

Gutachten

LAight-Therapie bei Akne inversa (Hidradenitis suppurativa)

Stand: 26. Januar 2024



IMPRESSUM

Autorinnen

Monika Becker

Dr. Andrea Lichterfeld-Kottner

Bereich Evidenzbasierte Medizin
Medizinischer Dienst Bund, Essen

Recherche und Literaturbeschaffung

Corina Preuß
Bereich Evidenzbasierte Medizin
Medizinischer Dienst Bund, Essen

Review

Dr. Sandra Janatzek
Bereich Evidenzbasierte Medizin
Medizinischer Dienst Bund, Essen

Das Gutachten wurde darüber hinaus von einem externen Sachverständigen mit klinischer Expertise gereviewt.

Externe Sachverständige haben alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen offenzulegen. Der Medizinische Dienst Bund hat ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Für die Inhalte des Gutachtens ist allein der Medizinische Dienst Bund verantwortlich.

Herausgeber

Medizinischer Dienst Bund
Theodor-Althoff-Str. 47
45133 Essen
Telefon: 0201 8327-0
Telefax: 0201 8327-100
E-Mail: office@md-bund.de
Internet: md-bund.de

Gliederung

Gliederung.....	3
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
Kurzfassung	8
1 Auftrag	10
2 Medizinischer Hintergrund	11
3 Methodik.....	13
3.1 Definition der Einschlusskriterien.....	13
3.2 Literaturrecherche	13
3.3 Studienregisterrecherche	14
3.4 Screeningprozess	14
3.5 Datenextraktion	14
3.6 Ergebnissynthese	15
3.7 Bewertung des Verzerrungspotentials	15
3.8 Ableitung der Nutzenaussagen.....	15
4 Ergebnisse	17
4.1 Ergebnis der Literaturrecherche.....	17
4.2 Recherche in Studienregistern.....	19
4.3 Studienpool.....	19
4.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	19
4.5 Bewertung des Verzerrungspotentials	26
4.6 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	29

4.6.1	LAight + medikamentöse Therapie versus alleinige medikamentöse Therapie	29
4.6.2	Ergänzende Betrachtung der EsmAiL-Studie und NICE-Studie.....	30
4.6.3	Gesamtbewertung.....	31
5	Diskussion.....	36
6	Fazit.....	38
7	Literaturverzeichnis	39
8	Anhang	41
8.1	Dokumentation der Recherchen	41
8.2	Ausgeschlossene Volltexte	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Selektionsprozess der systematischen Literaturrecherche	18
--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Studienpool	19
Tabelle 2:	Charakteristika der eingeschlossenen Studien	22
Tabelle 3:	Verzerrungspotential für relevante Endpunkte der RELIEVE-Studie mittels RoB 2	26
Tabelle 4:	Verzerrungspotential für relevante Endpunkte der Studie Lyons 2022 mittels RoB 2	27
Tabelle 5:	Verzerrungspotential für relevante Endpunkte der EsmAiL-Studie mittels RoB 2	28
Tabelle 6:	Verzerrungspotential für relevante Endpunkte der NICE-Studie mittels RoB 2	29
Tabelle 7:	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	32

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CCRCT	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
DLQI	Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HiSCR	Hidradenitis suppurativa clinical response
HS-PGA	Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment
IHS4	International Hidradenitis Suppurativa Score System
IPL	intensiv gepulstes Licht
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
NRS	Numerische Ratingskala
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RF	Radiofrequenz
RoB	Risk of Bias
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschte Ereignisse
v. a.	vor allem
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel

Kurzfassung

Fragestellung

Das Ziel des Gutachtens war es, den Nutzen der LAight-Therapie bei Akne inversa (Hidradenitis suppurativa) und ggf. anderen Hauterkrankungen, für die die LAight-Therapie zugelassen ist, im Vergleich zu anderen Verfahren oder keiner Therapie in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu bewerten.

Methodik

Eingeschlossen wurden Studien zu Patientinnen und Patienten mit einer Indikation, für die die LAight-Therapie zugelassen ist (Akne inversa, Akne vulgaris, Akne conglobata, akuter Abszess), in denen eine LAight-Therapie (alleine oder kombiniert mit einem anderen Verfahren) mit keiner oder einer alternativen Therapie verglichen wurde. Es wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder systematische Übersichtsarbeiten über RCTs, die patientenrelevante Endpunkte berichten, berücksichtigt.

Zur Identifikation relevanter Studien wurden systematische Recherchen in folgenden bibliographischen Datenbanken durchgeführt: Medline (via PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), EMBASE (via OVID) und Epistemonikos (Recherchedatum: Oktober 2023). Darüber hinaus erfolgte eine Studienregisterrecherche in Clinicaltrials.gov, im Meta-Register ICTRP der WHO und im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS).

Das Titel-/Abstract- und Volltext-Screening der Referenzen aus der bibliographischen Recherche wurde von zwei Personen unabhängig voneinander, das Screening der durch die Studienregisterrecherche identifizierten Studien von einer Person durchgeführt.

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studie wurde von zwei Personen unabhängig voneinander mit dem Cochrane Risk of Bias Tool Version 2 (RoB 2) bewertet.

Studien- und Patientencharakteristika sowie Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wurden von einer Person in standardisierte Tabellen extrahiert und von einer zweiten Person überprüft. Die Ergebnissynthese erfolgte indikationsspezifisch.

Für die Gesamteinschätzung des Nutzens erfolgte nach Abwägung von Nutzen und Schaden in Abhängigkeit der Ergebnissicherheit der Ergebnisse eine endpunktübergreifende Einstufung in eine der folgenden Kategorien: Nachweis / Hinweis / erster Hinweis / kein Hinweis.

Ergebnisse

Es wurden vier Primärstudien zu der Indikation Akne Inversa über alle Schweregrade nach Hurley eingeschlossen. Zu anderen Indikationen wurden keine Studien identifiziert. Über die Recherche in Studienregistern wurden keine laufenden oder geplanten Studien zur LAight-Therapie gefunden.

Die vier Studien unterschieden sich vor allem hinsichtlich der Interventions- und Kontrollgruppen, aber auch zum Teil hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung in den Studienpopulationen. Die LAight-Therapie wurde in einer Studie im Rahmen eines multimodalen Versorgungskonzepts und in zwei Studien zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie eingesetzt. In einer Studie war die LAight-Therapie

die alleinige Therapieform und wurde mit ihren Einzelkomponenten (intensiv gepulstes Licht und Radiofrequenz) verglichen. Da es sich bei den Einzelkomponenten der LAight-Therapie um keine gängigen Therapieformen handelt, wurde diese Studie lediglich ergänzend betrachtet. Ebenso flossen die Ergebnisse der Studie, in der ein multimodales Versorgungskonzept mit der Routineversorgung verglichen wurde, nur ergänzend in das Gutachten ein, da die Ergebnisse keine Rückschlüsse alleine auf den Nutzen der LAight-Therapie zuließen. Die LAight-Therapie wurde in den Studien zweiwöchentlich über einen Zeitraum von 12 bis 20 Wochen eingesetzt.

In den eingeschlossenen Studien wurden verwertbare Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für einen Beobachtungszeitraum von 12 Wochen bis hin zu 12 Monaten berichtet. Das Verzerrungspotential der meisten Endpunkte wurde als hoch eingestuft.

