myomen gehalten.

Zur Therapie stehen viele Therapieoptionen zur Verfügung, darunter: die medikamentöse Therapie, die chirurgische Therapie, d.h. die sogenannte Myomektomie (die operative Entfernung eines oder mehrerer Myome). Die Durchführung der Myomektomie ist mit Hilfe einer Laparotomie möglich oder mit weniger invasiven Methoden wie einer Laparoskopie oder einer Hysteroskopie und der darauffolgenden Hysterktomie (die operative Entfernung des kompletten Uterus; diese erfolgt entweder chirurgisch durch einen transvaginalen oder transabdominellen Zugang oder laparoskopisch). Eine weitere Therapieoption stellt das minimal invasive radiologische Verfahren Myomembolisation dar.

**Bösartige Neubildung der Leber**

Die Diagnose eines Lebertumors erfolgt zunächst klinisch, durch Sonographie und/oder CT und MRT; die Verifikation erfolgt meist erst über den histologischen Befund am Hysterektomiepräparat.

Als Therapie stehen viele Behandlungen zur Verfügung, darunter die chirurgische Therapieoption, Chemotherapie, Bestrahlung und die interventionellen Therapieoptionen.

**Bösartige Neubildung des Pankreas**

Die Diagnose eines Pankreaskarzinoms erfolgt zunächst klinisch, durch Sonographie und/oder CT und MRT.

Als Therapie stehen wenige Behandlungen zur Verfügung, darunter die chirurgische Therapieoption, Chemotherapie und die Bestrahlung.

**Bösartige Neubildung der Knochen**

Die Diagnose eines Knochentumors erfolgt zunächst klinisch, durch CT, Knochenszintigramm und MRT.

Als Therapie stehen wenige Behandlungen zur Verfügung, darunter die chirurgische Therapieoption, Chemotherapie und die Bestrahlung.

**2 Angaben zur angefragten Methode**

*Beschreiben Sie hier möglichst konkret die Methode, die Gegenstand Ihrer in Abschnitt I Nummer 4 genannten NUB-Anfrage ist. Erläutern Sie dazu den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz der angefragten Methode. Bitte beachten Sie: eine Methode im Sinne des § 137h SGB V wird durch zwei Komponenten definiert:*

- a) das Wirkprinzip und
- b) das Anwendungsgebiet

**2.1 Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage zur Beschreibung der Methode**

*Übertragen Sie zunächst nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben. Wenn Sie dort eines der im Folgenden abgefragten Felder freigelassen haben, tragen Sie bitte in dem entsprechenden Feld dieses Formulars „keine Angabe in NUB-Anfrage“ ein.*

**a) Beschreibung der neuen Methode**

Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall (high-intensity focused ultrasound = HIFU) ist ein neues Verfahren mit dem eine gezielte, nicht-invasive Behandlung von außerhalb des Körpers durch die intakte Haut möglich ist.

Grundvoraussetzung des hoch-fokussierten Ultraschalls ist eine genaue Zielführung, die entweder mittels Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) oder mittels Sonographie erfolgen kann. Die Zielführung besteht dabei nicht nur in der initialen Lokalisation des zu therapierenden Bezirks, sondern auch in der Kompensation von Atemexkursionen und Bewegungen während des Eingriffs. MRT-gesteuerte Geräte sind aufgrund der weitgehend fehlenden real-time Bildgebung bisher nicht für den Einsatz im Bereich der parenchymatösen Oberbauchorgane geeignet. Hier ist entsprechend der Hauptvorteil von Ultraschall-gesteuerten Geräten, mit denen eine Echtzeit- ("real-time"-) Bildgebung und -

Fokussierung möglich ist.

Da der hoch-fokussierte Ultraschall prinzipiell den gleichen Gesetzen unterliegt wie der diagnostische Ultraschall, ist mit diesem zudem eine Zielführung zuverlässiger als mittels MRT möglich: kann ein Ziel nicht mit dem diagnostischen Ultraschall dargestellt werden, ist es unwahrscheinlich, dass dieses mit dem hoch-fokussierten Ultraschall erreicht werden kann.

Bei unserem Gerät wird der hoch-energetische Ultraschall sonographisch gesteuert appliziert. Diagnostischer wie therapeutischer Ultraschall erfolgen mittels desselben Transducers. Der zu behandelnde Tumor wird zunächst aufgenommen und ein Bild in zwei Ebenen erzeugt. Anhand dieses Bildes werden die zu behandelnden Bereiche vom Arzt festgelegt. Mit Beginn der Behandlung wird über den parabolförmigen Behandlungsschallkopf hochintensivierter Ultraschall erzeugt. Die Ultraschallwellen werden im Zielgewebe gebündelt, das Gewebe wird durch thermische (Hitze von bis zu 90°) und mechanische Effekte (Kavitation) zerstört und über das körpereigene Immunsystem auf natürlichem Wege abtransportiert. Das umliegende Gewebe wird dabei geschont. Während der Behandlung wird eine Bildgebung mittels Sonographie durchgeführt. Durch Aneinanderreihung dieser Läsionen wird in der Regel eine komplette Tumorbehandlung angestrebt. In ausgewählten Fällen kann aber auch eine Teilbehandlung erfolgen. Diese Behandlungsmethode kann auch für die Behandlung von erkranktem Gewebe wie, z.B. Endometriose angewendet werden.

b) Mit welchem OPS wird die Methode verschlüsselt?

Zurzeit gibt es keinen spezifischen Kode.

c) Anmerkungen zu den Prozeduren

Bis zur Bestimmung eines spezifischen Kodes kann man, je nach Lokalisation folgende unspezifische Kodes verwenden:

5-681.6x

5-521.x

5-501.x3

5-839.x

5-789.x\*

## 2.2 Beschreibung des Wirkprinzips

*Beschreiben Sie aufbauend auf den Angaben in Ihrer NUB-Anfrage hierbei insbesondere die einzelnen Prozessschritte, die im Rahmen der Methode bei der Patientin oder dem Patienten angewendet werden und beschreiben Sie, nach welcher Rationale das durch die Anwendung angestrebte diagnostische oder therapeutische Ziel erreicht werden soll.*

### Wirkungsweise

Wirkungsmechanismen des HIFU sind die Wärmeentwicklung, die Kavitation, die Entstehung von Scherkräften und verschiedene immunologische Mechanismen:

Der HIFU führt zur Wärmeentwicklung im beschallten Organ, wobei im Fokus Temperaturen von über 80°C eine Koagulationsnekrose des Gewebes hervorrufen.

Als Kavitation wird die Bildung kleiner Gasbläschen im Gewebe bezeichnet. Neben der stabilen Kavitation (Oszillation der Bläschen im Schallfeld) spielt auch die sog. inerte Kavitation (Implosion der Mikrobubbles) eine entscheidende Rolle. Dabei können sehr hohe Drücke und Flüssigkeitsstrahlen entstehen, die Zellmembranen zerstören.

Die nicht lineare Ausbreitung der Ultraschallwellen im Gewebe begünstigt zudem die Entstehung von Scherkräften, die ebenfalls Zellmembranen und -organellen zerstören können.

Außerdem sollen verschiedene immunologische Mechanismen zum tumoriziden Effekt beitragen, wobei das Freisetzen von Tumorantigenen bei der Ablation und die nachgeschaltete Stimulation des Immunsystems im Vordergrund stehen. (M. Rauch 2015)

### 2.3 Beschreibung des Anwendungsgebiets\*

*Beschreiben Sie die Patientengruppe, bei der das unter Nummer 2.2 beschriebene Wirkprinzip angewendet werden soll. Benennen Sie die Krankheit sowie gegebenenfalls Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht oder Kontraindikationen. Die Angabe in diesem Feld muss **deckungsgleich** mit der Angabe in dem Feld des InEK-Datenportals „Bei welchen Patienten wird die Methode angewandt (Indikation)?“ Ihrer in Abschnitt I Nummer 4 genannten NUB-Anfrage sein.*

Das Verfahren ist für folgende Krankheitsbilder indiziert:

N80.0 Endometriose des Uterus

D25.- Leiomyom des Uterus

sowie für folgende nicht chirurgisch behandelbare Neubildungen:

C25.- Bösartige Neubildung des Pankreas

C22.- Bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge

C78.7 - Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge

C41.-Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen

C79.5 Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes

\* Diese Angaben werden bereits im Rahmen der Bestätigung des Eingangs der Informationen auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht.

## 3 Maßgebliches Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse

*Sofern Sie in Abschnitt I Nummer 3 mehrere Medizinprodukte angegeben haben, vervielfältigen Sie dieses Feld Nummer 3 und füllen Sie es je Medizinprodukt aus.*

### 3.1 Benennung und Beschreibung des in Abschnitt I Nummer 3 angegebenen Medizinprodukts und seiner Einbindung in die angefragte Methode

*Erläutern Sie hierbei insbesondere den Stellenwert des Medizinprodukts im Rahmen des unter Nummer 2.2 beschriebenen Wirkprinzips unter Berücksichtigung der Frage, ob die technische Anwendung der angefragten Methode maßgeblich auf dem Medizinprodukt beruht.*

Das Produkt erfüllt als zurzeit einziges Produkt auf dem deutschen Markt die Anforderung für extrakorporale Ultraschallgesteuerte HIFU-Therapie, bei der die Kompensation von Atemexkursionen und Bewegungen während des Eingriffes durch die Echtzeit-Bildgebung und -Fokussierung gewährleistet wird.

Zur Anwendung der Methode ist die Kombination von Bildgebung per Ultraschall mit der HiFu-Therapie notwendig. Das Produkt erfüllt diese technische Anforderung.

### 3.2 Angaben zum Kriterium „Medizinprodukt mit hoher Risikoklasse“

#### a) Einordnung des Medizinprodukts

- aktives implantierbares Medizinprodukt gemäß Richtlinie 90/385/EWG
- Medizinprodukt der Klasse III gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG
- Medizinprodukt der Klasse IIb gemäß Anhang IX der Richtlinie 93/42/EWG

#### b) für Medizinprodukte der Klasse III

*Geben Sie an, ob mit dem Einsatz des Medizinprodukts in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingegriffen wird. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).*

*Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 3 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt bei Anwendung eines Medizinprodukts der Klasse III demnach vor, wenn mit dem Einsatz des Medizinproduktes ein erheblicher Eingriff in wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einhergeht. Erheblich ist ein Eingriff, der die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems langfristig verändert oder ersetzt oder den Einsatz des Medizinprodukts in direktem Kontakt mit dem Herzen, dem zentralen Kreislaufsystem oder dem zentralen Nervensystem zur Folge hat. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 3a Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

#### c) für Medizinprodukte der Klasse IIb

*Erläutern Sie, ob das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt in Funktionen von Organen oder Organsystemen eingreift. Falls ja, beschreiben Sie, in welche Funktionen eingegriffen wird und zu welchem Ausmaß die Funktionen beeinflusst werden (bspw. Angabe von Dauer, Intensität oder Frequenz der Beeinflussung).*

*Diese Angaben sind für den G-BA relevant um zu prüfen, ob die Anwendung des Medizinprodukts einen besonders invasiven Charakter gemäß 2. Kapitel § 30 Absatz 4 VerfO aufweist. Ein besonders invasiver Charakter liegt bei Anwendung eines Medizinprodukts der Klasse IIb demnach vor, wenn das Medizinprodukt mittels Aussendung von Energie oder Abgabe radioaktiver Stoffe gezielt auf wesentliche Funktionen von Organen oder Organsystemen, insbesondere des Herzens, des zentralen Kreislaufsystems oder des zentralen Nervensystems einwirkt. Für die Bestimmung, ob der Eingriff die Leistung oder die wesentliche Funktion eines Organs oder eines Organsystems verändert oder ersetzt, sind nach 2. Kapitel § 30 Absatz 4a Satz 2 VerfO auch seine beabsichtigten und möglichen Auswirkungen auf die gesundheitliche Situation des Patienten zu betrachten.*

Der Energieeintrag durch das Produkt per Ultraschall wird gezielt in die zu behandelnden Areale eingebracht. Die zu behandelnden Ziele werden dabei ganz oder teilweise

thermisch ablatiert.

Die Dauer und Intensität des Energieeintrages ist abhängig von der Größe des Zieles und von dem beabsichtigten Therapieziel.

In nicht fokussierte und zu behandelnde Areale erfolgt kein Energieeintrag.

**4      Angaben für die Prüfung der Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen  
Konzepts der angefragten Methode**

*Gemäß 2. Kapitel § 31 Absatz 1 VerFO weist eine angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept auf, wenn sich ihr Wirkprinzip oder ihr Anwendungsgebiet von anderen, in der stationären Versorgung bereits systematisch eingeführten Herangehensweisen (im Folgenden: bereits eingeführte Methoden) wesentlich unterscheidet. Die Neuheit des theoretisch-wissenschaftlichen Konzepts der angefragten Methode kann daher sowohl auf einem Unterschied im Wirkprinzip als auch auf einem Unterschied im Anwendungsgebiet beruhen. Vereinfacht betrachtet bedeutet dabei ein „Unterschied im Wirkprinzip“, dass im Rahmen der angefragten Methode bei der gleichen Patientengruppe nunmehr ein gegenüber dem bei den bereits eingeführten Methoden eingesetzten medizinischen Verfahren neues oder wesentlich weiterentwickeltes Verfahren (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) angewendet werden soll. Ein „Unterschied im Anwendungsgebiet“ bedeutet, dass mit dem medizinischen Verfahren einer bereits eingeführten Methode (unter Einsatz des unter Nummer 3 benannten Medizinprodukts mit hoher Risikoklasse) nunmehr eine neue, bisher anderweitig behandelte Patientengruppe behandelt werden soll. Nähere Erläuterungen insbesondere zu den Begrifflichkeiten „bereits eingeführte systematische Herangehensweisen“, „Wirkprinzip“ und „Anwendungsgebiet“ finden Sie im 2. Kapitel § 31 VerFO.*

*Aufgrund Ihrer nachfolgenden Angaben prüft der G-BA, ob die von Ihnen angefragte Methode ein neues theoretisch-wissenschaftliches Konzept aufweist. In diesem Zusammenhang prüft der G-BA beispielsweise auch die Übertragbarkeit der vorhandenen Erkenntnisse auf den Anwendungskontext der angefragten Methode.*

**4.1      Angaben aus Ihrer NUB-Anfrage zur Neuheit der angefragten Methode**

*Übertragen Sie nachfolgend die Angaben aus den entsprechenden Feldern Ihrer NUB-Anfrage, wie Sie sie auf dem InEK-Datenportal eingegeben haben.*

**a)      Welche bestehende Methode wird durch die neue Methode abgelöst oder ergänzt?**

Im Rahmen von gynäkologischen Erkrankungen (Endometriose und Leiomyom) kann die Methode die chirurgische Option ersetzen, mit dem Vorteil der Nichtinvasivität.

Im Gegensatz zu der MRT-gesteuerten HIFU Behandlung von Neubildungen, bietet die ultraschallgesteuerte HIFU Behandlung die Möglichkeit bei sich bewegenden Organen die Behandlung in real-time Bildgebung zu gestalten.

Für die Behandlung der inoperablen Pancreasneubildungen steht kein alternatives Ablationsverfahren zur Verfügung. Im Bereich der inoperablen Knochen- und Lebertumoren kann die Methode die bereits etablierten minimalinvasiven Ablationsverfahren (z.B. Mikrowellenablation) ersetzen. Die Nichtinvasivität ist auch hier von Vorteil.

b) Ist die Methode vollständig oder in Teilen neu, und warum handelt es sich um eine neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode?

In Asien wird die Methode bereits seit ca 15 Jahren verwendet. In Deutschland wird die MRT gesteuerte Behandlung seit ca 6 Jahren durchgeführt. Die ultraschallgesteuerte HIFU Therapie ist neu und steht seit ca 2 Jahren in Deutschland zur Verfügung. Diagnostischer wie therapeutischer Ultraschall erfolgen hierbei mittels desselben Transducers. So können Organe die atembedingt in Bewegung sind oder retroperitoneal oder in der Nähe von peristaltischen Organen liegen, sicherer und in real-time behandelt werden.

c) Welche Auswirkungen hat die Methode auf die Verweildauer im Krankenhaus?

Zu dieser Fragestellung liegen keine europäischen Studienergebnisse vor. Aufgrund der Nichtinvasivität der Behandlung kann jedoch mit einer Kürzung der klinischen Verweildauer gerechnet werden.

d) Wann wurde diese Methode in Deutschland eingeführt?

Mai 2014

4.2 Angabe zu den bereits eingeführten Verfahren im Anwendungsgebiet der angefragten Methode

a) Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt welche medizinischen Verfahren in der Versorgung der unter Nummer 2.3 genannten Patientengruppe bereits angewendet werden. Geben Sie an, welche Informationen für die Anwendung der Verfahren vorliegen: Gibt es Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten? Sind für diese medizinischen Verfahren spezifische OPS-Kodes vorhanden?

### **Endometriose (Adenomyose):**

Nach Empfehlung der interdisziplinären S2k-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose kann bei abgeschlossener Familienplanung und entsprechender Symptomatik eine Hysterektomie empfohlen werden. Bei Wunsch nach Erhalt des Uterus kann eine therapeutische Amenorrhoe induziert oder ein Gestagen-freisetzendes IUP appliziert werden. Die Anwendung interventionell-radiologischer Verfahren zur Therapie der Adenomyose wie Embolisation (Bratby u. Walker 2009) und MRT-gesteuerte fokussierte Ultraschallablation (Fukunishi et al. 2008) sollte zunächst nur in Studien erfolgen.

### **Uterusmyome**

Die Wahl der Behandlung hängt einerseits von der Schwere der Symptomatik ab, andererseits auch von geplanten zukünftigen Schwangerschaften, und nicht zuletzt spielen auch die persönlichen Vorlieben der Patientin und des Arztes eine Rolle. So wird bei asymptomatischen Patientinnen keine Therapie benötigt. Für symptomatische Patientinnen kommt die medikamentöse Therapie als erste Therapieoption im Betracht, darunter z.B. Gonadotropin Releasing Hormon-Analoga (GnRH-Analoga) und Ulipristalacetat (ein sogenannter Progesteronrezeptormodulator). Bei fehlender medikamentöser Therapie kommen andere Therapieoptionen in Frage: Hysterktomie, Myomektomie, Myomembolisation und MR-gesteuerter HIFU sind die möglichen Alternativen. Laut <http://www.frauenaerzte-im-netz.de/> wird eine Hysterktomie eingesetzt, wenn die Patientinnen unter großen Schmerzen leiden, starke Regelblutungen und eine dadurch ausgelöste Anämie zeigen oder die Myome rasch wachsen und in großer Zahl vorhanden sind (Uterus myomatosus). Mögliche Komplikationen der Operation sind die Verletzung anderer Organe wie Blase, Harnleiter und Darm, Nachblutungen und Infektionen sowie

Verwachsungen. Nach der Operation bleibt bei einem Bauchschnitt eine Narbe zurück. Eine Myomektomie ermöglicht die Entfernung der Myome unter Erhaltung des Uterus. So werden submuköse Myome bei einer Gebärmutter Spiegelung (Hysteroskopie) entfernt. Dabei wird die Gebärmutterhöhle mit einer Spüllösung gedehnt und das Myom mit einer Resektionsschlinge abgetragen. Die Myomstückchen werden über den Arbeitskanal des verwendeten Instruments (Hysteroskop) entfernt. Mögliche Komplikationen können die Verletzung benachbarter Organe sowie ein Überwässerungssyndrom bei längerer Spülung darstellen. Subseröse Myome werden durch eine Bauchspiegelung (Laparoskopie) entfernt. Liegt das Myom

intramural, wird meist ein Bauchschnitt (Laparatomie) angewandt. Während die minimal-invasiven Eingriffe (Hysteroskopie und Laparoskopie) nur geringe Risiken wie eine erhöhte Blutungs- und Infektionsgefahr sowie die Belastung durch die Narkose mit sich bringen, bestehen bei einem Bauchschnitt größere Gefahren. Die Operation ist mit größerem Blutverlust verbunden, es können Verwachsungen entstehen und die Genesung nimmt mehr Zeit in Anspruch. Unabhängig vom Verfahren sind die Risiken einer Operation: Blutverlust (vor allem bei einer Laparotomie), Gebärmtermuskelschwäche und Aufreißen der Nahtstelle während einer Schwangerschaft, spätere Entwicklung von Narbengewebe (vor allem nach einer Laparotomie), Infektionen, Verletzung der Eingeweide oder der Blase (vor allem nach einer Laparotomie), und die Rückfallrate für das erneute Wachstum eines Myoms nach der operativen Entfernung liegt bei circa 10 bis 30%. [2]

Myomembolisation: Die Blutzufuhr der Myome wird durch den gezielten Gefäßverschluss zerstört und sie sterben ab. Die Gebärmutter selbst bleibt davon unberührt, da ein reichhaltiges Kapillarnetz (Gefäßnetz) für die Erhaltung der Funktion und Form der Gebärmutter sorgt. Dieses Kapillarnetz ist bei den Myomen nicht vorhanden, deshalb gehen sie zugrunde. Im Rahmen des dann einsetzenden Schrumpfungsprozesses bilden sich kleine Narben in der Gebärmutter aus; z.B. wird ein im Durchmesser 10 cm großes Myom nach 1 Jahr nur noch einen Durchmesser von 5 cm oder weniger aufweisen und damit eine Volumenverkleinerung von  $\leq 1/10$ . Dieser Schrumpfungs- und Vernarbungsverlauf hält auch noch über Jahre an. Ihre Symptome allerdings verschwinden in der Regel bereits wenige Tage nach dem Eingriff. Mit der Myomembolisation können alle Myome, die in der Gebärmutterwand (intramural), unter der Gebärmutter schleimhaut (submukös) oder unter der äußeren Haut der Gebärmutter (subserös) liegen, in ihrem Wachstum gestoppt werden. Symptome, die durch Myome entstehen, können zurück gehen (<http://www.uterus-myomatosus.net/>). Mögliche Nebenwirkungen dieser Behandlung sind Krämpfe und Schmerzen in den ersten Stunden nach dem Eingriff, sowie Fieber und Infektionen. Ein weiterer Nachteil ist die Belastung durch Röntgenstrahlung, die mit der anderer Röntgenuntersuchungen vergleichbar ist. Daneben besteht das Risiko, dass einige Kunststoff-Partikel in die Eierstock-Arterie gespült werden und diese blockieren, was zu einer Unfruchtbarkeit führen kann [3].

Fokussierter Ultraschall: Ein noch neueres Verfahren ist die Behandlung von Myomen im Kernspintomographen mittels eines fokussierten Ultraschalls. Die Patientin liegt dabei mit dem Bauch über einer Schallquelle, von der aus hochfrequente Schallwellen wie mit einem Brennglas auf bestimmte Stellen des Myoms gelenkt werden. Durch diese Fokussierung entsteht eine so große Hitze, dass das Myomgewebe abstirbt und vom körpereigenen Immunsystem abgebaut wird. Die Behandlung dauert etwa drei Stunden, ist jedoch noch sehr kostenintensiv. Der fokussierte Ultraschall kann nur bei Myomen angewandt werden, die günstig liegen, damit keine anderen Organe geschädigt werden (<http://www.frauenaerzte-im-netz.de/>) [2]

Die im Jahr 2015 veröffentlichten Leitlinien der „Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada“ zeigt folgende evidenzbasierte Ebenen der oben genannten Therapieoptionen: Medikamentöse Therapie (levonorgestrel IUS (I), Gonadotropin Releasing Hormon-Analoga (GnRH-Analoga) (I) und Progesteronrezeptormodulator (I)), Hysterectomy (III), Myomectomy (II-2), Myomembolisation (II-3) und HIFU (III) [4].

**Bösartige Neubildung der Leber**

Welche Therapie im jeweiligen Fall zum Einsatz kommt, hängt insbesondere davon ab, wie weit die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose fortgeschritten ist und in welchem Zustand sich die Leber befindet. Auch das Alter des Patienten und sein allgemeiner Gesundheitszustand werden bei der Wahl der Behandlungsmethode berücksichtigt (Scherübl 2016).

Operation / Lebertransplantation: Die Entscheidung zugunsten einer Operation oder einer Lebertransplantation richtet sich insbesondere danach, ob neben der Tumorerkrankung eine Leberzirrhose ("Schrumpfleber") vorliegt oder nicht. Bei den hierzulande seltenen Leberkrebsen ohne zugrunde liegende Leberzirrhose ist die operative Entfernung des Tumors die Therapie der Wahl. Liegt abgesehen vom Tumor zusätzlich eine Leberzirrhose vor, ist in frühen Tumorstadien die vollständige Entfernung der Leber mit anschließender Lebertransplantation die geeignete Therapie. Voraussetzung ist unter anderem, dass der Tumor auf die Leber beschränkt ist und keine Metastasen, z.B. in den Lymphknoten, vorliegen. Kommt eine Transplantation nicht in Frage, wird geprüft, ob das Karzinom noch operativ entfernt werden kann. Die Sinnhaftigkeit einer Resektion des Leberkrebses hängt von der Größe und Lage des Tumors, von der Leberfunktion, dem Vorliegen eines Pfortaderhochdrucks (portale Hypertension) und dem Allgemeinzustand des Erkrankten ab. Bei selektierten Patienten mit guter Leberfunktion (Child Pugh A-Zirrhose) und einem kleinen singulären HCC ist das 5-Jahres-Überleben nach einer Leberresektion mit dem nach einer Lebertransplantation vergleichbar (Scherübl 2016). Einzelne Lebermetastasen können auch operativ entfernt werden.

Örtliche (lokale) Behandlungsmethoden: darunter zählen viele Therapieoptionen mit dem Ziel, das Tumorgewebe entweder mit Chemikalien wie z.B. Ethanol- oder Essigsäure-Injektion, mit Hitze wie z.B. Laser, Mikrowelle, Radiofrequenz oder irreversible Elektroporation, oder mit Kälte wie bei der Cryotherapie zu abladieren. Die meisten Methoden sind aber nur möglich bei Tumoren, die weniger als 5 cm an Größe und bei Patienten, die weniger als 5 Läsionen in der Leber haben. Die Lage des Tumors in der Nähe eines Gefäßes stellt ein Problem (Heat-Sink-Effect) bei den meisten thermischen Ablationsmethoden dar. Eine andere Form der lokalen Therapie stellt die transarterielle Chemoembolisation dar. Hier werden die tumorversorgenden Gefäße mittels Katheter sondiert, um die Zytostatika lokal im Tumorgebiet zu injizieren. Danach erfolgt den Verschluss der versorgenden Gefäße mittels Embolisatmaterial. Die meisten oben genannten lokalen Therapieoptionen können sowohl bei primären Lebertumoren als auch bei sekundären Lebertumoren eingesetzt werden.

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) ist eine weitere Form der lokalen Therapien. Bei diesem Verfahren werden kleinste Kügelchen, die eine radioaktive Substanz mit sehr kurzen Reichweiten enthalten, direkt in die die Leber versorgenden Gefäße eingebracht. Dazu wird das in Mikrosphären verkapselte  $^{90}\text{Y}$ -Yttrium, ein so genannter  $\beta$ -Strahler, über einen Katheter direkt in die Leberschlagader eingespritzt. Die Tumoren werden dadurch einer hohen örtlichen Strahlendosis ausgesetzt, gleichzeitig werden die den Tumor versorgenden Blutgefäße verschlossen (Scherübl 2016).

Medikamentöse Behandlung mit den Tyrosinkinasehemmern Sorafenib, Regorafenib, Immuntherapie mit PD-1-Inhibitoren sind weitere Therapieoptionen zur Behandlung der Lebertumoren.

**Bösartige Neubildung des Pankreas**

Welche Therapie im jeweiligen Fall zum Einsatz kommt, hängt insbesondere davon ab, wie weit die Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose fortgeschritten ist und in welchem Zustand sich die Bauchspeicheldrüse befindet. Auch das Alter des Patienten und sein allgemeiner Gesundheitszustand werden bei der Wahl der Behandlungsmethode berücksichtigt.

**Operation (chirurgische Therapie):** Das wichtigste Therapieverfahren bei Bauchspeicheldrüsenkrebs ist die Operation. Ihr Ziel ist es, das Tumorgewebe sowie die umgebenden Lymphknoten möglichst vollständig zu entfernen. Das gelingt allerdings nur, wenn die Tumorerkrankung auf die Bauchspeicheldrüse begrenzt ist und der Tumor mit einem Sicherheitsabstand im gesunden Gewebe entfernt werden kann. In vielen Fällen ist ein heilender operativer Eingriff nicht mehr möglich. Ist der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnose bereits zu groß, um vollständig entfernt zu werden, wird in der Regel mit Hilfe von Chemotherapie, einer Kombination aus Chemotherapie und zielgerichteter Therapie mit dem Tyrosinkinase-Hemmer Erlotinib versucht, das Wachstum des Tumors zu verlangsamen und Beschwerden zu lindern (Geißler et al. 2013; Hohenberger 2015).

**Chemotherapie:** Eine Heilung des Bauchspeicheldrüsenkarzinoms allein durch die Gabe von Zytostatika ist nicht möglich. Eine Chemotherapie im Anschluss an die Operation wirkt sich bei vielen Patienten günstig auf den Krankheitsverlauf aus. So können das Tumorstadium für eine gewisse Zeit zum Stillstand gebracht und die Überlebenszeit verlängert werden. Außerdem lassen sich tumorbedingte Beschwerden und Schmerzen lindern und ein Gewichtsverlust aufhalten. Bei einem Teil der Patienten kann mit Hilfe der Chemotherapie sogar eine deutliche Verkleinerung des Tumors erreicht werden. Durch die Behandlung mit Zytostatika wird auch normales Gewebe in Mitleidenschaft gezogen. Davon betroffen sind in erster Linie schnell wachsende Gewebe, etwa die Schleimhäute von Magen und Darm, das blutbildende System im Knochenmark und die Haarwurzeln. Mögliche Begleitscheinungen der Chemotherapie sind daher Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, Haarausfall, eine erhöhte Infektanfälligkeit und Blutungsneigung. Die Nebenwirkungen lassen sich zum Teil durch Begleitmaßnahmen bzw. Medikamente (Supportivtherapie) abfangen oder lindern. In der Regel verschwinden diese Nebenwirkungen nach Abschluss der Behandlung (Geißler et al. 2013; Hohenberger 2015).