Die Anwendung einer zusätzlichen LAight-Therapie gegenüber einer alleinigen (topischen) medikamentösen Therapie zeigte nach 16 Wochen in einer Studie statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile hinsichtlich der Endpunkte Schwere der Erkrankung und Therapieansprechen. Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schmerzen wurden ebenfalls statistisch signifikante Vorteile zugunsten der LAight-Therapie festgestellt, die klinische Relevanz war jedoch unklar. Die Ergebnisse zur Schwere der Erkrankung und zum Therapieansprechen wurden in dieser Studie als gering verzerrt eingeschätzt. In einer kleineren Split-Body Studie wurden im intraindividuellen Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt, allerdings ist die Ergebnissicherheit bei dieser Studie als gering einzustufen.

Der Einsatz eines multimodalen Versorgungskonzeptes, in dem die LAight-Therapie eine Behandlungskomponente darstellte, zeigte nach 12 Monaten statistisch signifikante Vorteile im Vergleich zur Routineversorgung hinsichtlich der Schwere der Erkrankung und bezogen auf selbstberichtete Endpunkte, wie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schmerzen sowie depressive Symptome und Angstsymptome.

Fazit

In der endpunktübergreifenden Gesamtbewertung ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen einer zusätzlichen LAight-Therapie gegenüber einer alleinigen (topischen) medikamentösen Therapie bei Akne inversa mit Schweregrad Hurley I und II. Dies begründet sich vor allem durch statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Schwere der Erkrankung und das Therapieansprechen in einer Studie.

Die in einer Studie beobachteten Vorteile eines die LAight-Therapie umfassenden multimodalen Versorgungskonzeptes gegenüber der Routineversorgung lassen keine Rückschlüsse darauf zu, in welchem Maße die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf die LAight-Therapie zurückzuführen sind.

Hinsichtlich des Nutzens der Anwendung der LAight-Therapie bei anderen Hauterkrankungen kann keine Aussage getroffen werden.

1 Auftrag

Der Medizinische Dienst Bund wurde am 02.10.2023 vom GKV-Spitzenverband, Abteilung Medizin, beauftragt, ein Gutachten zur LAight-Therapie bei Akne inversa (und anderen Hauterkrankungen) zu erstellen.

Das Ziel des Gutachtens war es, den Nutzen der LAight-Therapie im Vergleich zu anderen Verfahren oder keiner Therapie in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu bewerten.

2 Medizinischer Hintergrund

Die Akne inversa (auch: Hidradenitis suppurativa) ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, bei der es zu wiederkehrenden Entzündungen von Haarfollikeln oder Talgdrüsen kommt. In der Folge entstehen schmerzhafte Knötchen und Abszesse, die sich auch großflächig ausbreiten können. Die Akne inversa tritt vorwiegend in den Achselhöhlen, Leisten und im Anogenitalbereich auf [1]. Durch die Chronizität der Erkrankung ist die Lebensqualität der Betroffenen in der Regel erheblich beeinträchtigt [2]. Die Ursache für die Erkrankung ist weitestgehend ungeklärt. Allerdings scheinen eine genetische Prädisposition, in Verbindung mit weiteren Risikofaktoren, wie zum Beispiel Rauchen oder Adipositas, die Entzündungsprozesse triggern zu können [3].

Die Angaben zur Prävalenz der Akne inversa variieren in der Literatur. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2021 fand eine geschätzte Gesamtprävalenz von 0,4 % in Europa, USA und Australien [4]. Allerdings wird eine hohe Dunkelziffer vermutet, da die Diagnose häufig erst stark verzögert gestellt wird [2, 5]. Frauen sind mehr als doppelt so häufig betroffen wie Männer [6]. Die höchste Prävalenz wurde in der Altersgruppe von 30 bis 39 Jahren beobachtet [6]. Der Schweregrad der Erkrankung kann über die Stadieneinteilung nach Hurley in drei Stadien eingeteilt werden[7]:

- Stadium I: entzündete Knoten / einzelne Abszesse; keine Fisteln; keine Vernarbung
- Stadium II: mehrere entzündete Knoten/Abszesse mit Fisteln und/oder Narben
- Stadium III: flächiger Befall mit Abszessen, Fisteln und Narbenzügen

Die Therapie der Akne inversa sollte sich nach der individuellen Beeinträchtigung der Betroffenen sowie nach dem Schweregrad der Erkrankung richten [1]. Die Patientinnen und Patienten sollen, soweit erforderlich und möglich, bestehende Risikofaktoren mit möglichem Einfluss auf Prognose und Effektivität der Behandlungen reduzieren, das heißt ggf. das Rauchen einstellen und Übergewicht verringern. Weiter stehen verschiedene Maßnahmen zur Verfügung, wie zum Beispiel chirurgische Interventionen sowie topische und systemische medikamentöse Therapien mit Antibiotika [1].

Als neuartige Behandlungsmöglichkeit ist seit Dezember 2016 die LAight-Therapie der Firma LENICURA zugelassen. Dabei handelt es sich um eine nicht invasive Behandlungsmethode, die eine Kombination aus intensiv gepulstem Licht und Radiofrequenz verwendet. Das Verfahren ist laut Angaben des Herstellers mit allen anderen Therapieoptionen kombinierbar [8]. Die LAight-Therapie ist neben der Akne inversa auch für akute Abszesse sowie Akne vulgaris und Akne conglobata zugelassen [9].

Mögliche Nebenwirkungen sind anhaltendes Wärmegefühl und Rötung der behandelten Areale, welche in der Regel nach 24 Stunden abklingen, sowie erhöhter Juckreiz und Pigmentstörungen. In sehr seltenen Fällen können eine Beschädigung der Hautoberfläche (z. B. Verbrennungen und Blasen) sowie Ödeme, brüchige Haut und vermehrt Blutergüsse auftreten [9].

Kontraindikationen an den zu behandelnden Körperregionen sind laut Hersteller [9]:

- Melanom oder Hautkrebs
- ansteckende Hautkrankheiten
- Tattoos, Piercings, Permanent Make-up oder Branding
- Unterspritzungen (innerhalb der letzten 6 Monate)
- Implantate im Radius von 10 cm.

Generell sollte das Verfahren nicht in der Schwangerschaft, bei Epilepsie, Herzschrittmacher/-stimulator oder extremer Fotosensitivität angewandt werden.

3 Methodik

Für die systematische Bewertung der Evidenzlage wurden folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

- Definition der Einschlusskriterien relevanter Studien
- Durchführung einer systematischen Literaturrecherche
- Entscheidung über Ein- und Ausschluss der identifizierten Referenzen anhand der definierten Kriterien
- Datenextraktion
- Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse
- Bewertung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Primärstudien auf Endpunktebene

3.1 Definition der Einschlusskriterien

Für die Studiaauswahl wurden folgende Einschlusskriterien definiert:

- Population (Einschlusskriterium [E] 1): Patientinnen und Patienten mit einer für die LAight-Therapie zugelassenen Indikation (Akne inversa, Akne vulgaris, Akne conglobata, akuter Abszess)
- Intervention (E2): LAight-Therapie (alleine oder in Kombination)
- Kontrolle (E3): jegliche Kontrolle
- Outcome (E4): patientenrelevante Endpunkte, wie Morbidität (z. B. Abszesse, entzündliche Knoten, und Schmerzen), gesundheitsbezogene Lebensqualität und (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse
- Studiendesign (E5): randomisiert kontrollierte Studie (RCT) oder systematischer Review von RCTs, der als Leit-Review dienen kann
- Publikationstyp (E6): Volltextpublikation
- Sprache (E7): Englisch oder Deutsch

3.2 Literaturrecherche

Es wurde eine systematische Recherche nach Primärstudien und systematischen Übersichtsarbeiten in bibliographischen Datenbanken durchgeführt. Darüber hinaus wurden die Literaturverzeichnisse der relevanten Primärstudien sowie der identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten nach weiteren potentiell relevanten Studien durchsucht. Für die bibliographische Recherche wurden folgende Datenbanken durchsucht (Zeitpunkt der Recherche: 18.10. bis 20.10.2023, Zeitraum der Recherche: ab 01/2016):

- Medline (via PubMed)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT)

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- EMBASE (via OVID)
- Epistemonikos

Die Einschränkung des Suchzeitraums auf 2016 erfolgte aus dem Grund, dass die LAight-Therapie erst Ende 2016 zugelassen wurde. Die Recherchestrategie ist in Anhang 8.1 zu finden.