**Strahlentherapie:** Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, die nicht erfolversprechend operiert werden könnten, kann zunächst mit einer sogenannten neoadjuvanten Radiochemotherapie behandelt werden. Der Tumor und die Tumorausläufer in das umliegende Gewebe werden dadurch verkleinert. Es erhöht sich die Chance, dass der Tumor bei der anschließenden Operation komplett entfernt werden kann. Wenn das gelingt, liegt die Überlebensrate nach 5 Jahren deutlich höher, als wenn der Tumor vom Chirurgen nicht vollständig operiert werden konnte. Außer zur Verkleinerung des Tumors wird die Strahlentherapie auch zur Beseitigung von Tumorsymptomen (z.B. Schmerzen) eingesetzt (palliative Behandlung). Trotz sorgfältiger Therapieplanung und -durchführung muss während der Strahlenbehandlung mit unerwünschten Begleitscheinungen gerechnet werden. Diese treten entweder unmittelbar während der Therapie auf (z.B. Durchfall, Übelkeit) oder machen sich erst Wochen oder Monate nach der Behandlung bemerkbar (Geißler et al. 2013; Hohenberger 2015).

**Palliativtherapie:** Ist die Erkrankung bereits so weit fortgeschritten, dass eine Heilung oder eine wirksame Tumorbehandlung nicht mehr möglich sind, kommt der lindernden Behandlung, der sog. Palliativtherapie, besondere Bedeutung zu. Ihr Ziel ist es, die tumorbedingten Schmerzen und Beschwerden zu behandeln und zu lindern. Zur Palliativbehandlung gehören die Behandlung tumorbedingter Komplikationen und Beschwerden, die Schmerztherapie, die Enzym-, Diabetes- und Vitamintherapie, die Ernährung sowie die psychosoziale Beratung oder Betreuung des Patienten, z.B. im Rahmen von Selbsthilfegruppen oder speziellen psychosozialen Einrichtungen (Geißler et al. 2013; Hohenberger 2015).

### **Bösartige Neubildung der Knochen**

Die Behandlung von primär bösartigen Knochentumoren setzt sich meist aus einer Chemotherapie, Operation und Strahlentherapie zusammen. Zum Beispiel beim Osteosarkom wird aufgrund des hohen Risikos von Metastasen zunächst eine

Chemotherapie durchgeführt, um den Tumor zu verkleinern und eventuell vorhandene Tumorzellen im Blut und anderen Organen zu beseitigen. Anschließend wird der Tumor operativ entfernt. In den Knochentumorzentren können > 80% der Patienten arm- und beinerhaltend operiert werden. Der resultierende Knochendefekt kann z.B. mittels Tumorendoprothesen und in einigen Fällen auch mit körpereigenem Knochengewebe (z.B. dem Wadenbein) wiederhergestellt werden. Nach der Operation schließt sich nochmals eine Chemotherapie an. Chondrosarkome werden fast ausschließlich operativ behandelt. Chemo- oder Strahlentherapie haben hier, von Ausnahmen (dedifferenziertes Chondrosarkom) abgesehen, noch keinen Stellenwert (Reichardt 2014).

Die Behandlung von Knochenmetastasen erfolgt in der Regel durch mehrere untereinander sich abstimmende Fachdisziplinen. Bei einem Knochenbruch aufgrund einer Metastase, bei drohender Bruchgefahr oder einer Querschnittssymptomatik ist die operative Stabilisierung notwendig. Weitere effektive Maßnahmen zur Behandlung von Schmerzen sind die Strahlentherapie und die Gabe von Bisphosphonaten oder des monoklonalen Antikörpers Denosumab. Die Entscheidung über die Durchführung einer Hormon- oder Chemotherapie hängt von der Gesamtsituation und von der Art des Primärtumors des Patienten ab. Die Prognose bei Patienten mit Knochenmetastasen wird ebenfalls durch den Primärtumor bestimmt (Reichardt 2014).

*b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, ob und wie sich die angefragte Methode von den unter a) beschriebenen Verfahren in ihrem Wirkprinzip unterscheidet. Hierbei können mitunter der theoretisch-wissenschaftliche Begründungsansatz der angefragten Methode, eine veränderte Form der Einwirkung auf die Patientin oder den Patienten oder andere Eigenschaften und Funktionsweisen des unter Nummer 3 beschriebenen Medizinprodukts relevant sein.*

#### **Endometriose (Adenomyose):**

Im Gegensatz zu den oben genannten Therapieoptionen (ausgenommen (MRgHIFU) stellt die angefragte Methode USgHIFU eine nicht invasive Therapieoption für die nicht medikamentös behandelbaren Adenomyose dar. Wirkungsmechanismen des HIFU sind die Wärmeentwicklung, die Kavitation, die Entstehung von Scherkräften und verschiedene immunologische Mechanismen: Der HIFU führt zur Wärmeentwicklung im beschallten Organ, wobei im Fokus Temperaturen von über 80°C eine Koagulationsnekrose des Gewebes hervorrufen. Als Kavitation wird die Bildung kleiner Gasbläschen im Gewebe bezeichnet. Neben der stabilen Kavitation (Oszillation der Bläschen im Schallfeld) spielt auch die sog. inerte Kavitation (Implosion der Mikrobälchen) eine entscheidende Rolle. Dabei können ein sehr hoher Druck und Flüssigkeitsstrahlen entstehen, die Zellmembranen zerstören (Rauch et al. 2015). Die nicht lineare Ausbreitung der Ultraschallwellen im Gewebe begünstigt zudem die Entstehung von Scherkräften, die ebenfalls Zellmembranen und -organellen zerstören können (Shehata 2015). Außerdem sollen verschiedene immunologische Mechanismen zum tumoriziden Effekt beitragen, wobei das Freisetzen von Tumorantigenen bei der Ablation und die nachgeschaltete Stimulation des Immunsystems im Vordergrund stehen (Wu et al. 2007).

Im Gegensatz zum MRgHIFU, die mehreren Stunden pro Behandlung dauern kann, kann ein vergleichbares Myom in wesentlich geringerer Zeit mittels USgHIFU therapiert werden. Die größeren und leistungsstärkeren Schallköpfe ermöglichen die schnelle Behandlung mittels USgHIFU im

Vergleich zum MRgHIFU. Wichtiger aber ist hier zu erwähnen, dass obwohl mit der MRT eine sehr gute anatomische Auflösung erreicht werden kann, die zeitliche Auflösung vergleichsweise gering ist. Im Gegensatz hierzu ist mit dem diagnostischen Ultraschall fast eine Echtzeitbildgebung („real time“) möglich (Rauch et al. 2015). Diese kann zu einer erhöhten Sicherheit und zu einer erniedrigten Komplikationsrate führen.

**Uterusmyome**

Im Gegensatz zu den oben genannten Therapieoptionen (ausgenommen MRgHIFU) stellt die angefragte Methode USgHIFU eine nicht invasive Therapieoption für nicht medikamentös behandelbaren Myome dar. Wirkungsmechanismen des HIFU sind die Wärmeentwicklung, die Kavitation, die Entstehung von Scherkräften und verschiedene immunologische Mechanismen: Der HIFU führt zur Wärmeentwicklung im beschallten Organ, wobei im Fokus Temperaturen von über 80°C eine Koagulationsnekrose des Gewebes hervorrufen. Als Kavitation wird die Bildung kleiner Gasbläschen im Gewebe bezeichnet. Neben der stabilen Kavitation (Oszillation der Bläschen im Schallfeld) spielt auch die sog. inerte Kavitation (Implosion der Mikrobläschen) eine entscheidende Rolle. Dabei können ein sehr hoher Druck und Flüssigkeitsstrahlen entstehen, die Zellmembranen zerstören [5]. Die nicht lineare Ausbreitung der Ultraschallwellen im Gewebe begünstigt zudem die Entstehung von Scherkräften, die ebenfalls Zellmembranen und -organellen zerstören können [6]. Außerdem sollen verschiedene immunologische Mechanismen zum tumoriziden Effekt beitragen, wobei das Freisetzen von Tumorantigenen bei der Ablation und die nachgeschaltete Stimulation des Immunsystems im Vordergrund stehen [7].

Im Gegensatz zum MRgHIFU, der mehreren Stunden pro Behandlung dauern kann, kann ein vergleichbares Myom in wesentlich geringerer Zeit mittels USgHIFU therapiert werden. Eine Veröffentlichung [8] aus dem Jahr 2015 mit 7439 Patientinnen, die in 10 Zentren in China therapiert wurden, zeigt eine mittlere Behandlungszeit von ca. 84 Minuten. Die größeren und leistungsstärkeren Schallköpfe ermöglichen die schnelle Behandlung mittels USgHIFU im Vergleich zum MRgHIFU. Wichtiger ist aber hier zu erwähnen, dass obwohl mit der MRT eine sehr gute anatomische Auflösung erreicht werden kann, die zeitliche Auflösung vergleichsweise gering ist. Im Gegensatz hierzu ist mit dem diagnostischen Ultraschall fast eine Echtzeitbildgebung („real time“) möglich. Diese kann zu einer erhöhten Sicherheit und erniedrigte Komplikationsrate führen.

**Bösartige Neubildung der Leber**

Im Gegensatz zu den oben genannten Therapieoptionen (ausgenommen MRgHIFU) stellt die angefragte Methode USgHIFU eine nicht invasive Therapieoption für nicht chirurgisch behandelbare Lebertumoren dar. Wirkungsmechanismen des HIFU sind die Wärmeentwicklung, die Kavitation, die Entstehung von Scherkräften und verschiedene immunologische Mechanismen: Der HIFU führt zur Wärmeentwicklung im beschallten Organ, wobei im Fokus Temperaturen von über 80°C eine Koagulationsnekrose des Gewebes hervorrufen. Als Kavitation wird die Bildung kleiner Gasbläschen im Gewebe bezeichnet. Neben der stabilen Kavitation (Oszillation der Bläschen im Schallfeld) spielt auch die sog. inerte Kavitation (Implosion der Mikrobläschen) eine entscheidende Rolle. Dabei kann ein sehr hoher Druck und Flüssigkeitsstrahlen entstehen, die Zellmembranen zerstören (Rauch et al. 2015). Die nicht lineare Ausbreitung der Ultraschallwellen im Gewebe begünstigt zudem die Entstehung von Scherkräften, die ebenfalls Zellmembranen und -organellen zerstören können (Shehata 2015). Außerdem sollen verschiedene immunologische Mechanismen zum tumoriziden Effekt beitragen, wobei das Freisetzen von Tumorantigenen bei der Ablation und die nachgeschaltete Stimulation des Immunsystems im Vordergrund stehen (Wu et al. 2007). Mittels USgHIFU können Tumoren größer als 5 cm behandelt werden. Auch die nicht invasive Eigenschaft der Therapie ermöglicht die Wiederholung der Therapie bei Patienten mit mehreren Tumoren. Die Lage neben einem Gefäß stellt anhand der vorhandenen medizinischen Literatur keine Kontraindikation zur USgHIFU Behandlung dar. In einer Studie von Zahng et al. haben die Autoren 39 Patienten mit 42 Läsionen in der Nähe eines Gefäßes behandelt (Zhang et al. 2009). 21 Läsionen wurden komplett ablatiert und die restlichen 21 Läsionen wurden zu mehr als 50% ablatiert. Keine Gefäßverletzung bzw. kein Verschluss konnte bis ca. 2 Jahren nach der Therapie beobachtet werden.

Zudem besteht beim nicht invasiven HIFU im Vergleich zu anderen lokal ablativen Verfahren nicht die Gefahr, dass Tumorzellen in einen Stichkanal verschleppt werden. Außerdem können Verfahren, die auf elektrischem Strom basieren (RFA, IRE), nicht angewandt werden, wenn sich Aszites um das zu behandelnde Organ angesammelt hat. Mit dem HIFU kann man jedoch auch in diesen Fällen therapieren, wobei mäßige Mengen das „akustische Fenster“ sogar verbessern und den Zugang zu Tumoren erleichtern können (Rauch et al. 2015).

Im Gegensatz zum MRgHIFU, das mehrere Stunden pro Behandlung dauern kann, kann ein vergleichbarer Tumor in wesentlich geringerer Zeit mittels USgHIFU therapiert werden. Die größeren und leistungsstärkeren Schallköpfe ermöglichen die schnelle Behandlung mittels USgHIFU im Vergleich zum MRgHIFU. Wichtiger ist es aber hier zu erwähnen, dass obwohl mit der MRT eine sehr gute anatomische Auflösung erreicht werden kann, die zeitliche Auflösung vergleichsweise gering ist. Im Gegensatz hierzu ist mit dem diagnostischen Ultraschall fast eine Echtzeitbildgebung („real time“) möglich (Rauch et al. 2015). Diese kann zu einer erhöhten Sicherheit und erniedrigten Komplikationsrate führen, besonders dass die Leber durch Atmung in ständiger Bewegung sich befindet.

### **Bösartige Neubildung des Pankreas**

Im Gegensatz zu den oben genannten Therapieoptionen stellt die angefragte Methode USgHIFU eine nicht invasive Therapieoption für nicht chirurgisch behandelbaren Pankreastumoren dar. Wirkungsmechanismen des HIFU sind die Wärmeentwicklung, die Kavitation, die Entstehung von Scherkräften und verschiedene immunologische Mechanismen: Der HIFU führt zur Wärmeentwicklung im beschallten Organ, wobei im Fokus Temperaturen von über 80°C eine Koagulationsnekrose des Gewebes hervorrufen. Als Kavitation wird die Bildung kleiner Gasbläschen im Gewebe bezeichnet. Neben der stabilen Kavitation (Oszillation der Bläschen im Schallfeld) spielt auch die sog. inerte Kavitation (Implosion der Mikrobläschen) eine entscheidende Rolle. Dabei können ein sehr hoher Druck und Flüssigkeitsstrahlen entstehen, die Zellmembranen zerstören (Rauch et al. 2015). Die nicht lineare Ausbreitung der Ultraschallwellen im Gewebe begünstigt zudem die Entstehung von Scherkräften, die ebenfalls Zellmembranen und -organellen zerstören können (Shehata 2015). Außerdem sollen verschiedene immunologische Mechanismen zum tumoriziden Effekt beitragen, wobei das Freisetzen von Tumorantigenen bei der Ablation und die nachgeschaltete Stimulation des Immunsystems im Vordergrund stehen (Wu et al. 2007). USgHIFU kann somit eine attraktive mögliche Therapie zur Behandlung fortgeschrittener Pankreastumoren und zur Linderung der Schmerzen in einem nicht invasiven Kontext sein.

### **Bösartige Neubildung der Knochen**

Im Gegensatz zu den oben genannten Therapieoptionen stellt die angefragte Methode USgHIFU eine nicht invasive Therapieoption für Knochentumoren entweder allein oder in Kombination mit Chemotherapie dar. Wirkungsmechanismen des HIFU sind die Wärmeentwicklung, die Kavitation, die Entstehung von Scherkräften und verschiedene immunologische Mechanismen: Der HIFU führt zur Wärmeentwicklung im beschallten Organ, wobei im Fokus Temperaturen von über 80°C eine Koagulationsnekrose des Gewebes hervorrufen. Als Kavitation wird die Bildung kleiner Gasbläschen im Gewebe bezeichnet. Neben der stabilen Kavitation (Oszillation der Bläschen im Schallfeld) spielt auch die sog. inerte Kavitation (Implosion der Mikrobläschen) eine entscheidende Rolle. Dabei kann ein sehr hoher Druck und Flüssigkeitsstrahlen entstehen, die Zellmembranen zerstören (Rauch et al. 2015). Die nicht lineare Ausbreitung der Ultraschallwellen im Gewebe begünstigt zudem die Entstehung von Scherkräften, die ebenfalls Zellmembranen und -organellen zerstören können (Shehata 2015). Außerdem sollen verschiedene immunologische Mechanismen zum tumoriziden Effekt beitragen, wobei das Freisetzen von Tumorantigenen bei der Ablation und die nachgeschaltete Stimulation des

Immunsystems im Vordergrund stehen (Wu et al. 2007). USgHIFU kann somit eine attraktive mögliche Therapie darstellen zur Behandlung fortgeschrittener Knochentumoren und zur Linderung der Schmerzen in einem nicht invasiven Kontext.

4.3 Angabe zu Anwendungsgebieten, in denen das Wirkprinzip der angefragten Methode bereits angewendet wird

a) *Benennen und beschreiben Sie in einem ersten Schritt, ob und falls ja bei welchen Patientengruppen das unter Nummer 2.2 genannte medizinische Verfahren der angefragten Methode bereits angewendet wird. Stellen Sie zudem den theoretisch-wissenschaftlichen Begründungsansatz des medizinischen Verfahrens bei der hier genannten Patientengruppe (bisheriges Anwendungsgebiet) dar. Benennen Sie die wesentliche Datengrundlage für die Anwendung des medizinischen Verfahrens der angefragten Methode bei den hier benannten Patientengruppen. Berücksichtigen Sie dabei insbesondere Informationen aus Leitlinien oder systematischen Übersichtsarbeiten.*

#### **Endometriose (Adenomyose):**

Der USgHIFU hat sich in einer Vielzahl von Studien als sicheres und effektives Therapieverfahren für Adenomyose herausgestellt. Da bei den Patientinnen die Beschwerden nicht mit der Größe der Läsionen korrelieren, müssen i. d. R. nicht alle Läsionen bzw. das gesamte Volumen der Läsionen ablatiert werden (Rauch et al. 2015). Nach dem HIFU konnten Nekrosen in allen Adenomyose-Läsionen bei 12 behandelten Patientinnen in einer Phase-I-Studie nachgewiesen werden (Wang et al. 2012). Der Erfolg der HIFU-Ablationen konnte in einer prospektiven Studie bei 7 Patientinnen histologisch bestätigt werden, bei denen bereits im Vorfeld eine Hysterektomie geplant worden war (Yang et al. 2009). Bei einer retrospektiven Auswertung von 202 mit USgHIFU behandelten Patientinnen mit fokaler Adenomyose zeigte sich ein ablatiertes Areal (Nekrosevolumen/gesamtes Adenomyomvolumen) von  $71,6\% \pm 19,1\%$  bei 120 Patientinnen (Zahng et al. 2014). Im Vergleich zu den Basisdaten besserten sich Menorrhagien und Dysmenorrhö signifikant bei allen Patientinnen. Bei 56 von 120 Patientinnen mit fokaler Adenomyose und bei 36 von 82 Patientinnen mit diffuser Adenomyose kam es zu einer vollständigen Beschwerdelinderung im Verlauf von 3 Monaten.

#### **Uterusmyome**

Uterusmyomen durchgeführt: Wang et al. [9] berichteten über USgHIFU bei 76 Frauen mit 78 submukösen Uterusmyomen. Bei der Evaluation mit kontrastverstärktem Ultraschall (CEUS) betrug das avaskuläre Areal nach der Ablation  $80 \pm 12\%$ ; zudem waren die Symptome deutlich milder. Qin et al. werteten die Ergebnisse unerwarteter Schwangerschaften innerhalb des ersten Jahres nach USgHIFU aus [10]. 24 von 435 behandelten Patienten wurden schwanger, 8 von ihnen hatten vor der Schwangerschaft einen Kinderwunsch. Die Schwangerschaft wurde bei 7 Frauen ohne Komplikationen fortgesetzt. Der USgHIFU erhöhte nicht die Komplikationsrate und hatte keine negativen Auswirkungen auf die sexuellen Aktivitäten und den Menstruationszyklus. Wang et al. verglichen den USgHIFU mit der laparoskopischen Myomektomie für die Behandlung symptomatischer Uterusmyome in einer nicht randomisierten, prospektiven klinischen Studie [11]. Eine Patientenkohorte von 139 prämenopausalen Frauen mit symptomatischen Uterusmyomen wurde mit USgHIFU (n=89) oder laparoskopischer Myomektomie (n=41) behandelt. In der HIFU-Gruppe war der stationäre Aufenthalt signifikant kürzer (Mittelwert 2,9 Tage vs. 6,2 Tage) und die Patientinnen konnten früher ihre Alltagsaktivitäten aufnehmen (Mittelwert 4,5 Tage vs. 10,9 Tage). Eine Literaturübersicht aus dem Jahr 2013 (J Ultrasound Med 2013; 32:1353–1358) beschreibt eine Volumenminderung der Myome nach USgHIFU nach einem Jahr zwischen 50,3 und

78,9%. Die Volumenminderung der Myome nach MRgHIFU wurde mit 10-15% nach einem Jahr und 20% nach 2 Jahren beschrieben.

Wie vorher erwähnt wurde die MRgHIFU in den neuen Leitlinien der „Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada“ mit einer evidenzbasierten Ebene von (III) beschrieben [4]. Die Ergebnisse des zweiten radiologisch-gynäkologischen Expertentreffens bezüglich des Magnetresonanz-geführten fokussierten Ultraschalls zur Myombehandlung stellten die MRgHIFU als mögliche Therapieoption zur Myombehandlung dar [12].

### **Bösartige Neubildung der Leber**

Seit der ersten erfolgreichen ultraschallgesteuerten HIFU-Ablation eines HCC im Jahr 1993 (Vallancien et al. 1993) wurde der HIFU in China vor allem aufgrund der dort hohen Prävalenz von HCC weiterentwickelt. Hierbei wurde die Technik insbesondere in Bezug auf die Behandlung nicht resektabler HCCs bzw. die Therapie bei Patienten mit Begleiterkrankungen, die einen chirurgischen Eingriff verhindern, optimiert (Rauch et al. 2015).

Kombination mit TACE: Der HIFU lässt sich sehr gut mit anderen Verfahren kombinieren. Im Falle von HCC gilt dies insbesondere für die Kombination mit der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) (Jin et al. 2011; Wu et al. 2005), die sich wegen der besseren Absorption des therapeutischen Ultraschalls im embolisierten Tumor als sinnvoll herausgestellt hat (Rauch et al. 2015). In einer randomisierten Studie aus dem Jahr 2005 wurden HCC-Patienten im Stadium IVa mit TACE bzw. mit TACE und HIFU behandelt (Wu et al. 2005). Die kombinierte Therapie ergab signifikant verlängerte mediane Überlebenszeiten (11,3 Monate vs. 4 Monate). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2011 bei Patienten mit nicht resektablen HCC zeigte eine mediane Überlebenszeit von 12 Monaten nach der kombinierten Behandlung mit HIFU und TACE. Bei 45% der Patienten konnte eine vollständige Ablation erreicht werden, wobei deren Ausmaß als signifikanter prognostischer Faktor identifiziert werden konnte (Jin et al. 2011).

Läsionen in schwieriger Lokalisation: Zhang et al. zeigten, dass mit HIFU eine komplette Tumornekrose erreicht werden kann, wenn die Läsion in der Nähe großer Gefäße liegt (Zhang et al. 2009). Auch wenn der angrenzende Tumor vollständig ablatiert wurde, konnte kein Gefäßschaden nachgewiesen werden. In einer italienischen Studie wurden 17 Patienten mit 24 Lebermetastasen in schwierigen Lokalisationen, z. B. nahe an Portalvene, Gallenblase oder Herz, behandelt (Orsi et al. 2010). Schon nach der ersten HIFU-Behandlung konnte mittels CT und/oder PET-CT eine vollständige Ablation in 22 von 24 Fällen aufgezeigt werden. Im 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraum wurden keine Komplikationen festgestellt.

Vergleich zur RFA: In einer retrospektiven Studie wurden die Ergebnisse von Patienten mit rezidivierendem HCC nach HIFU (n=27) bzw. nach RFA (n=76) verglichen (Chan et al. 2013). Bei der behandelten Tumorgröße gab es keine signifikanten Unterschiede (HIFU, 1,7cm vs. RFA, 1,8cm). Die therapieassoziierte Morbidität betrug 7,4% in der HIFU-Gruppe und 6,5% in der RFA-Gruppe. Bei den mit HIFU therapierten Patienten zeigten sich als Komplikationen Pleuraergüsse bzw. thermische Schäden an der Haut. In der RFA-Gruppe verstarben 2 Patienten an den Folgen der Behandlung. Die Raten für das rezidivfreie Überleben betragen nach 1, 2 und 3 Jahren 37,0%, 25,9%, und 18,5% in der HIFU-Gruppe und 48,6%, 32,1%, und 26,5% bei den mit RFA therapierten Patienten. Die Gesamtüberlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren lagen in der HIFU-Gruppe bei 96,3%, 81,5% und 69,8%, in der RFA-Gruppe bei 92,1%, 76,1% und 64,2%

### **Bösartige Neubildung des Pankreas**

Initiale klinische Studien zum ultraschallgesteuerten HIFU (eine MR-gesteuerte Therapie

spielt hier derzeit keine Rolle) haben den Stellenwert des Verfahrens für die Schmerzlinderung bei fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen aufgezeigt, ohne dass von schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Komplikationen berichtet wurde (Rauch et al. 2015).

2005 wurde in einer prospektiven Studie von 8 Patienten mit fortgeschrittenem inoperablen Pankreaskarzinom und einem Karnofsky-Index von mindestens 70 berichtet (Wu et al. 2005): 3 Patienten befanden sich im Stadium III, 5 Patienten im Stadium IV. 5 der 8 Patienten hatten Lebermetastasen, einer Knochenmetastasen, alle litten an lokalen Schmerzen. 6 Patienten wurden in einer, 2 Patienten in 2 Sitzungen unter Allgemein- bzw. Epiduralanästhesie mit HIFU behandelt. Nach der Therapie wurde bei allen Patienten eine deutliche Schmerzlinderung bzw. Schmerzfreiheit erreicht. Serumamylase- und Bilirubinwerte blieben folgend im Normalbereich; von schwerwiegenden Komplikationen wurde nicht berichtet. Das Tumolvolumen konnte um 20–70% reduziert werden. Die mediane Überlebenszeit betrug 11,25 Monate.

2002 berichteten Wang et al. (Wang and Sun 2002) über die HIFU Ablation bei 15 Patienten, wobei sich der Tumor bei 7 Patienten im Pankreaskopf befand. 13 der 15 Patienten hatten vor der HIFU-Behandlung lokale Schmerzen, die bei 11 Patienten komplett beseitigt werden konnten und bei 2 Patienten rückläufig waren. Es traten keine nennenswerten therapieassoziierten Komplikationen auf.

Die erste Studie an einem europäischen Patientenkollektiv wurde 2007–2009 von Orsi et al. durchgeführt (Orsi et al. 2010). Es wurden 6 Patienten mit Pankreastumoren mittels HIFU behandelt, die nach 24 Stunden annähernd symptomfrei waren. Die mediane Überlebenszeit betrug 11 Monate. Mittels CT und MRT konnten nach 24 Stunden keine Verletzungen angrenzender Organe festgestellt werden. Eine Portalvenenthrombose trat im weiteren Verlauf bei einem Patient auf, der nach 20 Tagen entlassen werden konnte.

### **Bösartige Neubildung der Knochen**

Osteosarkom-Patienten: In einer chinesischen Fallserie wurden 5 Patienten mit einem Osteosarkom behandelt, bei denen eine extremitätenerhaltende Therapie nicht mehr infrage kam (Zhang and Wang 2010). Nach dem HIFU zeigten die Tumoren eine verringerte Vaskularisierung und in der Knochenszintigrafie eine reduzierte Osteogenese. Bei allen Patienten waren die Schmerzen nach der Behandlung reduziert und die Beweglichkeit betroffener Gelenke verbessert. Mittels histopathologischer Untersuchungen konnte die Koagulationsnekrose im Zielgebiet nachgewiesen werden. Diese war bei 103 von 120 Proben vollständig. Nach diesen vielversprechenden Ergebnissen behandelte dasselbe Team weitere 30 Patienten, die eine Operation ablehnten. Eine komplette Regression wurde bei 10, eine partielle Regression bei 13 Patienten erreicht (Zhang and Wang 2010).

Chemotherapie und HIFU: Bei 44 Patienten wurde die Kombination aus Chemotherapie und HIFU bei unterschiedlichen Knochtumoren untersucht (Wu et al. 2004). Unter diesen Patienten befanden sich 34 im Stadium IIb, die übrigen im Stadium IIIb. Nach durchschnittlich 23 Monaten Follow-up (Bereich 10–39 Monate) lag die Überlebensrate bei 85%.

USgHIFU bei primären Knochtumoren: Chen et al. analysierten den Langzeitverlauf nach USgHIFU bei Patienten mit primären Knochtumoren (Chen et al. 2010). Von Dezember 1997 bis November 2004 wurden 80 Patienten mit primären Knochtumoren mittels USg-HIFU behandelt, wovon sich 60 im Stadium IIb und 20 im Stadium III befanden. 62 Patienten mit konventionellem Osteosarkom, 1 Patient mit periostalem Osteosarkom und 3 Patienten mit Ewing-Sarkom wurden mit HIFU und Chemotherapie behandelt, bei den übrigen 14 Patienten wurde nur die HIFU-Behandlung durchgeführt. MRT, CT und SPECT-CT wurden zum Follow-up eingesetzt. Eine komplette Ablation zeigte sich bei 69 Patienten, eine >50%ige Tumorablation bei den übrigen 11 Patienten.

Die Gesamtüberlebensraten nach 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren betragen 89,8 %, 72,3 %, 60,5 %, 50,5%, und 50,5 %. Die Überlebensraten nach 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren lagen bei 93,3 %, 82,4%, 75,0 %, 63,7% und 63,7% im Stadium IIb, bzw. 79,2 %, 42,2 %, 21,1 %, 15,8% und 15,8% bei Patienten im Stadium III. Bei den Patienten im Stadium IIb waren die Langzeitüberlebensraten bei den 30 Patienten am höchsten, bei denen eine vollständige Tumorablation erreicht werden konnte und die alle Chemotherapiezyklen komplett durchliefen. Nur bei 5 von 69 Patienten mit kompletter Tumorablation trat im Nachbeobachtungszeitraum ein Rezidiv auf. Als häufigste Komplikation zeigten sich thermische Schäden.