3.3 Studienregisterrecherche

Zusätzlich zur Datenbankrecherche wurde zur Identifikation nicht publizierter oder noch laufender Studien eine Studienregisterrecherche durchgeführt (Zeitpunkt der Recherche: 24.10.2023). Es wurde in folgenden Registern gesucht:

- Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov)
- Meta-Register ICTRP der WHO (<http://www.who.int/ictip/en/>)
- Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS) (https://www.bfarm.de/DE/Das-BfArM/Aufgaben/Deutsches-Register-Klinischer-Studien/_node.html)

3.4 Screeningprozess

Das Titel-Abstract-Screening der in der Recherche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Referenzen wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Referenzen, die von mindestens einer Person als potentiell relevant erachtet wurden, wurden im Volltext beschafft. Auch die Volltextpublikationen wurden unabhängig voneinander durch zwei Personen dahingehend geprüft, ob sie den Einschlusskriterien entsprachen. Diskrepanzen in der Beurteilung wurden im Dialog gelöst. Nicht relevante Publikationen wurden unter Angabe des Ausschlussgrunds ausgeschlossen.

Das Screening der durch die Studienregisterrecherche identifizierten Studien wurde von einer Person durchgeführt.

3.5 Datenextraktion

Für alle eingeschlossenen Primärstudien wurde die Extraktion von Studien- und Patientencharakteristika sowie von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten von einer Person durchgeführt und von einer zweiten Person überprüft. Die Extraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Die extrahierten Studiencharakteristika umfassten u. a.: die Anzahl an Studienzentren, die Beobachtungsdauer und wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie Informationen zur Intervention und zur Kontrolle. Neben Alter und Geschlecht wurden weitere relevante Patientencharakteristika extrahiert.

3.6 Ergebnissynthese

Die Ergebnissynthese erfolgte indikationsspezifisch. Sofern für eine Indikation klinisch und methodisch homogene Primärstudien identifiziert wurden, sollten deren Ergebnisse metaanalytisch zusammengefasst werden. Sofern keine ausreichende klinische (z. B. aufgrund abweichender Populationen und Vergleiche) oder methodische (z. B. aufgrund abweichender Endpunktoperationalisierungen) Homogenität vorlag, erfolgte eine Synthese der Ergebnisse ohne Durchführung einer Meta-Analyse.

Bei statistisch signifikanten Ergebnissen wurde die klinische Relevanz der Ergebnisse bewertet. Die Bewertung erfolgte in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [10]: bei stetigen Zielgrößen wurde der Effekt als klinisch relevant bewertet, wenn die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die standardisierte Mittelwertdifferenz vollständig unterhalb - 0,2 lag. Bei Responderanalysen mit adäquatem Responsekriterium, wie z. B. der Ansprechrate, wurde die klinische Relevanz bereits beim Vorliegen statistischer Signifikanz als gegeben betrachtet. Bei anderen binären Zielgrößen erfolgte eine inhaltliche Bewertung der klinischen Relevanz.

3.7 Bewertung des Verzerrungspotentials

Zwei Personen bewerteten das Verzerrungspotential der Studien mit dem Cochrane Risk of Bias Tool Version 2 (RoB 2) [11] unabhängig voneinander. Die Bewertung wurde für jeden Endpunkt hinsichtlich der Domänen „Randomisierungsprozess“, „Abweichungen von beabsichtigter Intervention“, „Fehlende Outcome-Werte“, „Endpunkterhebung“ und „Selektives Berichten“ durchgeführt. Auf Basis der Ergebnisse zu den einzelnen Domänen erfolgte für jeden Endpunkt eine Gesamteinschätzung des Verzerrungspotentials. Dabei wurde gemäß der RoB-2.0-Methodik das Verzerrungspotenzial eines Endpunkts als hoch eingestuft, wenn mindestens in einer Domäne ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt wurde. Diskrepanzen in der Bewertung wurden im Dialog gelöst.

3.8 Ableitung der Nutzaussagen

Für die Ableitung von Nutzaussagen wurde zunächst die Ergebnissicherheit des studienübergreifenden Ergebnisses zu einem Endpunkt bewertet. Diese wurde in vier Kategorien eingeteilt: Nachweis / Hinweis / erster Hinweis / kein Hinweis. Für die Einstufung in diese Kategorien waren die folgenden Aspekte maßgeblich:

- das Verzerrungspotential der einzelnen Studien hinsichtlich dieses Endpunktes
- die Verfügbarkeit von Ergebnissen zu diesem Endpunkt im Studienpool
- die Konsistenz der Ergebnisse der verschiedenen Studien zu diesem Endpunkt.

In der Regel wird die Ergebnissicherheit unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz (Kapitel 3.6) wie folgt bewertet: Kein Hinweis liegt vor, wenn keine Daten zu einem Endpunkt verfügbar sind oder die vorliegenden Daten keine der übrigen Aussagen zulassen. Falls nur eine randomisierte kontrollierte Studie vorliegt, kann bei statistisch signifikantem Effekt in Abhängigkeit des Verzerrungspotentials ein

erster Hinweis (bei hohem Verzerrungspotential) oder ein Hinweis (bei niedrigem Verzerrungspotential) abgeleitet werden. Bei Vorliegen lediglich einer nicht-randomisierten vergleichenden Studie wird in der Regel kein Hinweis auf einen Vorteil abgeleitet, auch, wenn ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt. Liegen zwei oder mehr randomisierte kontrollierte Studien vor, wird bei statistisch signifikanten Ergebnissen der Einzelstudien oder einer statistisch signifikanten Metaanalyse ein Nachweis (geringes Verzerrungspotential, konsistente Ergebnisse) oder ein Hinweis (hohes Verzerrungspotential, konsistente Ergebnisse) abgeleitet.

Liegen sowohl randomisierte kontrollierte Studien mit niedrigem als auch solche mit hohem Verzerrungspotential vor, wird die Ergebnissicherheit aus den Studien mit niedrigem Verzerrungspotential abgeleitet. Zeigt sich dabei kein statistisch signifikanter Effekt, werden alle randomisierten kontrollierten Studien herangezogen und die Ergebnissicherheit so bewertet, als hätten alle ein hohes Verzerrungspotenzial.

Liegen randomisierte kontrollierte Studien mit inkonsistenten Ergebnissen vor, werden zunächst (sofern vorhanden) nur die Studien mit niedrigem Verzerrungspotential herangezogen. Sind auch deren Ergebnisse inkonsistent, liegt kein Hinweis vor. Sind deren Ergebnisse konsistent, wird die Ergebnissicherheit ausschließlich aus diesen Studien abgeleitet.

Bei Vorliegen von zwei oder mehr nicht-randomisierten vergleichenden Studien kann bei statistisch signifikantem Effekt und konsistenten Ergebnissen ein erster Hinweis festgestellt werden.