*b) Stellen Sie in einem zweiten Schritt dar, worin der Unterschied zwischen der unter 2.3 beschriebenen Patientengruppe und den unter a) beschriebenen Patientengruppen (beispielsweise im Hinblick auf Krankheit, Krankheitsstadium, Alter, Geschlecht, erwartete oder bezweckte Auswirkung des angewendeten medizinischen Verfahrens) besteht. Falls Sie unter a) keine Patientengruppe benannt haben, kann ein Eintrag hier entfallen.*

**Endometriose (Adenomyose):**

Entfällt

**Uterusmyome**

Entfällt

**Bösartige Neubildung der Leber**

Patienten mit Tumoren größer als 5 cm können mit USgHIFU behandelt werden. Auch Läsionen in der Nähe eines großen Gefäßes können sicher mittels USgHIFU behandelt werden.

**Bösartige Neubildung des Pankreas**

Patienten mit nicht operablem Pankreaskarzinom können mit USgHIFU behandelt werden.

**Bösartige Neubildung der Knochen**

Patienten mit primären Knochentumoren können mit USgHIFU behandelt werden. Bei sekundären Knochentumoren ist eine USgHIFU Behandlung im Rahmen der palliativen Therapie möglich.

### Abschnitt III A Weitere medizinproduktbezogene Angaben (sofern dem Krankenhaus bekannt)

Machen Sie in diesem Abschnitt III A weitere, dem Krankenhaus bekannte Angaben zum unter Abschnitt I Nummer 3 benannten Medizinprodukt. Sofern im Abschnitt I Nummer 3 mehrere Medizinprodukte benannt wurden, vervielfältigen Sie den Abschnitt III A und füllen Sie ihn je Medizinprodukt aus.

#### 1 Angabe zur Übermittlung von Abschnitt III B

Geben Sie nachstehend an, ob vom Hersteller des unter 2.1 genannten Medizinprodukts der Abschnitt III B („weitere medizinproduktbezogene Unterlagen des Herstellers“) zur Weiterleitung an den G-BA zur Verfügung gestellt wurde.

- Der Hersteller hat dem Krankenhaus den ausgefüllten und unterzeichneten Abschnitt III B zur Weiterleitung an den G-BA zur Verfügung gestellt.
- Der Hersteller hat dem Krankenhaus den ausgefüllten und unterzeichneten Abschnitt III B zur Weiterleitung an den G-BA **nicht** zur Verfügung gestellt.

#### 2 Allgemeine Angaben

Fügen Sie die technische Gebrauchsanweisung des Medizinprodukts bei und übermitteln Sie, falls verfügbar, weitere Dokumente, die die Funktionsweise des Medizinprodukts illustrieren.

2.1 Name des Medizinprodukts

Model JC Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System

2.2 Zweckbestimmung

Bei dem System handelt es sich um ein Medizinprodukt, das speziell für die nicht invasive Behandlung solider Tumoren mit hochintensiv fokussiertem Ultraschall (HIFU) vorgesehen ist.

2.3 Sind Ihnen weitere Medizinprodukte bekannt, die gleichartig zum unter 2.1 genannten Produkt sind und die im Rahmen der angefragten Methode zur Anwendung kommen können? Benennen Sie diese bitte. (optionale Angabe)

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

### 3 Erfahrungen bei der Anwendung des Medizinprodukts

*Beschreiben Sie nachstehend, welche Erfahrungen Sie in der bisherigen Anwendung des unter Nummer 2.1 genannten Medizinprodukts gesammelt haben: Welche Aspekte müssen bei der Handhabung beachtet werden? Haben sich bei der Anwendung besondere Vorteile oder Probleme ergeben? Gibt es bei der Anwendung des Produkts aus Ihrer Sicht spezifische Risiken für Patientinnen und Patienten?*

*Optional:*

*Welche Anforderungen für die Anwendung können Sie nach diesen Erfahrungen empfehlen (u. a. die Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte und des weiteren medizinischen Personals, spezielles Training (auch des Behandlungsteams), Überwachungsbedarf der Patientinnen oder Patienten, spezielle (Notfall-)maßnahmen, erforderliche apparativ-technische Rahmenbedingungen)? Bitte begründen Sie die Anforderungen soweit möglich.*

#### **Endometriose (Adenomyose):**

Die ersten Erfahrungen sind schon vor einigen Jahren gemacht worden mit kritischem Lesen und Lernen der zur Verfügung stehenden medizinischen Literatur. Durch mehrere Besuche des USg-HIFU-Zentrums Bonn, eine intensive Einarbeitung (2 Wochen) in mehreren Krankenhäusern mit USg-HIFU-Zentren in China und durch einzelne Behandlungen, die wir bei uns im USg-HIFU Zentrum Frankfurt durchgeführt haben, konnten wir die ersten praktischen Erfahrungen sammeln. Wichtige Aspekte, die beachtet werden müssen, sind: die richtige Auswahl der Patienten basierend auf klinischen und bildgebenden diagnostischen Untersuchungen, die Durchführung einer Ultraschall-Untersuchung vor der geplanten Therapie, um sicher zu gehen, dass ein sicherer Ultraschall-Zugang zur Läsion besteht. Während der Behandlung müssen geplante Pausen eingehalten werden, um möglichen Komplikationen wie z.B. Hautverbrennung zu vermeiden. Zudem ist eine engmaschigere Beobachtung der Patientinnen und Patienten während der Behandlung und nach der Behandlung notwendig. Es kann in seltenen Fällen zu Hautverbrennungen kommen. Diese sind meistens ersten oder zweiten Grades und benötigen in der Regel keine bzw. konservative Therapie. Hautverbrennungen dritten Grades sind äußerst selten. Eine Verletzung benachbarter Organe lässt sich durch eine adäquate Planung und Beobachtung der Therapie wesentlich vermeiden.

#### **Uterusmyome**

Die ersten Erfahrungen sind schon vor einigen Jahren gemacht worden mit kritischem Lesen und Lernen der zur Verfügung stehenden medizinischen Literatur. Durch mehrere Besuche des USg-HIFU-Zentrums Bonn, eine intensive Einarbeitung (2 Wochen) in mehreren Krankenhäusern mit USg-HIFU-Zentren in China und durch einzelne Behandlungen, die wir bei uns im USg-HIFU Zentrum Frankfurt durchgeführt haben, konnten wir die ersten praktischen Erfahrungen sammeln. Wichtige Aspekte, die beachtet werden müssen, sind: die richtige Auswahl der Patienten basierend auf klinischen und bildgebenden diagnostischen Untersuchungen, die Durchführung einer Ultraschall-Untersuchung vor der geplanten Therapie, um sicher zu gehen, dass ein sicherer Ultraschall-Zugang zur Läsion besteht. Während der Behandlung müssen geplante Pausen eingehalten werden, um möglichen Komplikationen wie z.B. Hautverbrennung zu vermeiden. Zudem ist eine engmaschigere Beobachtung der Patientinnen und Patienten während der Behandlung und nach der Behandlung notwendig. Es kann in seltenen Fällen zu Hautverbrennungen kommen. Diese sind meistens ersten oder zweiten Grades und benötigen in der Regel keine bzw. konservative Therapie.

Hautverbrennungen dritten Grades sind äußerst selten. Eine Verletzung benachbarter Organe lässt sich durch eine adäquate Planung und Beobachtung der Therapie wesentlich vermeiden.

### **Bösartige Neubildung der Leber**

Die ersten Erfahrungen sind schon vor einigen Jahren gemacht worden mit kritischem Lesen und Lernen der zur Verfügung stehenden medizinischen Literatur. Durch mehrere Besuche des USg-HIFU-Zentrums Bonn, eine intensive Einarbeitung (2 Wochen) in mehreren Krankenhäusern mit USg-HIFU-Zentren in China und durch einzelne Behandlungen, die wir bei uns im USg-HIFU Zentrum Frankfurt durchgeführt haben, konnten wir die ersten praktischen Erfahrungen sammeln. Wichtige Aspekte, die beachtet werden müssen, sind: die richtige Auswahl der Patienten basierend auf klinischen und bildgebenden diagnostischen Untersuchungen, die Durchführung einer Ultraschall-Untersuchung vor der geplanten Therapie, um sicher zu gehen, dass ein sicherer Ultraschall-Zugang zur Läsion besteht. Während der Behandlung müssen geplante Pausen eingehalten werden, um möglichen Komplikationen wie z.B. Hautverbrennung zu vermeiden. Zudem ist eine engmaschigere Beobachtung der Patientinnen und Patienten während der Behandlung und nach der Behandlung notwendig. Es kann in seltenen Fällen zu Hautverbrennungen kommen. Diese sind meistens ersten oder zweiten Grades und benötigen in der Regel keine bzw. konservative Therapie. Hautverbrennungen dritten Grades sind äußerst selten. Eine Verletzung benachbarter Organe lässt sich durch eine adäquate Planung und Beobachtung der Therapie wesentlich vermeiden.

### **Bösartige Neubildung des Pankreas**

Die ersten Erfahrungen sind schon vor einigen Jahren gemacht worden mit kritischem Lesen und Lernen der zur Verfügung stehenden medizinischen Literatur. Durch mehrere Besuche des USg-HIFU-Zentrums Bonn, eine intensive Einarbeitung (2 Wochen) in mehreren Krankenhäusern mit USg-HIFU-Zentren in China und durch einzelne Behandlungen, die wir bei uns im USg-HIFU Zentrum Frankfurt durchgeführt haben, konnten wir die ersten praktischen Erfahrungen sammeln. Wichtige Aspekte, die beachtet werden müssen, sind: die richtige Auswahl der Patienten basierend auf klinischen und bildgebenden diagnostischen Untersuchungen, die Durchführung einer Ultraschall-Untersuchung vor der geplanten Therapie, um sicher zu gehen, dass ein sicherer Ultraschall-Zugang zur Läsion besteht. Während der Behandlung müssen geplante Pausen eingehalten werden, um möglichen Komplikationen wie z.B. Hautverbrennung zu vermeiden. Zudem ist eine engmaschigere Beobachtung der Patientinnen und Patienten während der Behandlung und nach der Behandlung notwendig. Es kann in seltenen Fällen zu Hautverbrennungen kommen. Diese sind meistens ersten oder zweiten Grades und benötigen in der Regel keine bzw. konservative Therapie. Hautverbrennungen dritten Grades sind äußerst selten. Eine Verletzung benachbarter Organe lässt sich durch eine adäquate Planung und Beobachtung der Therapie wesentlich vermeiden.

### **Bösartige Neubildung der Knochen**

Die ersten Erfahrungen sind schon vor einigen Jahren gemacht worden mit kritischem Lesen und Lernen der zur Verfügung stehenden medizinischen Literatur. Durch mehrere Besuche des USg-HIFU-Zentrums Bonn, eine intensive Einarbeitung (2 Wochen) in mehreren Krankenhäusern mit USg-HIFU-Zentren in China und durch einzelne Behandlungen, die wir bei uns im USg-HIFU Zentrum Frankfurt durchgeführt haben, konnten wir die ersten praktischen Erfahrungen sammeln. Wichtige Aspekte, die beachtet werden müssen, sind: die richtige Auswahl der Patienten basierend auf klinischen und bildgebenden diagnostischen Untersuchungen, die Durchführung einer Ultraschall-Untersuchung vor der geplanten Therapie, um sicher zu gehen, dass ein sicherer Ultraschall-Zugang zur Läsion besteht. Während der Behandlung müssen geplante Pausen eingehalten werden, um möglichen Komplikationen wie z.B. Hautverbrennung zu vermeiden. Zudem ist eine engmaschigere Beobachtung der Patientinnen und Patienten während der Behandlung und nach der

Behandlung notwendig. Es kann in seltenen Fällen zu Hautverbrennungen kommen. Diese sind meistens ersten oder zweiten Grades und benötigen in der Regel keine bzw. konservative Therapie. Hautverbrennungen dritten Grades sind äußerst selten. Eine Verletzung benachbarter Organe lässt sich durch eine adäquate Planung und Beobachtung der Therapie wesentlich vermeiden.

**4      Angabe zu Vorkommnissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen**

*Sind Ihnen anhand von Mitteilungen des Herstellers oder des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) Vorkommnisse oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem unter 2 genannten Medizinprodukt bekannt? Wenn ja, welche? Sofern in Abschnitt III B vom Hersteller die Angaben zu Vorkommnissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen übermittelt werden, sind keine Angaben in diesem Feld notwendig.*

Laut Hersteller sind bisher keine Vorkommnissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aufgetreten.

## Abschnitt IV Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse

*Dieser Abschnitt dient der Darstellung der Informationsbeschaffung sowie der Benennung der ermittelten und als relevant eingestuften Informationen über den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der angefragten Methode. Dabei untergliedert sich die Informationsbeschaffung in eine Suche nach veröffentlichten Studien (Literaturrecherche), sowie eine Suche nach geplanten, noch laufenden, abgebrochenen oder abgeschlossenen Studien in mindestens einem Studienregister. Nachfolgend sind Mindestanforderungen an diese Suchschritte formuliert, die für eine Bewertung nach § 137h SGB V erfüllt sein müssen. Um die Wahrscheinlichkeit ggf. zu erhöhen, dass Sie alle für die Bewertung relevanten Informationen übermitteln, sind mögliche weitere, optionale Schritte für eine systematischere Informationsbeschaffung dargestellt. Die optionalen Anforderungen und Textfelder sind zur besseren Orientierung blau hinterlegt.*

### 1.1 Suche in bibliographischen Datenbanken

*Die Literaturrecherche soll mindestens in der frei verfügbaren Literaturdatenbank Medline (Pubmed) durchgeführt werden. Dokumentieren Sie im Folgenden die verwendete Suchstrategie und das Datum der Suche unter Nennung der Suchbegriffe (MeSH-Begriffe, Freitext-Begriffe) und deren Verknüpfungen. Einschränkungen bei der Suche (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen) sind zu beschreiben.*

*Fügen Sie die Gesamttreffer dieser Suche als Datei bei, die nach Möglichkeit in ein Literaturverwaltungsprogramm importiert werden kann (vorzugsweise \*.ris).*

**OPTIONAL:** *Für eine systematischere Recherche führen Sie diese zusätzlich in der Cochrane Library durch. Darüber hinaus kann eine Suche in weiteren, themenspezifischen Datenbanken zweckmäßig sein, etwa wenn für die Fragestellung typischerweise Publikationen in themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO, usw.) registriert werden. In diesem Fall sind die jeweils verwendeten Suchstrategien sowie das Datum der Recherche und vorgenommene Einschränkungen nachfolgend spezifisch für jede Datenbank darzustellen.*

Folgende Literatur haben wir am 26.10.16 über MEDLINE (Pubmed) gefunden, die Suche ist ohne Einschränkungen durchgeführt worden.

MeSH-Begriffe

Suchbegriff: high intensity focused ultrasound myoma

High-intensity focused ultrasound treatment of abnormal vaginal bleeding secondary to uterine myoma. Lim JH et al. J Ultrasound Med. (2011)

Suchbegriff: high intensity focused ultrasound endometriosis

Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for abdominal wall endometriosis: preliminary results. Wang Y et al. Eur J Radiol. (2011)

Freitext-Begriffe

Suchbegriff: ultrasound-guided high intensity focused ultrasound

High-intensity focused ultrasound combined with hysteroscopic resection to treat retained placenta accreta. Lee JS, Hong GY, Park BJ, Hwang H, Kim R, Kim TE. Obstet Gynecol Sci. 2016 Sep;59(5):421-5. doi: 10.5468/ogs.2016.59.5.421.

Clinical Use of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Tumor and Pain Reduction in Advanced Pancreatic Cancer. Strunk HM, Henseler J, Rauch M, Mücke M, Kukuk G, Cuhls H, Radbruch L, Zhang L, Schild HH, Marinova M. Rofo. 2016 Jul;188(7):662-70. doi: 10.1055/s-0042-105517. PMID: 27272685

High-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic carcinoma: evaluation of feasibility,

reduction of tumour volume and pain intensity. Marinova M, Rauch M, Mücke M, Rolke R, Gonzalez-Carmona MA, Henseler J, Cuhls H, Radbruch L, Strassburg CP, Zhang L, Schild HH, Strunk HM. Eur Radiol. 2016 Nov;26(11):4047-4056. PMID: 26886904

Clinical Predictors of Long-term Success in Ultrasound-guided High-intensity Focused Ultrasound Ablation Treatment for Adenomyosis: A Retrospective Study. Liu X, Wang W, Wang Y, Wang Y, Li Q, Tang J. Medicine (Baltimore). 2016 Jan;95(3):e2443. doi: 10.1097/MD.0000000000002443. PMID: 26817877

Using microbubble sonographic contrast agent to enhance the effect of high intensity focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids. Isern J, Pessarrodona A, Rodriguez J, Vallejo E, Gimenez N, Cassadó J, De Marco JA, Pedrerol A. Ultrason Sonochem. 2015 Nov;27:688-93. doi: 10.1016/j.ultsonch.2015.05.027. PMID: 26113390

Ultrasound Guided High Intensity Focused Ultrasound for malignant tumors: The Spanish experience of survival advantage in stage III and IV pancreatic cancer. Vidal-Jove J, Perich E, del Castillo MA. Ultrason Sonochem. 2015 Nov;27:703-6. doi: 10.1016/j.ultsonch.2015.05.026. PMID: 2604446

High-intensity focused ultrasound treatment of placenta accreta after vaginal delivery: a preliminary study. Bai Y, Luo X, Li Q, Yin N, Fu X, Zhang H, Qi H. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Apr;47(4):492-8. doi: 10.1002/uog.14867. PMID: 25846712

Ultrasound guided high intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation for uterine fibroids: Do we need the microbubbles? Orsi F, Monfardini L, Bonomo G, Krokidis M, Della Vigna P, Disalvatore D. Int J Hyperthermia. 2015 May;31(3):233-9. doi: 10.3109/02656736.2015.1004134. PMID: 25758436

**OPTIONAL:** In die nachfolgende Abbildung 1 können Sie für die Darstellung der Auswahl der Publikationen die entsprechenden Textfelder nutzen. Ausgehend von der Gesamttrefferzahl ist dabei darzulegen, anhand welches Prüfschrittes (in Titel / Abstract oder anhand der Volltextpublikation) und mit welchen Auswahlkriterien Publikationen im weiteren Prozess berücksichtigt oder ausgeschlossen wurden. Publikationen, die nach Prüfung des Volltextes ausgeschlossen wurden, können mit jeweiligem Ausschlussgrund in Tabelle 1 aufgelistet werden.

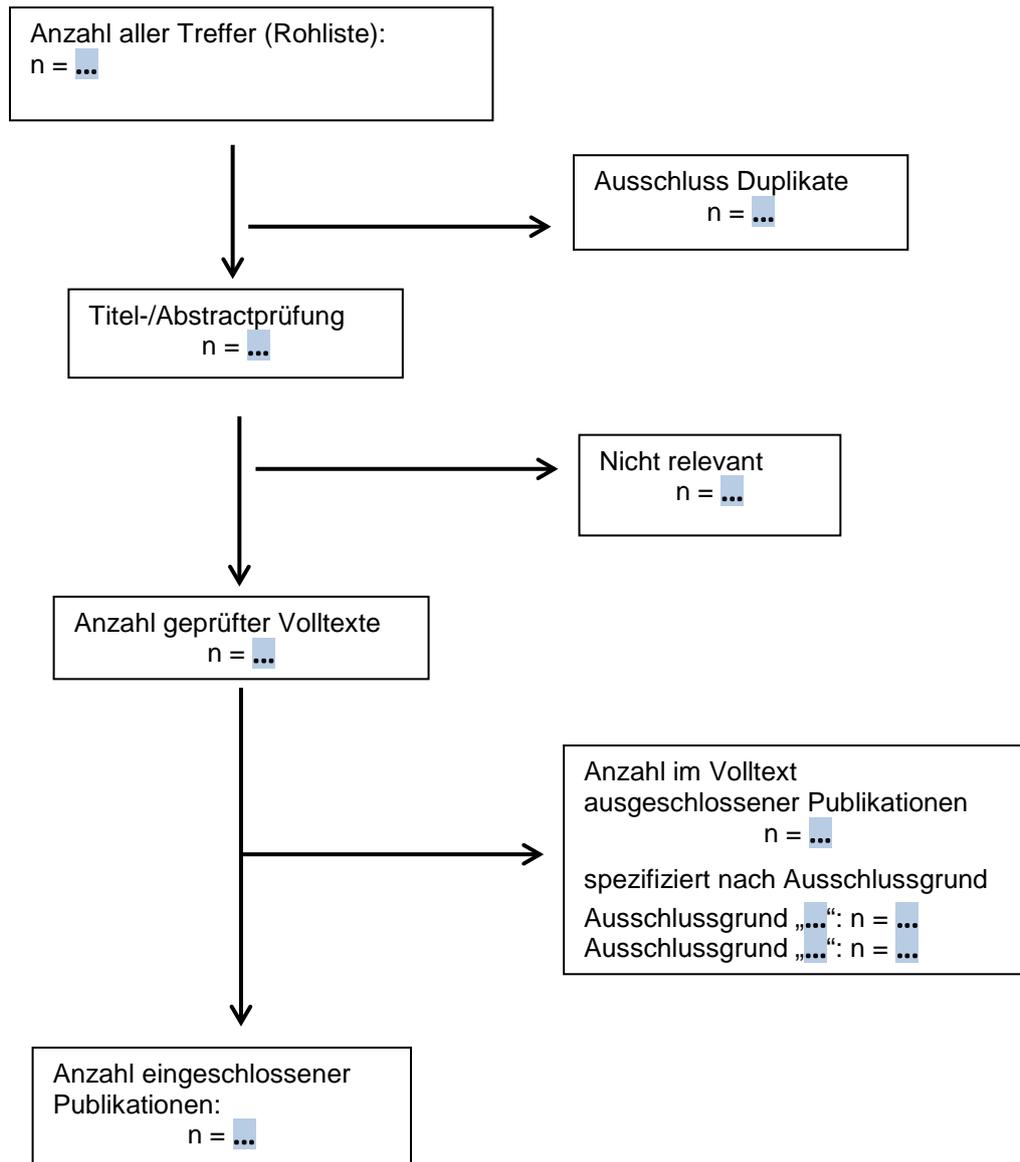


Abbildung 1: Flussdiagramm in Anlehnung an PRISMA<sup>1</sup>

**OPTIONAL:**

*Tabelle 1: Nach Prüfung von Volltexten ausgeschlossene Publikationen*

*Nachfolgend können Sie die Publikationen auflühren, die in bibliographischen Datenbanken ermittelt und nach Prüfung des Volltextes ausgeschlossen wurden; dabei können die jeweiligen Ausschlussgründe angegeben werden.*

Quellenangabe	Ausschlussgrund
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

<sup>1</sup> Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses  
37 von 64

## 1.2 Suche in Studienregistern

Die Suche in Studienregistern soll mindestens im Register WHO International Registry Trials Clinical Platform (<http://www.who.int/ictrp/en/>) durchgeführt und im nachfolgenden Textfeld dokumentiert werden.

**OPTIONAL:** *Erweitern Sie die Suche auf das Register [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oder führen Sie zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner Hersteller) durch. In diesem Fall sind nachfolgend die jeweiligen Suchstrategien je Register darzustellen.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## 2 Benennung der Studien für die Darstellung des Standes der medizinischen Erkenntnisse

In die nachfolgenden Tabellen sind die Eckpunkte der ermittelten und als relevant eingestuften Publikationen für die Darstellung des Standes der medizinischen Erkenntnisse einzutragen. Dabei befüllen Sie bitte zu Studien, zu denen bereits Ergebnisse vorliegen, die Tabelle 2 unter 2.1 und zu Treffern in Studienregistern, zu denen noch keine Ergebnisse vorliegen, die Tabelle 3 unter 2.2. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, in Tabelle 4 unter 2.3 die Eckpunkte relevanter Studien aufzuführen, die Ihnen bekannt sind, die aber nicht in einem der beiden Suchschritte ermittelt wurden. Weitere relevante Publikationen, wie Leitlinien, HTA-Berichte etc., die sich nicht in Tabelle 4 extrahieren lassen, können in Tabelle 8 unter 3. dargestellt werden.

### 2.1 Benennung derjenigen Studien zur angefragten Methode, die im Rahmen der vorgenannten Suchschritte identifiziert wurden und zu denen Ergebnisse vorliegen

Füllen Sie bitte für die Benennung der Studien Tabelle 2 aus. Unter „Anmerkungen“ besteht Raum für weitere Hinweise, z. B. wenn es zu einer Studie mehrere Publikationen gibt. Dabei ist für jede Studie eine neue Zeile einzufügen.

Tabelle 2: Eckpunkte der Studien zur angefragten Methode, zu denen Ergebnisse vorliegen

Quelle [Autor, Jahr oder Studiennummer im Register]	Name der Studie	Art der Publikation (Vollpublikation oder Abstract)	Studiendesig n (z. B. RCT, Fallserie)	Ort (Land) der Durchführung	Zahl der in die Studie eingeschloss enen Patientinnen und Patienten	Ggf. Nennung der Intervention/en oder diagnostischen Testverfahren, mit denen die angefragte Methode verglichen wird.	Erfasste Endpunkte	Anmerkungen
Lim JH et al. 2011	High-intensity focused ultrasound treatment of abnormal vaginal bleeding	Vollpublikation	Retrospektiv	Korea	2	Hysterektomie, myomektomie, UAE	Die hoch- intensiv fokussierte Ultraschallbe- handlung ist eine der am wenigsten invasiven Optionen bei dysfunktionaler	Keine

	secondary to uterine myoma.						vaginaler Blutung und ist eine effektive und sichere Alternative zu anderen Prozeduren für Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter mit (s.o.) und zusätzlichem Uterusmyom.	
Wang Y et al. 2011	Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for abdominal wall endometriosis: preliminary results	Vollpublikation	Retrospektiv	China	21	Chirurgie	Eine ultraschallgesteuerte HIFU-Ablation erscheint sicher und effektiv für die Behandlung von AWE (abdominal wall endometriosis) = Endometrisie der Bauchwand.	Keine
Lee JS et al. 2016	High-intensity focused ultrasound	Vollpublikation	Retrospektiv	Korea	1	Hysterektomie,	HIFU und hysteroskopische Resektion werden	

	nd combine d with hysteros copic resection to treat retained placenta accreta.						bewertet als eine sichere und effektive Methode zur Behandlung von Plazentarenti on accreta um Komplikationen durch übrigbleibende s Plazentagewe be zu vermeiden und die Zeugungsfähig keit zu verbessern.	
H. M. Strunk et al. 2016	Clinical Use of High- Intensity Focused Ultrasou nd (HIFU) for Tumor and Pain Reductio n in Advance d Pancreat ic	Vollpublikation	Retrospektiv	Deutschland	15	Kryotherapie, Radiofrequenz – und Mikrowellenablation	Der US- gesteuerte HIFU kann bei Patienten mit lokal fortgeschrittene m inoperablem Pankreaskarzin om, sofern ein geeignetes Schallfenster vorliegt, zur lokalen Tumorkontrolle und Linderung von	Keine

	Cancer.						tumorassoziierten Schmerzen eingesetzt werden.	
Marinova M et al. 2016	High-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic carcinoma: evaluation of feasibility, reduction of tumour volume and pain intensity	Vollpublikation	Prospektiv	Deutschland	13	0	Die HIFU-Ablation von Pankreaskarzinomen ist eine realisierbare, sichere und effektive Behandlung mit einem entscheidenden Vorteil was die Reduktion des Tumorumfanges und die Schmerzintensität betrifft. Die HIFU-Ablation von Pankreaskarzinomen ist eine realisierbare, sichere und effektive Behandlung mit einem entscheidenden Vorteil was die Reduktion des	Keine

							Tumorvolumen s und die Schmerzintensi- tät betrifft.	
Liu X et al. 2016	Clinical Predictor s of Long- term Success in Ultrasou nd- guided High- intensity Focused Ultrasou nd Ablation Treatme nt for Adenom yosis: A Retrospe ctive Study.	Vollpublikation	retrospektiv	China	230	0	Die ultraschallgest euerte HIFU- Ablation ist eine effektive Gebärmutterer haltende Behandlung für eine symptomatisch e Adenomyose mit passablem langfristigem Erfolg.	Keine
Isern J et al. 2015	Using microbu bble sonogra phic contrast agent to	Abstract	retrospektiv	Spanien	319	0	Die Beobachtunge n zeigen, dass der Gebrauch von SonoVue während der HIFU-	Keine

	enhance the effect of high intensity focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids.						Behandlung die Behandlungszeit und den Energiebedarf für die Behandlung von Myomen maßgeblich vermindern kann.	
Vidal-Jove J et al. 2015	Ultrasound Guided High Intensity Focused Ultrasound for malignant tumors: The Spanish experience of survival advantage in stage III and IV pancreatic cancer.	Abstract	retrospektiv	Spanien	140	-	HIFU ist eine möglicherweise effektive und sichere Modalität für die Behandlung von malignen Tumoren. HIFU beweist einen Überlebensvorteil in der Behandlung von inoperablem Bauchspeicheldrüsenkrebs.	Keine

Orsi F et al. 2015	Ultrasound guided high intensity focused ultrasound (USgHIFU) ablation for uterine fibroids: Do we need the microbubbles?	Abstract	Randomisiert	Italien	33	-	Die kontrastverstärkte Ultraschalluntersuchung war sicher und effektiv in der Verbesserung der Ultraschallführung während der HIFU-Ablation von Uterusmyomen. Außerdem erhöhte der Gebrauch der kontrastverstärkten Ultraschalluntersuchung während der HIFU-Sonifikation die Wirksamkeit der Ablation, was zu einer erheblicheren Volumenreduktion der Uterusmyomen nach einem und drei Monaten führte.	Keine
-----------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------	--------------	---------	----	---	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------

## 2.2 Benennung von Studien zur angefragten Methode, die in Studienregister(n) ermittelt wurden

Bitte nutzen Sie Tabelle 3 für die Benennung der Treffer aus Studienregister(n) zu geplanten, noch laufenden, abgebrochenen oder abgeschlossenen Studien. Dabei ist für jede Studie eine neue Zeile einzufügen.