Bei fehlender klinischer Relevanz statistisch signifikanter Ergebnisse wird in der Regel kein Hinweis abgeleitet.

Für die endpunktübergreifende Bewertung wurden die studienübergreifenden Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte sowie die zugehörigen Ergebnissicherheiten bilanziert (im Sinne einer Nutzen-Schaden-Abwägung). Für diese Gesamtaussage wurde auch wieder die Ergebnissicherheit/Aussagesicherheit herangezogen. Auch hierfür wurden die vier Kategorien Nachweis / Hinweis / erster Hinweis / kein Hinweis verwendet.

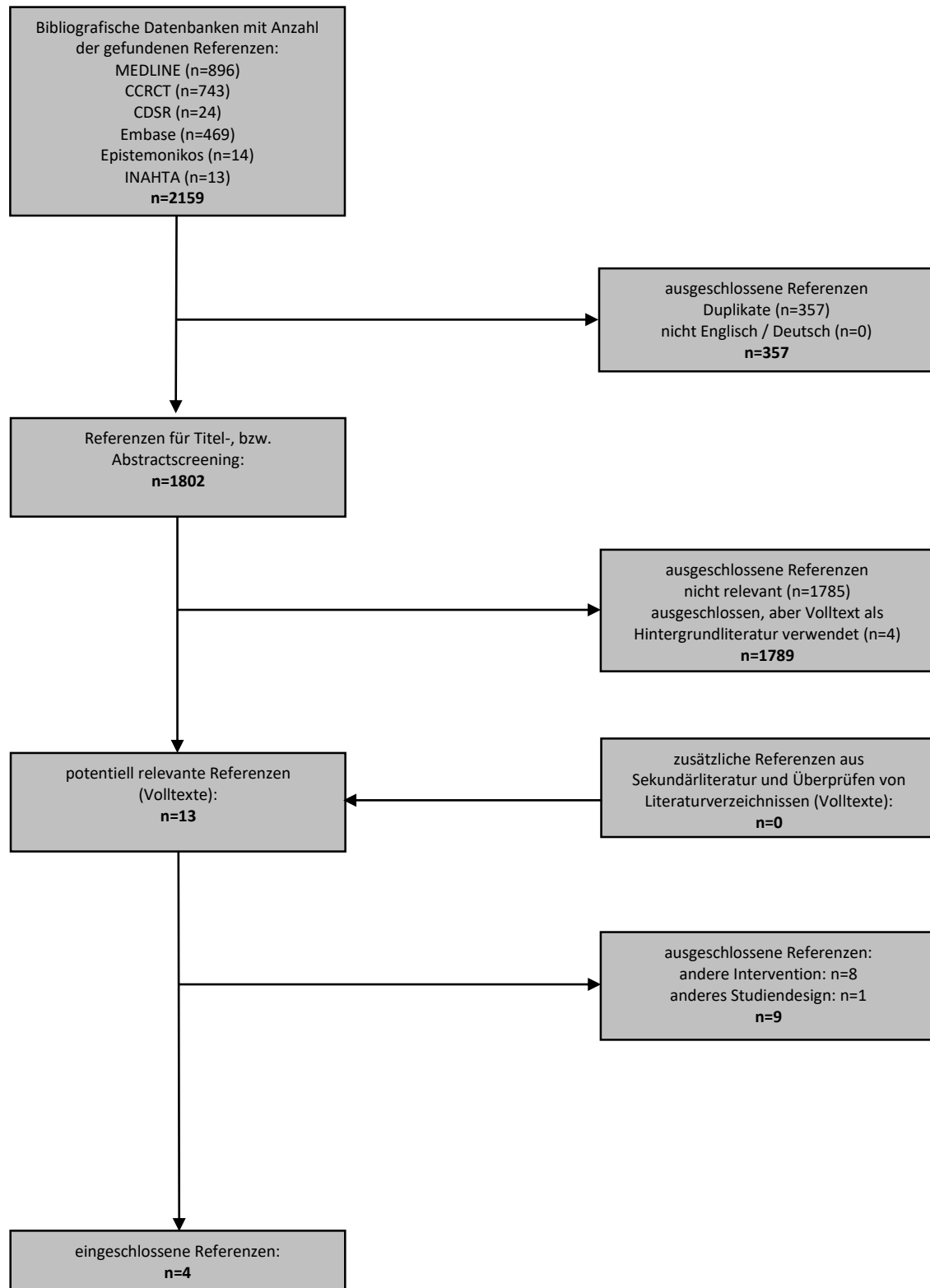
4 Ergebnisse

4.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche lieferte $n = 2.159$ Treffer. Nach Ausschluss von $n = 357$ Duplikaten verblieben $n = 1.802$ Treffer für das Titel- und Abstract-Screening. Davon wurden $n = 13$ im Volltext gesichtet.

Vier Publikationen zu vier Primärstudien wurden als relevant für das Gutachten betrachtet. Es wurde kein relevanter systematischer Review gefunden. Eine Liste der ausgeschlossenen Volltexte mit Angabe der Ausschlussgründe findet sich in Anhang 8.2. In Abbildung 1 ist der Selektionsprozess der systematischen Literaturrecherche abgebildet.

Abbildung 1: Selektionsprozess der systematischen Literaturrecherche



4.2 Recherche in Studienregistern

Die Recherche in den Studienregistern lieferte nach Ausschluss von n = 222 Duplikaten n = 118 Treffer. Es wurde keine potentiell relevante laufende oder geplante Studie zur LAight-Therapie gefunden.

4.3 Studienpool

Es wurden vier RCTs zur Indikation Akne inversa eingeschlossen. Zu anderen Indikationen wurden keine Studien identifiziert. Die vier Studien unterschieden sich hinsichtlich der Interventionsgruppen. So wurde in einer Studie die LAight-Therapie alleine [12], in zwei Studien zusätzlich zu einer topischen [13] oder systemischen medikamentösen Therapie [14] und in einer weiteren Studie als Teil eines multimodalen Versorgungskonzeptes [15] eingesetzt. Auch die Kontrollgruppen variierten. In der NICE-Studie [12] wurden im Gegensatz zu den anderen drei Studien keine gängigen Therapieformen eingesetzt, sondern es wurde die LAight-Therapie jeweils mit ihren Einzelkomponenten (intensiv gepulstes Licht und Radiofrequenz) verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie wurden in dem vorliegenden Gutachten daher nur ergänzend betrachtet. Ebenso flossen die Ergebnisse der EsMAiL-Studie [15], in der ein multimodales Versorgungskonzept, das unter anderem die LAight-Therapie als Behandlungskomponente enthielt, mit der Routineversorgung verglichen wurde, nur ergänzend in das Gutachten ein, da die Ergebnisse keine Rückschlüsse alleine auf den Nutzen der LAight-Therapie zuließen.

In Tabelle 1 findet sich ein Überblick über die eingeschlossenen Studien.

Tabelle 1: Studienpool

Studie	Intervention und Kontrolle
RELIEVE [13]	LAight-Therapie + topisches Clindamycin versus topisches Clindamycin
Lyons 2022 [14]	LAight-Therapie versus keine Therapie (intraindividueller Vergleich) bei medikamentöser Einstellung aller Teilnehmenden
EsmAiL [15]	LAight-Therapie im Rahmen eines multimodalen Versorgungskonzeptes versus Routineversorgung
NICE [12]	LAight-Therapie versus a. intensiv gepulstes Licht und b. Radiofrequenz

4.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

RELIEVE

Bei der RELIEVE-Studie [13] handelt es sich um eine multizentrische Studie, durchgeführt in Deutschland und Polen. Es wurden n = 88 Patientinnen und Patienten mit Hurley Stadium I und II eingeschlossen. Die Studie war in zwei Phasen aufgeteilt (Periode A und Periode B). In Periode A erhielt die Interventionsgruppe zusätzlich zu der Anwendung mit topischen Clindamycin eine LAight-Therapie, die Kontrollgruppe eine alleinige Behandlung mit topischen Clindamycin. Die Beobachtungsdauer betrug 16 Wochen. Die Teilnehmenden aus beiden Behandlungsgruppen erhielten anschließend für weitere

16 Wochen eine alleinige LAight-Therapie (Periode B). In dem vorliegenden Gutachten wurden ausschließlich die Ergebnisse der Studienperiode A berücksichtigt, da die Ergebnisse aus Periode B [16] keine Rückschlüsse aus einem Vergleich der LAight-Therapie mit einer parallelen Kontrollgruppe zuließen. Der primäre Endpunkt war die Schwere der Erkrankung nach 16 Wochen gemessen anhand des *International Hidradenitis Suppurativa Score Systems* (IHS4). Hierbei wird ein gewichteter Summenscore über die Anzahl an entzündeten Knoten (1-fache Gewichtung), Abszessen (2-fache Gewichtung) und drainierenden Fisteln (4-fache Gewichtung) gebildet. Darüber hinaus wurden selbstberichtete patientenrelevante Endpunkte erhoben, wie gesundheitsbezogene Lebensqualität (Dermatologischer Lebensqualitäts-Index), Schmerzintensität (Numerische Ratingskala) sowie Angst und Depression (*Hospital Anxiety and Depression Scale*). Das Ansprechen auf die Behandlung (Response) wurde mittels *Hidradenitis Suppurativa Clinical Response* (HiSRC) erhoben. Das Responsekriterium dabei ist eine mindestens 50%ige Abnahme der Gesamtzahl an Abszessen und entzündeten Knoten gegenüber Baseline, wobei die Anzahl an Abszessen oder drainierenden Fisteln nicht zunimmt. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde ebenfalls berichtet.

Lyons 2022

Bei der Studie von Lyons 2022 [14] handelt es sich um eine sogenannte Split-Body-Studie mit intraindividuellem Vergleich aus den USA. Es wurden n = 10 Patientinnen und Patienten mit einer bilateralen Akne inversa, die seit drei Monaten medikamentös stabil eingestellt waren, eingeschlossen. Es fehlten Informationen zur Art der medikamentösen Therapie. Die Körperhälften jedes Teilnehmenden wurden randomisiert entweder einer zusätzlichen LAight-Therapie oder keiner Therapie zugeordnet. Neun der 10 Studienteilnehmenden hatten eine Akne inversa mit Hurley Stadium I oder II. Eine Person wurde mit Hurley Stadium III eingeschlossen. Die Beobachtungsdauer betrug 22 Wochen. Patientenrelevante Endpunkte, die pro Körperseite erhoben und verglichen wurden, waren die Schwere der Erkrankung zwei Wochen nach der letzten LAight-Anwendung gemessen anhand des *International Hidradenitis Suppurativa Score Systems* (IHS4) (gewichtete Summe von entzündeten Knoten, Abszessen und drainierenden Fisteln) sowie des *Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessments* (HS-PGA). Bei dem HS-PGA erfolgt eine Zuordnung in eine von sechs Kategorien der Krankheitsschwere in Abhängigkeit der Anzahl an entzündeten Knoten, Abszessen und drainierenden Fisteln sowie des Vorhandenseins nicht-entzündlicher Knoten.

EsmAiL

Bei der EsmAiL-Studie [15] handelt es sich um eine multizentrische Studie aus Deutschland. In die Studie wurden insgesamt n = 553 Patientinnen und Patienten mit Akne inversa jeglichen Schweregrades eingeschlossen. Verglichen wurde ein multimodales Versorgungskonzept mit der Routineversorgung. Die Beobachtungsdauer betrug 12 Monate. Das multimodale Versorgungskonzept beinhaltete einen Therapiealgorithmus [17], der auf Empfehlungen der europäischen S1-Leitlinie aus dem Jahre 2015 [1] beruht. Der Algorithmus wurde dahingehend modifiziert, dass die LAight-Therapie in das Behandlungsschema integriert wurde. Danach ist für alle Schweregrade nach gegebenenfalls erfolgter chirurgischer Intervention eine LAight-Behandlungseinheit alle zwei Wochen über einen Zeitraum von 12 Wochen vorgesehen. Bei Verbesserung soll die LAight-Therapie zur Aufrechterhaltung entsprechend fortgesetzt werden. Bei fehlendem Therapieanschlagen sollen, gemäß des Algorithmus, abhängig vom Schweregrad der Erkrankung, topische oder orale Medikamente zum Einsatz kommen. Bei Patientinnen und Patienten mit Hurley Stadium III soll die LAight-Therapie zu Beginn der Behandlung mit einer

oralen medikamentösen Therapie kombiniert werden. Zudem gehörte zu dem multimodalen Versorgungskonzept ein Konzept zur Wundversorgung, ein Schmerzmanagement und eine Patientenschulung zur Reduktion von Risikofaktoren.

In der Kontrollgruppe war jegliche Therapie zugelassen. In der Interventionsgruppe erhielten $n = 195/203$ (96 %) und in der Kontrollgruppe $n = 45/174$ (26 %) der Teilnehmenden eine LAight-Therapie. Bezogen auf die durchgeführten Therapien in den Behandlungsgruppen wurden mit Ausnahme von Inzisionen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Anwendung mit gängigen Therapien, wie topischen oder oralen Antibiotika, Biologika oder Exzisionen nach 12 Monaten festgestellt. Allerdings beruhten die Angaben zu den durchgeführten Therapien lediglich auf knapp 66 % der Teilnehmenden in der Interventionsgruppe und auf knapp 56 % der Teilnehmenden in der Kontrollgruppe. Der primäre Endpunkt war die Schwere der Erkrankung (gewichtete Summe von entzündeten Knoten, Abszessen und drainierenden Fisteln) nach 12 Monaten gemessen anhand des *International Hidradenitis Suppurativa Score Systems* (IHS4). Darüber hinaus wurden selbstberichtete patientenrelevante Endpunkte nach 12 Monaten erhoben, wie gesundheitsbezogene Lebensqualität (Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index), Schmerzintensität (Numerische Ratingskala) sowie Angst und Depression (*Hospital Anxiety and Depression Scale*). Weitere Endpunkte waren Veränderungen in Bezug auf Berufstätigkeit, Body-Mass-Index, Patientenzufriedenheit und Zigarettenkonsum pro Tag nach 12 Monaten im Vergleich zu Baseline.