Tabelle 3: Eckpunkte der Studien zur angefragten Methode, die in Studienregister(n) ermittelt wurden, aber in ihren Ergebnissen noch nicht publiziert sind

Quelle [Studiennummer im Register]	ggf. Name der Studie	Status der Studie [geplant, laufend, abgebrochen, abgeschlossen]	Studiendesign, (z. B. RCT, Fallserie)	Ort (Land) der Durchführung und geplantes Studienende	Anzahl der Patientinnen und Patienten, die eingeschlossen werden sollen	Ggf. . Nennung der Intervention/en oder diagnostischen Testverfahren, mit denen die angefragte Methode verglichen wird.	Benennung der Endpunkte, die erfasst werden sollen
HIFU-SOLTUM1909	Einsatz des hochfokussierten Ultraschalls (HIFU) zur lokal ablativen Therapie solider Tumoren	Rekrutierung läuft	retrospektiv registriert	Deutschland	25	-	Primärer Endpunkt  Machbarkeit und Wirksamkeit des Therapieverfahrens mittels hochintensiven fokussierten Ultraschalls bei Europäern mit soliden Tumoren.

							<p>Die Überprüfung der Tumorreduktion erfolgt durch bildegebende Verfahren (CT, MRT, US) im Rahmen der klinischen Routine.</p> <p>Die Evaluation der Symptomlinderung erfolgt durch standardisierte Fragebögen (EORTC-QLQ-C30; NRS, VAS).</p> <p>Alle Parameter werden erfasst vor der HIFU-Behandlung und bei jeder Follow-up-Visite (nach 1 Woche, nach 6 Wochen, und alle 3 Monate) für einen posttherapeutischen Zeitraum von</p>
--	--	--	--	--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

							<p>einem Jahr.</p> <p>Sekundärer Endpunkt</p> <p>Sicherheit der HIFU-Therapie; Auswirkung auf das progressionsfreie und Gesamtüberleben der Patienten.</p> <p>Evaluation durch Erfassung von kurz- und langfristigen Nebenwirkungen und Komplikationen</p> <p>Erfassung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens der behandelten Patienten</p>
--	--	--	--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 2.3 Benennung von Studien zur angefragten Methode, die nicht im Rahmen der Literaturrecherche identifiziert wurden

Hier besteht die Möglichkeit, Ihnen bekannte Studien zu benennen, die nicht in der Literaturrecherche identifiziert wurden. Dabei ist für jede Studie eine neue Zeile einzufügen.

Tabelle 4: Eckpunkte der abgeschlossenen (jedoch nicht im Rahmen der Literaturrecherche identifizierten) Studien zur angefragten Methode, zu denen Ergebnisse vorliegen

Quelle [Autor, Jahr oder Studiennummer im Register]	Name der Studie	Art der Publikation (Vollpublikation oder Abstract)	Studiendesign (z. B. RCT, Fallserie)	Ort (Land) der Durchführung	Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten	Ggf. Nennung der Intervention/en oder diagnostischen Testverfahren, mit denen die angefragte Methode verglichen wird.	Erfasste Endpunkte	Anmerkungen
Tan To Cheung, et al 2014	Survival analysis of high- intensity focused ultrasound therapy vs. transarteri- al chemoem- bolization for unresecta- ble hepatocell- ular	Vollpublikation	Retrospektiv	China	13	TACE	Die HIFU- Ablation ist eine sichere und effektive Methode bei inoperablen Leberzellkarzin- omen. Sie verzeichnet einen Überlebensvort- eil gegenüber einer Behandlung mit allein einer transarteriellen Chemoembolis	Keine

	carcinomas						ation.	
Tan To Cheung et al. 2012	Tolerance of High-Intensity Focused Ultrasound Ablation in Patients with Hepatocellular Carcinoma	Vollpublikation	Prospektive	China	100	TACE, RFA, Chirurgie	Die HIFU-Ablation wird im Allgemeinen von Leberkrebspatienten mit einer Zirrhose gut vertragen. Es ist sicher für Patienten der Child-Pugh-Stadien A und B sowie ausgewählten C-Patienten. Mit dieser neuen Modalität können Leberkrebspatienten, die in der Vergangenheit mit anderen chirurgischen Mitteln als unheilbar erachtet wurden, neue Hoffnung schöpfen.	Keine
Hye Young	Long-Term	Vollpublikation	Prospektiv	Korea	46	0	Der hoch-	Keine

Sung et al. 2011	Outcome of High-Intensity Focused Ultrasound in Advanced Pancreatic Cancer						intensiv fokussierte Ultraschall ist sicher und effektiv, was bei den meisten Patienten mit fortgeschrittener Pankreas Karzinom zu einer hervorragenden lokalen Tumorkontrolle führt.	
Tan To Cheung et al. 2011	High-intensity focused ultrasound as a treatment for colorectal liver metastasis in difficult position	Vollpublikation	Retrospektiv	China	1	laparoskopische hepatektomie	HIFU ist eine gänzlich non-invasive ablative Behandlungsmodalität. Sie erzeugt die mechanische Zerstörung bei Tumoren durch Koagulationsnekrose. Es ist eine sichere Alternativbehandlung bei Lebermetastasen, speziell wenn der Tumor an einer	Keine

							schwer zugänglichen Stelle sitzt und ein minimal-invasives Vorgehen gewünscht ist.	
Orsi et al. 2010	High-Intensity Focused Ultrasound Ablation: Effective and Safe Therapy for Solid Tumors in Difficult Locations	Vollpublikation	Retrospektiv	Italien	31	RFA, Chirurgie	Laut den kurz- und langfristigen Folgeergebnissen, kann die ultraschallgesteuerte HIFU-Ablation als sicheres und realisierbares Vorgehen bei der Handhabung von festen Tumoren an schwer zugänglichen Stellen betrachtet werden.	Keine
Lian Zhang et al. 2008	High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe	Vollpublikation	Prospektiv	China	39	RFA, TACE, Chirurgie	HIFU kann eine vollständige Tumor-Nekrose erreichen, selbst wenn	Keine

	therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins						die Läsion an benachbarten großen hepatischen Blutgefäßen liegt. In der Tat gibt es keine erkennbare Beschädigung der großen Gefäße, obwohl die benachbarte Läsion vollständig abgetragen wurde.	
--	----------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

**OPTIONAL:****2.4 Bisherige Ergebnisse der Studien**

Wenn Sie diese Option nutzen, dann tragen Sie in die nachfolgenden Tabellen die Darstellungen der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien bitte so ein, dass für jeden für die Bewertung nach § 137h SGB V relevanten Endpunkt eine neue Tabelle mit den jeweiligen Ergebnissen der Studien entsteht, die diesen Endpunkt erhoben haben (die Tabellenvorlagen sind entsprechend zu vervielfältigen). Dabei ist zwischen dichotomen (z. B. Ereignis eingetreten ja/nein) und kontinuierlichen (z. B. Score in einem Fragebogen) Endpunkten zu unterscheiden. Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen sollten ebenfalls in einer eigenen Tabelle dargestellt werden.

Wenn es sich bei der angefragten Methode um ein diagnostisches Verfahren handelt, welches bereits in Studien zum Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode eingesetzt wurde, können die Ergebnisse dieser Studien hier ebenfalls dargestellt werden. Dies hat den Hintergrund, dass nicht nur Studien zur diagnostischen Güte, sondern auch Studien zu therapeutischen Effekten, die auf dem Einsatz des diagnostischen Verfahrens beruhen, wichtige Ergebnisse zum diagnostisch-therapeutischen Pfad liefern können.

Tabelle 5: Ergebnisse von Studien zur therapeutischen Methode (bei Diagnostika: Studien zum diagnostisch-therapeutischen Pfad) für dichotome Endpunkte

Endpunkt X.				
Quellen [Autor, Jahr oder Studiennummer im Register]	ggf. Name der Studie	Ereignisse in der Interventions- gruppe	Ereignisse in der Vergleichsgruppe*	Maß für Unterschied, ggf. KI oder p-Wert
Mustermann et al. 2014	Name	n/N	n/N	RR= 0,80; [95% KI = 0,25 – 0,95]; p = 0,03

\*Soweit keine Vergleichsgruppe vorhanden ist, ist „keine Vergleichsgruppe vorhanden“ einzutragen.  
Abkürzungen: KI= Konfidenzintervall, RR=relatives Risiko

Tabelle 6: Ergebnisse von Studien zur therapeutischen Methode (bei Diagnostika: Studien zum diagnostisch-therapeutischen Pfad) für kontinuierliche Endpunkte

Endpunkt X.					
Quellen [Autor, Jahr oder Studennummer im Register]	ggf. Name der Studie	Operationalisierung des Endpunkts	Ergebnis in der Interventionsgrup pe	Ergebnis in der Vergleichsgruppe*	Maß für Unter- schied, ggf. 95%-KI oder p-Wert
Mustermann et al. 2014	Name	XYZ-Score nach 12 Monaten	MW (SD)	MW (SD)	+0,3; p= 0,03

\*Soweit keine Vergleichsgruppe vorhanden ist, ist „keine Vergleichsgruppe vorhanden“ einzutragen.  
Abkürzungen: KI= Konfidenzintervall, MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung

Tabelle 7: Ergebnisse von Studien zur diagnostischen Testgenauigkeit

Endpunkt X.						
Quellen [Autor, Jahr oder Studennummer im Register]	ggf. Name der Studie	Test/Diagnostisches Verfahren	Anzahl Patient en. (n)	Testgenauigkeit* in % [95%KI], n/N		Maß für Unter- schied, Vergleich 95%-KI, Delta, p-Wert
				Sensitivität	Spezifität	
Mustermann et al. 2014	Name	Indextest	160	77% [56-91%] 20/26 (n/N)	94% [89-97%] 126/134( n/N)	Sens.: Delta 27% [5- 46%], p=0,039** Spez.: Delta -4% [-9- 1%], p=0,125**
		(untersuchtes diagnostisches Verfahren)e	160	50% [30-70%] 13/26 (n/N)	98% [94-100%] 131/134 (n/N)	

\*Evtl. auch positiv und negativ prädiktiver Wert. \*\*McNemar-Test.  
Abkürzungen: KI= Konfidenzintervall, Sens=Sensitivität, Sp=Spezifität

**OPTIONAL:**

**3 Andere aussagekräftige Unterlagen für die Bewertung, jenseits der systematisch ermittelten Literatur**

*Nachfolgend besteht die Möglichkeit, weitere Publikationen (z.B. Leitlinien, HTA-Berichte, systematische Übersichtsarbeiten) darzustellen, die sich nicht in Tabelle 4 darstellen ließen, Ihnen jedoch bekannt sind und relevante Erkenntnisse mit Blick auf die Bewertung enthalten.*

Tabelle 8: Ergebnisse/Kernaussagen anderweitiger Publikationen/Studien

Quelle (Autor, Jahr)	Ergebnisse/Kernaussagen
Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.	Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**OPTIONAL:**

**4 Zusammenfassende Bewertung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Methode, einschließlich einer Einschätzung zur Ergebnissicherheit der dargestellten Studien**

*Nachfolgend besteht die Möglichkeit, den sich aus den genannten Angaben ergebenden Kenntnisstand zur Bewertung der Methode in kurzer Form darzustellen.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

## Abschnitt V      Eckpunkte einer Erprobungsstudie (optional auszufüllen)

Ein mögliches Ergebnis der Bewertung des Nutzens durch den G-BA kann sein, dass der Nutzen zwar als noch nicht hinreichend belegt anzusehen ist, aber die Methode unter Anwendung des Medizinproduktes das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet (§ 137h Absatz 1 Satz 4 Nummer 2 SGB V). In diesem Fall hat der G-BA innerhalb von sechs Monaten nach dem entsprechenden Beschluss über eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V zu entscheiden.

In diesem Abschnitt können Sie **optional** mögliche Eckpunkte einer Erprobungsstudie darlegen. Die hier dargelegten Eckpunkte werden bei der Konzeption der Erprobungsstudie berücksichtigt. Beachten Sie dabei bitte, dass die mit den Eckpunkten zu skizzierende Erprobungsstudie eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau (vgl. 2. Kapitel § 13 Absatz 2 VerFO) bezweckt. Für die Angaben zu den Eckpunkten sind klinisch-wissenschaftliche Begründungen wichtig.

Angaben in diesem Abschnitt haben keinen Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung. Der G-BA ist jedoch sehr an Informationen in diesem Bereich interessiert, insbesondere für den Fall, dass von Fachgesellschaften, Studiengruppen oder einzelnen Krankenhäusern bereits konkrete Studienkonzepte zur angefragten Methode in der Entwicklung befindlich sind. Die Informationen können dazu beitragen, dass die Erstellung einer Erprobungs-Richtlinie erleichtert wird.

Bei der Darlegung möglicher Eckpunkte beachten Sie bitte folgende Aspekte:

- Die Anforderungen an die Erprobung nach § 137e SGB V haben unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität die tatsächliche Durchführbarkeit der Erprobung und der Leistungserbringung zu gewährleisten.
- Die Erprobung ist in der Regel innerhalb von zwei Jahren abzuschließen, es sei denn, dass auch bei Straffung des Verfahrens im Einzelfall eine längere Erprobungszeit erforderlich ist.
- Krankenhäuser, die die Methode unter Anwendung des Medizinproduktes erbringen wollen, sind verpflichtet, an einer Erprobung nach § 137e SGB V teilzunehmen.

Unter Punkt A können Sie daher mögliche Eckpunkte einer Studie benennen, die den Nutzenbeleg erbringen soll und unter Punkt B können Sie mögliche Eckpunkte zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie darlegen.

### A.      Mögliche Eckpunkte einer Studie, die den Nutzenbeleg erbringen soll

#### 1      Fragestellung

Formulieren Sie hier die Fragestellung der Erprobungsstudie unter kurzer Benennung der Zielpopulation, der Intervention und der Kontrollintervention sowie der Endpunkte.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

#### 2      Studienpopulation

Die Angaben in Abschnitt II Nummer 2.3 können hier, soweit erforderlich, konkretisiert werden; Abweichungen gegenüber des Anwendungsgebietes in Abschnitt II Nummer 2.3 bedürfen der Begründung.