NICE

Bei der NICE-Studie [12] handelt es sich um eine 3-armige RCT aus Deutschland. In die Studie wurden insgesamt $n = 43$ Patientinnen und Patienten mit Akne inversa jeglichen Schweregrades eingeschlossen. Verglichen wurde die LAight-Therapie zum einen mit alleinigem intensiv gepulstem Licht und zum anderen mit einer alleinigen Radiofrequenztherapie. Eine gleichzeitige topische oder systemische medikamentöse Therapie war nicht erlaubt. Die Behandlungsgruppen wiesen zu Baseline Unterschiede in der Erkrankungsschwere auf. So hatten in der Interventionsgruppe 60 % der Teilnehmenden ein Hurley-Stadium III. In den beiden Kontrollgruppen waren hingegen Personen mit Hurley-Stadium II am stärksten vertreten (62 % Gruppe intensiv gepulstes Licht und 73 % Gruppe Radiofrequenz). Die Beobachtungsdauer betrug 12 Wochen. Die Teilnehmenden aus allen drei Behandlungsgruppen erhielten anschließend für weitere 12 Wochen eine LAight-Therapie. In dem vorliegenden Gutachten wurden ausschließlich die Ergebnisse bis zur Woche 12 berücksichtigt, da für den nachfolgenden Studienzeitraum keine Rückschlüsse aus einem Vergleich der LAight-Therapie mit einer parallelen Kontrollgruppe möglich waren. Der primäre Endpunkt war die Anzahl aktiver Läsionen (Abszesse, entzündete Knoten, drainierende Fisteln). Sekundärer Endpunkt war die selbstberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index). Zusätzlich wurde das Auftreten von unerwünschten Ereignissen berichtet.

Die wesentlichen Charakteristika der eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studien	Anzahl Zentren (Land) Beobachtungsdauer (FUP)	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Anzahl Pat. (n) randomisiert wesentliche Baseline-Charakteristika	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
RELIEVE <i>Schultheis et al. 2022 [13]</i>	4 (Deutschland, Polen) FUP 16 Wo (weitere 16 Wo, in denen alle Pat. ausschließlich die LAight-Therapie erhielten)	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> erwachsene Pat. Diagnose einer Akne inversa mit Hurley Stadium I oder II mindestens 1 für Akne inversa typische betroffene Körperregion (Achselhöhle, Leiste, Gesäß, Brust) mindestens 3 Abszesse oder entzündete Knoten Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> Hurley Stadium III andere Erkrankungen, die mit einer systemischen Entzündung verbunden sind Behandlung mit systemischen Antibiotika (oral) Einnahme von Retinoiden in den letzten 2 Wo Biologika-Therapie in den letzten 6 Monaten LAight-Therapie in der Vergangenheit 	88 (I: 45 / K: 43) <i>Folgende Baseline-Charakteristika beziehen sich auf I: n = 43^a und K: n = 43</i> Alter (Jahre), MW ± SD: I: 37,9 ± 11,36 K: 37,5 ± 12,86 Geschlecht, n (%) I: 23 (53,5) weiblich K: 24 (55,8) weiblich derzeitige/r Raucher/in, n (%): I: 24 (55,8) K: 26 (60,5) BMI (kg/m ²), MW ± SD: I: 30,3 ± 6,42 K: 32,0 ± 8,21 Krankheitsdauer (Jahre), MW ± SD: I: 14,2 ± 10,59 K: 13,1 ± 7,47 Zeit bis zur Diagnose (Jahre), MW ± SD: I: 10,1 ± 11,00 K: 8,0 ± 7,84 IHS4 ^b , MW ± SD: I: 11,7 ± 7,10 K: 10,2 ± 8,72 <u>Hurley-Stadium, n (%)</u> Hurley I: I: 13 (30,2), K: 17 (39,5) Hurley II: I: 30 (69,8), K: 26 (60,5)	topisches Clindamycin (1 %) + LAight-Therapie (1 x alle 2 Wo) für 16 Wo	topisches Clindamycin (1 %) ^c für 16 Wo	PE: Schwere der Erkrankung (Veränderung der Anzahl an entzündeten Knoten, Abszessen und drainierenden Fisteln) gemessen anhand des IHS4 ^b Baseline und Wo 16 SE: - gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Hauterkrankungen (DLQI) ^d - Schmerzintensität (NRS) ^e - Angst und Depression (HADS) ^f - Ansprechen auf die Therapie (HiSCR) ^g Ansonsten berichtet: UE

Studien	Anzahl Zentren (Land) Beobachtungsdauer (FUP)	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Anzahl Pat. (n) randomisiert wesentliche Baseline-Charakteristika	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
Lyons 2022 <i>Lyons et al. 2022 [14]</i>	1 (USA) FUP 22 Wo	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> • bilaterale Akne inversa • seit 3 Mo stabile medikamentöse Einstellung^h • (mindestens) 3 entzündete Läsionen Ausschluss: <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft, Stillzeit • Biologika-Therapie 	10 Pat./20 Körperregionen (I: 10, K:10 [kontralaterale Seite]) Alter (Jahre), MW (Spannweite): 42 (18 - 61) Geschlecht: n = 7 weiblich, n = 3 männlich IHS4 ^b , MW: I: 5,6 K: 6,4 <u>Hurley-Stadium</u> Hurley I: n = 4 Hurley II: n = 5 Hurley III: n = 1 Körperregionen Axelhöhlen: n = 2 Inframammär: n = 2 Leistengegend: n = 6	LAight-Therapie (maximal 1 x alle 2 Wo), 10 Sitzungen	keine aktive Kontrolle (intraindividueller Vergleich)	Schwere der Erkrankung 2 Wo nach der letzten LAight-Anwendung gemessen anhand des IHS4 ^b (Anzahl an entzündeten Knoten, Abszessen und drainierenden Fisteln) und HS-PGA ⁱ (Anzahl an entzündeten Knoten, Abszessen und drainierenden Fisteln sowie das Vorhandensein nicht-entzündlicher Knoten) (außerdem: gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Hauterkrankungen [DLQI] und Schmerzintensität [VAS]) ^j
EsmAIL <i>Schultheis et al. 2023 [15]</i>	14 (Deutschland) FUP 12 Mo	Einschluss: <ul style="list-style-type: none"> • Alter: ≥ 18 Jahre • Diagnose einer Akne inversa (alle Hurley Stadien) • mindestens 1 für Akne inversa typische betroffene Körperregion (Achselhöhle, Leiste, Gesäß, Brust) • mindestens 3 entzündete Läsionen • DLQI-Score > 5 	553 (I: 274, K: 279) <i>Folgende Baseline-Charakteristika beziehen sich auf die Anzahl an Pat., die die Studie beendet haben (I: n = 203 und K: n = 174)^k</i> Alter (Jahre), MW ± SD: I: 39,15 ± 9,88 K: 39,90 ± 11,59 Geschlecht, n (%) I: 159 (78,3) weiblich K: 141 (81,0) weiblich derzeitige/r Raucher/in, n (%): I: 122 (60,1) K: 116 (66,7)	Mulimodales Versorgungskonzept (Therapiealgorithmus ^l auf Basis der Empfehlungen der europäischen S1-Leitlinie, modifiziert durch Integration der LAight-Therapie und ergänzt um Konzept zur Wundversorgung, Schmerzmanagement und Patientenschulung)	Routineversorgung (keine Einschränkungen hinsichtlich der Inanspruchnahme von Therapien) ^m	PE: Schwere der Erkrankung (Anzahl an entzündeten Knoten, Abszessen und drainierenden Fisteln) nach 12 Mo gemessen anhand des IHS4 ^b SE: - gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Hauterkrankungen (DLQI) ^d - Schmerzintensität (NRS) ^e - Angst und Depression (HADS) ^f - Ansprechen auf die Therapie gemessen anhand der Reduktion des IHS4-Scores und HiSCR ^g -Scores um 55 / 75 / 100 % bzw. 50 / 75 / 100 % - Krankheitstage - Patientenzufriedenheit ⁿ - BMI - Anzahl Zigaretten / Tag

Studien	Anzahl Zentren (Land) Beobachtungsdauer (FUP)	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Anzahl Pat. (n) randomisiert wesentliche Baseline-Charakteristika	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
			<p>BMI (kg/m²), MW ± SD: I: 32,47 ± 7,40 K: 31,85 ± 7,23</p> <p>IHS4^b, MW ± SD: I: 18,53 ± 19,39 K: 18,47 ± 20,16</p> <p><u>Hurley-Stadium, n (%)</u> Hurley I: I: 26 (12,8), K: 20 (11,5) Hurley II: I: 125 (61,6), K: 111 (63,8) Hurley III: I: 52 (25,6), K: 43 (24,7)</p> <p>Berufstätig, n (%): I: 152 (74,9), K: 112 (64,4)</p>			- Berufstätigkeit ^o
NICE <i>Wilden et al. 2019 [12]</i>	1 (Deutschland) FUP 12 Wo (weitere 12 Wo, in denen alle Pat. die LAight-Therapie erhielten)	<p>Einschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> erwachsene Pat. Diagnose einer Akne inversa mindestens 6 Monate vor Studienbeginn mindestens 3 klinisch erkennbare Abszesse oder entzündete Knoten <p>Während der Studie war eine topische oder systemische medikamentöse Therapie nicht erlaubt. Kurzzeitige Rescue-Antibiotika, Inzision von Abszessen und Desinfektionen waren erlaubt.</p>	<p>43 (I: 15 / K1: 13 / K2: 15)</p> <p>Alter (Jahre), MW (Spannweite): I: 36 (26 - 55) K1: 41 (29 - 57) K2: 34 (23 - 56)</p> <p>Geschlecht n (%): I: 10 (67) weiblich K1: 8 (62) weiblich K2: 13 (87) weiblich</p> <p>derzeitige/r Raucher/in n (%): I: 12 (81) K1: 10 (79) K2: 15 (100)</p> <p>BMI (kg/m²), MW (Spannweite): I: 31,1 (22,2 - 46,1) K1: 35,2 (23,1 - 56,6) K2: 34,2 (20,5 - 47,9)</p> <p>Krankheitsdauer (Jahre), MW (Spannweite):</p>	LAight-Therapie 1 x alle 2 Wo für 12 Wo	<p>K1: intensiv gepulstes Licht (IPL) 1 x alle 2 Wo für 12 Wo</p> <p>K2: Radiofrequenz (RF) 1 x alle 2 Wo für 12 Wo</p>	<p>PE: Anzahl aktiver Läsionen (Abszesse, entzündete Knoten, drainierende Fisteln)</p> <p>SE: gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Hauterkrankungen (DLQI)^d</p> <p>Ansonsten berichtet: UE</p>

Studien	Anzahl Zentren (Land) Beobachtungsdauer (FUP)	Wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien	Anzahl Pat. (n) randomisiert wesentliche Baseline-Charakteristika	Intervention	Kontrolle	Endpunkte
			I: 17 (6 - 38) K1: 20 (4 - 35) K2: 16 (2 - 34) Anzahl Abszesse und entzündete Knoten, MW \pm SD: I: 14,1 \pm 9,6 K1: 11,5 \pm 8,7 K2: 6,8 \pm 5,9 <u>Hurley-Stadium n (%)</u> Hurley I: I: 2 (13), K1: 3 (23); K2: 2 (13) Hurley II: I: 4 (27), K1: 8 (62); K2: 11 (73) Hurley III: I: 9 (60), K1: 2 (15); K2: 2 (13)			

BG: Behandlungsgruppe; BMI: Body-Mass-Index; DLQI: Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index; EP: Endpunkt; FUP: Follow-Up; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HiSCR: Hidradenitis suppurativa clinical response; HS-PGA: Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment; I: Intervention; IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Score System; IPL: intensiv gepulstes Licht; IQR: Interquartilabstand; K: Kontrolle; Mo: Monat(e); MW: Mittelwert; NRS: numerische Ratingskala; Pat.: Patientinnen und Patienten; pat.rel.: patientenrelevant; PE: primärer Endpunkt; RF: Radiofrequenz; SD: Standardabweichung; SE: sekundärer Endpunkt; signif.: signifikant; stat.: statistisch; UE: unerwünschte Ereignisse; Wo: Woche(n)

a. Bei 2 randomisierten Pat. in der Interventionsgruppe wurde aufgrund eines COVID-19-Lockdowns kein Baseline-Assessment durchgeführt.
 b. gewichtete Summe von entzündeten Knoten (multipliziert mit 1), Abszessen (multipliziert mit 2) und drainierenden Fisteln (multipliziert mit 4); Score < 4: milde Erkrankung, Score 4-10: moderate Erkrankung; Score > 10: schwere Erkrankung
 c. Anwendung durch die Pat. entsprechend eines Anleitungsbogens (keine näheren Angaben zur Anwendung)
 d. 10 Items mit Punktzahlen von jeweils 0 bis 3; Berechnung eines Summenscores von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 30 (sehr starke Beeinträchtigung)
 e. 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen)
 f. 14 Items (7 für Angst und 7 für Depression) mit Punktzahlen von jeweils 0 bis 3; Berechnung eines Summenscores von 0 (keine Symptomatik) bis 42 (maximale Symptomatik) bzw. 0 (keine Symptomatik) bis 21 (maximale Symptomatik) für die Subskalen Angst und Depression
 g. mindestens 50%ige Abnahme der Gesamtzahl an Abszessen und entzündeten Knoten gegenüber Baseline, wobei die Anzahl an Abszessen oder drainierenden Fisteln nicht zunimmt
 h. keine Informationen zu der Art der medikamentösen Therapie; es wurde angenommen, dass es sich um eine gängige systemische medikamentöse Therapie handelte
 i. Kategorie 0 (erscheinungsfrei) bis 5 (sehr schwer)
 j. kein Vergleich zwischen I und K möglich, daher nicht berücksichtigt
 k. In der Publikation sind zusätzlich die Baseline-Charakteristika der Drop-outs berichtet (Tabelle S6). Verglichen mit den Baseline-Charakteristika der Pat., die die Studie beendet haben, gab es in der Interventionsgruppe einen stat. signif. Unterschied bezogen auf den HADS Depression-Ausgangswert (Drop-outs stärkere Symptomatik) und in der Kontrollgruppe einen stat. signif. Unterschied bezogen auf den DLQI-Ausgangswert (Drop-outs stärker beeinträchtigt). Zu allen anderen Variablen wurden keine stat. signif. Unterschiede festgestellt.
 l. Gulliver et al. 2016 [17]
 m. topische Antibiotika: 21/153 (14 %) (IG: 31/183, 17 %); orale Antibiotika: 64/153 (42 %) (IG: 58/182, 32 %); Biologika: 25/153 (16 %) (IG: 20/183, 11 %); Inzision: 46/153 (30 %) (IG 31/183, 17 %); Exzision: 21/153 (14 %) (IG: 27/183, 15 %)
 n. adaptiert vom *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication*, TSQM Version 1.4; 0 (größtmögliche Unzufriedenheit) bis 100 (größtmögliche Zufriedenheit)
 o. nicht näher spezifiziert

4.5 Bewertung des Verzerrungspotentials

RELIEVE

Für die RELIEVE-Studie [13] wurde das Verzerrungspotential des Ergebnisses zur Schwere der Erkrankung (IHS4) sowie zum Therapieansprechen (HiSCR) nach 16 Wochen insgesamt als niedrig eingestuft. Zwar lag die Drop-out Rate nach 16 Wochen bei 29 % in der Interventionsgruppe und war damit deutlich höher als in der Kontrollgruppe (9 % Drop-outs), aber die Gründe dafür beruhten überwiegend auf einer fehlenden Inanspruchnahme der Therapie zwischen Woche 8 und 16 (n = 9, 20 %) aufgrund eines COVID-19 Lockdowns. Es ist anzunehmen, dass die Teilnehmenden der Interventionsgruppe stärker von den Auswirkungen eines COVID-19 Lockdowns betroffen waren, da die LAight-Therapie nur vor Ort in einem Studienzentrum eingesetzt werden konnte, während die Personen der Kontrollgruppe die topische Medikation eigenständig zuhause anwenden konnten. Die höhere Drop-out-Rate in der Interventionsgruppe erschien damit plausibel, und es wurde im Wesentlichen von einem zufälligen Fehlen der Werte ausgegangen.