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**3 Intervention und Vergleichsintervention (Kontrolle)**

*Hier können Sie die in Abschnitt II Nummer 2.2 gemachten Angaben zur Intervention konkretisieren. Beschreiben und begründen Sie zudem auf Grundlage Ihrer Angaben in Abschnitt II Nummer 4.2a) die angemessene Vergleichsintervention für die mögliche Erprobungsstudie.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**4 Endpunkte**

*Benennen Sie einen patientenrelevanten primären Endpunkt. Schätzen Sie bezogen auf den primären Endpunkt den erwarteten Effekt begründet ab und legen Sie die klinische Relevanz des Effekts dar. Zudem sind mögliche weitere Endpunkte (sekundäre Endpunkte) sowie erwartete unerwünschte Ereignisse zu benennen. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt valide Erhebungsinstrumente und -methoden.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**5 Studientyp**

*Die Studie muss geeignet sein, eine Bewertung des Nutzens der Methode auf einem für eine spätere Richtlinienentscheidung ausreichend sicheren Erkenntnisniveau zu erlauben.*

*Hierbei soll es sich soweit möglich, um eine Studie der Evidenzstufe I gemäß 2. Kapitel § 11 VerFO mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) handeln. Bei seltenen Erkrankungen, bei Methoden ohne vorhandene Alternative oder aus anderen Gründen kann es unmöglich oder unangemessen sein, Studien dieser Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern. Soweit qualitativ angemessene Unterlagen dieser Aussagekraft nicht vorliegen, erfolgt die Nutzen-Schaden-Abwägung einer Methode aufgrund qualitativ angemessener Unterlagen niedrigerer Evidenzstufen. Die Anerkennung des medizinischen Nutzens einer Methode auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch - auch unter Berücksichtigung der jeweiligen medizinischen Notwendigkeit - zum Schutz der Patientinnen und Patienten umso mehr einer Begründung je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird. Dafür ist der potenzielle Nutzen einer Methode, insbesondere gegen die Risiken der Anwendung bei Patientinnen oder Patienten abzuwägen, die mit einem Wirksamkeitsnachweis geringerer Aussagekraft einhergehen. Hierbei ist insbesondere sicherzustellen, dass die methodischen Anforderungen an die Studiendurchführung unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität so ausgestaltet werden, dass sie hinreichend praktikabel sind.*

*Falls eine randomisierte kontrollierte Studie für die Erprobung nicht in Frage kommt, ist das zu begründen und darzulegen, wie mögliche Verzerrungen des Studienergebnisses vermieden werden sollen.*

*Legen Sie Maßnahmen dar, mit denen eine effektive Verblindung gewährleistet werden kann.*

*Spezifische Besonderheiten (z. B. mehr als 2 Behandlungsarme, Crossover- oder faktorielles Design, Nicht-Unterlegenheitsstudie etc.) sind spezifisch darzustellen und ggf. zu begründen.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**6 Sächliche, personelle und sonstige Anforderungen an die Qualität**

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**7 Fallzahlabeschätzung und Studiendauer**

*Nehmen Sie basierend auf dem unter Nummer 3 dargestellten erwarteten Effekt bezogen auf den primären Endpunkt eine vorläufige Fallzahlabeschätzung vor.*

*Geben Sie die geschätzte Studiendauer einschließlich der Nachbeobachtungszeit (ungefährer Zeitablaufplan untergliedert in Rekrutierung - Intervention - Beobachtung - Auswertung) sowie Erhebungszeitpunkte für die unter 3. benannten Endpunkte an. Das Follow-up ist unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs und der erwarteten Effekte zu begründen. Nehmen Sie anhand der Fallzahlplanung eine Abschätzung des Rekrutierungszeitraums vor und legen Sie das Vorgehen zur Rekrutierung der Studienteilnehmer dar.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**8 Studienkosten**

*Geben Sie eine Schätzung der möglichen Studienkosten einer Erprobungsstudie unter Berücksichtigung der Ausführungen unter Nummer 1 bis 7 an. Hierbei sind die Kosten der Erstellung des Studienprotokolls von den Kosten der Studiendurchführung und -auswertung abzugrenzen.*

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**B. Mögliche Eckpunkte zur Lieferung flankierender Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit im Sinne einer Beobachtungsstudie (einschließlich Schätzung möglicher Kosten)**

Klicken Sie hier, um einen Text einzugeben.

**Abschnitt VI    Literaturverzeichnis****1   Im Formular zitierte Literatur**

*Führen Sie nachfolgend sämtliche im Formular zitierten Quellen in alphabetischer Reihenfolge des Nachnamens des Erstautors auf Grundlage einer gängigen wissenschaftlichen Formatierung (zum Beispiel Vancouver System) auf.*

**Literatur zu Endometriose (Adenomyose)**

- ACOG Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG practice bulletin. Medical management of endometriosis. No. 11, December 1999. Clinical management guidelines for obstetriciangynecologists. *Int J Gynecol Obstet* 2000;71:183-96.
- Albrecht H. Die Endometriose. in: Seitz L, Amreich AI (Hrsg): *Biologie und Pathologie des Weibes*, Bd. IV. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Innsbruck-München-Wien (1955), S. 190-288
- Bratby MJ, Walker WJ. Uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis: mid-term results. *Eur J Radiol* 2009;70:128-32.
- Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:1374-84.
- Fukunishi H, Funaki K, Yamaguchi K, Maeda T, Kaji Y. Early results of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of adenomyosis: analysis of 20 cases. *J Minim Invasive Gynecol* 2008;15:571-9.
- Garcia L, Isaacson K. Adenomyosis: Review of the literature. *J Min Invas Gynecol* 2011;18:428-37.
- Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-99.
- Haas D, Chvatal R, Reichert B, Renner S, Shebl Omar, Binder H, Wurm P, Oppelt P. Endometriosis – a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:667-70.
- Hudelist G, Keckstein J. Die Wertigkeit der Vaginalsonographie in der präoperativen Diagnostik der Adenomyose und tief infiltrierenden Endometriose. *praxis* 2009;98:603-7.
- Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, Yabuta M, Suginami R, Taniguchi F: Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:114.e1-7.
- Krüger K, Behrendt K, Niedobitek-Kreuter G, Koltermann K, Ebert AD. Location-dependent value of pelvic MRI in the preoperative diagnosis of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;doi:pii:S0301-2115(13)00093-6.
- Leyendecker G, Kunz G, Noe M, Herbertz M, Mall G. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update* 1998;4:752-62. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:529-38.
- Meredith SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:107.e1-6.
- Meyer R. Über den Stand der Frage der Adenomyositis, Adenomyome im allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis seroepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. *Zentralbl Gynäkol* 1919;36:745-50.
- Pepas L, Deguara C, Davis C. Update on the surgical management of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24:259-64.
- Rauch M, Marinova M, Strunk H. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht invasiven Tumorablation. *Radiologie up2date* 2015; 15:15-34.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of the endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927a;14:422. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol* 1927b;3:93-109.
- Schweppe KW. Endometriose - Eine Erkrankung ohne Lobby. *Zentralbl Gynäkol* 2003;125: 233.

- Shaw RW. An Atlas of Endometriosis. Parthenon Publishing Group, Carnforth-Pearl River (1993)
- Shehata IA. Treatment with high intensity focused ultrasound: secrets revealed. *Eur J Radiol* 2012; 81:534-41.
- Wang W, Wang Y, Wang T et al. Safety and efficacy of US-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of submucosal fibroids. *Eur Radiol* 2012; 22: 2553 – 2558
- Wu F, Zhou L, Chen WR. Host antitumour immune responses to HIFU ablation. *Int J Hyperthermia* 2007; 23:165-71.
- Yang Z, Cao YD, Hu LN et al. Feasibility of laparoscopic high-intensity focused ultrasound treatment for patients with uterine localized adenomyosis. *Fertil Steril* 2009; 91: 2338 – 2343.
- Zhang X, Li K, Xie B et al. Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124: 207 – 211

### **Literatur zu Uterusmyome**

- [1] Jahn I, Andrea Eberle, Niehues C, Birn A, Horch K. Gebärmuttererkrankungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheitsberichterstattung - Themenhefte ed. Deutschland: Robert Koch-Institut, 2007.
- [2] Frauenärzte. Myom Therapie. In: Netz Fi, ed.: Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF) in collaboration with Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).
- [3] Ärztebeirat. Myomembolisation (Gebärmutter erhaltend). In: Gremium DiÄeu, ed.: Interdisziplinärer Ärztebeirat.
- [4] Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37:157-81.
- [5] Rauch M, Marinova M, Strunk H. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht invasiven Tumorablation. *Radiologie up2date* 2015; 15:15-34.
- [6] Shehata IA. Treatment with high intensity focused ultrasound: secrets revealed. *Eur J Radiol* 2012; 81:534-41.
- [7] Wu F, Zhou L, Chen WR. Host antitumour immune responses to HIFU ablation. *Int J Hyperthermia* 2007; 23:165-71.
- [8] Zhang L, Zhang W, Orsi F, Chen W, Wang Z. Ultrasound-guided high intensity focused ultrasound for the treatment of gynaecological diseases: A review of safety and efficacy. *Int J Hyperthermia* 2015; 31:280-4.
- [9] Wang W, Wang Y, Wang T, Wang J, Wang L, Tang J. Safety and efficacy of US-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of submucosal fibroids. *Eur Radiol* 2012; 22:2553-8.
- [10] Qin J, Chen JY, Zhao WP, Hu L, Chen WZ, Wang ZB. Outcome of unintended pregnancy after ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 117:273-7.
- [11] Wang F, Tang L, Wang L, et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound vs laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol* 2014; 21:279-84.
- [12] Kroncke T, David M. Magnetic resonance guided focused ultrasound for fibroid treatment--results of the second radiological gynecological expert meeting. *Rofo* 2015; 187:480-2.

### **Literatur zu bösartige Neubildung der Leber**

- Chan, A.C., Cheung, T.T., Fan, S.T., Chok, K.S., Chan, S.C., Poon, R.T., and Lo, C.M. 2013. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound therapy versus radiofrequency ablation in the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* **257**(4): 686-692. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182822c02.
- Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., and Parkin, D.M. 2010. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* **127**(12): 2893-2917. doi: 10.1002/ijc.25516.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., and Forman, D. 2011. Global cancer

- statistics. *CA Cancer J Clin* **61**(2): 69-90. doi: 10.3322/caac.20107.
- Jin, C., Zhu, H., Wang, Z., Wu, F., Chen, W., Li, K., Su, H., Zhou, K., and Gong, W. 2011. High-intensity focused ultrasound combined with transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: long-term follow-up and clinical analysis. *Eur J Radiol* **80**(3): 662-669. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.08.042.
- KREBSREGISTERDATEN. 2015. Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C18 – C21 [accessed 27.10.2016].
- Orsi, F., Zhang, L., Arnone, P., Orgera, G., Bonomo, G., Vigna, P.D., Monfardini, L., Zhou, K., Chen, W., Wang, Z., and Veronesi, U. 2010. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *AJR Am J Roentgenol* **195**(3): W245-252. doi: 10.2214/AJR.09.3321.
- Rauch, M., Marinova, M., and Strunk, H. 2015. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht invasiven Tumorablation. *Radiologie up2date* **15**(01): 15-34.
- Scherübl, H. 2016. Behandlungsmethoden bei Leberkrebs. Available from <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/leberkrebs/therapie.html> [accessed 27.10.2016].
- Soll, C., Schadde, E., Petrowsky, H., and Clavien, P.-A. 2013. Primäre und sekundäre Lebertumore: Techniken der Leberresektion. *Schweiz Med Forum* **13**(18): 363-368.
- Vallancien, G., Chartier-Kastler, E., Harouni, M., Chopin, D., and Bougaran, J. 1993. Focused extracorporeal pyrotherapy: experimental study and feasibility in man. *Semin Urol* **11**(1): 7-9.
- Wu, F., Wang, Z.B., Chen, W.Z., Zou, J.Z., Bai, J., Zhu, H., Li, K.Q., Jin, C.B., Xie, F.L., and Su, H.B. 2005. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization. *Radiology* **235**(2): 659-667. doi: 10.1148/radiol.2352030916.
- Zhang, L., Zhu, H., Jin, C., Zhou, K., Li, K., Su, H., Chen, W., Bai, J., and Wang, Z. 2009. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol* **19**(2): 437-445. doi: 10.1007/s00330-008-1137-0.

### Literatur zu bösartige Neubildung des Pankreas

- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, and Bray, F. 2014. Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Available from <http://globocan.iarc.fr> [accessed 27.10.2016].
- Geißler, M., Kleeberg, J., Lordick, F., and Seufferlein, T.T. 2013. S3-Leitlinie zum exokrinen Pankreaskarzinom. Leitlinienprogramm Onkologie.
- Hohenberger. 2015. BAUCHSPEICHELDRÜSENKREBS – THERAPIE. Available from <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/bauspeicheldruesenkrebs/therapie.html> [accessed 27.10.2016].
- Orsi, F., Zhang, L., Arnone, P., Orgera, G., Bonomo, G., Vigna, P.D., Monfardini, L., Zhou, K., Chen, W., Wang, Z., and Veronesi, U. 2010. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *AJR Am J Roentgenol* **195**(3): W245-252. doi: 10.2214/AJR.09.3321.
- Rauch, M., Marinova, M., and Strunk, H. 2015. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU): Grundlagen und Einsatz zur nicht invasiven Tumorablation. *Radiologie up2date* **15**(01): 15-34.
- Wang, X., and Sun, J. 2002. High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma. *Chin Med J (Engl)* **115**(9): 1332-1335.
- Wu, F., Wang, Z.B., Zhu, H., Chen, W.Z., Zou, J.Z., Bai, J., Li, K.Q., Jin, C.B., Xie, F.L., and Su, H.B. 2005. Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. *Radiology* **236**(3): 1034-1040. doi: 10.1148/radiol.2362041105.

**Literatur zu bösartige Neubildung der Knochen**

Chen, W., Zhu, H., Zhang, L., Li, K., Su, H., Jin, C., Zhou, K., Bai, J., Wu, F., and Wang, Z. 2010. Primary bone malignancy: effective treatment with high-intensity focused ultrasound ablation. *Radiology* 255(3): 967-978. doi: 10.1148/radiol.10090374.

Husmann, G., Kaatsch, P., Katalinic, A., Bertz, J., Haberland, J., Kraywinkel, K., and Wolf, U. 2010. Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends. Available from [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2010.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2010.pdf?__blob=publicationFile) [accessed 27.10.2016].

Reichardt, P. 2014. KNOCHENKREBS - THERAPIE. Available from <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/knochenkrebs/therapie.html> [accessed 27.10.2016].

Wu, F., Wang, Z.B., Chen, W.Z., Zou, J.Z., Bai, J., Zhu, H., Li, K.Q., Xie, F.L., Jin, C.B., Su, H.B., and Gao, G.W. 2004. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med Biol* 30(2): 245-260. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2003.10.010.

Zhang, L., and Wang, Z.B. 2010. High-intensity focused ultrasound tumor ablation: review of ten years of clinical experience. *Front Med China* 4(3): 294-302. doi: 10.1007/s11684-010-0092-8.

**Abschnitt VII    Unterschrift**

Hiermit erklärt das Krankenhaus,

- dass die Inhalte des Formulars vollständig und richtig sind,
- dass die Hinweise zu Beginn des Formulars zur Kenntnis genommen wurden,
- dass das Formular keine Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse enthält und dass etwaige Anlagen, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse beinhalten, entsprechend der Allgemeinen Hinweise gekennzeichnet und auf der DVD abgespeichert wurden und
- dass es der Veröffentlichung der Einträge im Formular anlässlich des Verfahrens zur Ergänzung von Informationen gemäß 2. Kapitel § 35 VerFO zustimmt und dass der Veröffentlichung keine Rechte Dritter (insbesondere Urheberrechte und Datenschutzrechte) entgegenstehen. Ausgenommen von der Veröffentlichung sind die Angaben zum anfragenden Krankenhaus in Abschnitt I Nummer 1 und 2, sofern das Krankenhaus der Veröffentlichung dieser Angaben nicht zugestimmt hat, sowie die eingereichten Anlagen.

Datum	Name des Unterzeichners	Unterschrift*
15. November 2016	Dr. Brenda-Christina Weiser	

\* Eine für das Krankenhaus im Umfang der vorstehenden Informationsübermittlung nach § 137h Absatz 1 SGB V vertretungsberechtigte Person oder eine von ihr bevollmächtigte Person muss die Unterschrift leisten. Fehlt es an einer solchen Unterschrift, gilt die Information als nicht eingegangen.