Das Verzerrungspotential der Ergebnisse der selbstberichteten Endpunkte Schmerzen, Lebensqualität sowie Angst und Depression wurde insgesamt als hoch eingeschätzt. Dies begründete sich durch eine potentiell hoch verzerrte Endpunkterhebung durch die nicht verblindeten Studienteilnehmenden.

Das Verzerrungspotential in Bezug auf die Domänen „Randomisierungsprozess“ und „fehlende Outcome-Werte“ sowie „Selektives Berichten“ wurde für alle Endpunkte niedrig bewertet.

Eine Übersicht über das Verzerrungspotential für die relevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Verzerrungspotential für relevante Endpunkte der RELIEVE-Studie mittels RoB 2

Endpunkt (Instrument)	Verzerrungspotential durch					Gesamt
	Randomi-sie-rungs-prozess	Abweichung von beabsichtigter In-tervention	Fehlende Out-come-Werte	Endpunkter-hebung	Selektives Berichten	
Schwere der Er-krankung (IHS4)	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig
Therapieanspre-chen (HiSCR)	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Niedrig
Schmerzen (NRS)	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Hoch	Niedrig	Hoch
Lebensqualität (DLQI)	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Hoch	Niedrig	Hoch
Angst und Depres-sion (HADS)	Niedrig	Niedrig	Niedrig	Hoch	Niedrig	Hoch
DLQI: Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HiSCR: Hidradenitis suppurativa clinical response; IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Score System; NRS: numerische Ratingskala						

Lyons 2022

Für die Studie Lyons 2022 [14] wurde das Verzerrungspotential der Ergebnisse nach 22 Wochen für beide Endpunkte zur Schwere der Erkrankung (IHS4 und HS-PGA) in der Gesamteinschätzung als hoch eingestuft. Dies begründet sich dadurch, dass aufgrund fehlender Informationen nicht ausgeschlossen werden konnte, dass die Endpunkterhebung unverblindet erfolgte.

Hinsichtlich des Randomisierungsprozesses lagen Bedenken ebenfalls aufgrund mangelnder Informationen vor. Außerdem gab es Bedenken hinsichtlich der Domäne „Selektives Berichten“, da kein Studienprotokoll und nur ein retrospektiver Registereintrag vorlagen.

Das Verzerrungspotential in Bezug auf die Domänen „Abweichung von beabsichtigter Intervention“ und „fehlende Outcome-Werte“ wurde für beide Endpunkte niedrig bewertet.

Eine Übersicht über das Verzerrungspotential für die relevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Verzerrungspotential für relevante Endpunkte der Studie Lyons 2022 mittels RoB 2

Endpunkt (Instrument)	Verzerrungspotential durch					Gesamt
	Randomisierungsprozess	Abweichung von beabsichtigter Intervention	Fehlende Outcome-Werte	Endpunkterhebung	Selektives Berichten	
Schwere der Erkrankung (IHS4)	<i>Bedenken</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Hoch</i>	<i>Bedenken</i>	Hoch
Schwere der Erkrankung (HS-PGA)	<i>Bedenken</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Hoch</i>	<i>Bedenken</i>	Hoch
IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Score System; HS-PGA: Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment						

EsmAiL

Für die EsmAiL-Studie [15] wurde das Verzerrungspotential der Ergebnisse nach 12 Monaten für alle Endpunkte in der Gesamteinschätzung als hoch eingestuft. Dies begründet sich für alle Endpunkte durch den hohen Anteil an fehlenden Werten. So betrug die Drop-Out-Rate nach 12 Monaten in der Interventionsgruppe 26 % und in der Kontrollgruppe knapp 38 %. Zwar wurden Gründe für die Drop-outs berichtet. Allerdings konnten für über die Hälfte der Drop-outs in beiden Behandlungsgruppen die Gründe nicht nachvollzogen werden, da zum einen die Ursachen für den Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme nicht spezifiziert wurden und zum anderen ein Teil der Studienteilnehmenden nicht mehr kontaktiert werden konnte. Daher kann ein systematisches Fehlen der Werte nicht ausgeschlossen werden.

Hinsichtlich der Domäne „Endpunkterhebung“ wurden die Ergebnisse der selbstberichteten Endpunkte Schmerzen, Lebensqualität sowie Angst und Depression als hoch eingeschätzt, da die Studienteilnehmenden nicht verblindet waren. Das Ergebnis hinsichtlich der Schwere der Erkrankung (IHS4) hingegen wurde bezogen auf diese Domäne als niedrig verzerrt eingestuft, da die erhebenden Personen verblindet waren.

Bedenken lagen für alle Endpunkte hinsichtlich der Domäne „Selektives Berichten“ vor, da kein Studienprotokoll und nur ein retrospektiver Registereintrag vorlagen.

Das Verzerrungspotential in Bezug auf die Domänen „Randomisierungsprozess“ und „Abweichung von beabsichtigter Intervention“ wurde für alle Endpunkte niedrig bewertet.

Eine Übersicht über das Verzerrungspotential für die relevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Verzerrungspotential für relevante Endpunkte der EsmAiL-Studie mittels RoB 2

Endpunkt (Instrument)	Verzerrungspotential durch					Gesamt
	Randomisi- rungs-prozess	Abweichung von beabsichtigter In- tervention	Fehlende Out- come-Werte	Endpunkter- hebung	Selektives Berichten	
Schwere der Er- krankung (IHS4)	<i>Niedrig</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Hoch^a</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Bedenken</i>	Hoch
Schmerzen (NRS)	<i>Niedrig</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Hoch^a</i>	<i>Hoch</i>	<i>Bedenken</i>	Hoch
Lebensqualität (DLQI)	<i>Niedrig</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Hoch^a</i>	<i>Hoch</i>	<i>Bedenken</i>	Hoch
Angst und Depres- sion (HADS)	<i>Niedrig</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Hoch^a</i>	<i>Hoch</i>	<i>Bedenken</i>	Hoch
DLQI: Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Score System; NRS: numerische Ratingskala a. Intervention: n = 71/274 (26 %) drop outs, davon n = 8 “withdrew consent: not specified” und n = 30 “did not attend final screening: patient could not be contacted”; Kontrolle: n = 105/279 (38 %) drop outs, davon n = 17 “withdrew consent: not specified” und n = 39 “did not attend final screening: patient could not be contacted”						

NICE

Für die NICE-Studie [12] lagen hinsichtlich des Verzerrungspotentials des Ergebnisses zur Schwere der Erkrankung (Anzahl aktiver Läsionen) nach 12 Wochen Bedenken vor. Dies ergab sich aus Bedenken hinsichtlich des Randomisierungsprozesses. Es fehlten Informationen zur Geheimhaltung der Randomisierungssequenz. Zudem lagen deutliche Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und den Kontrollgruppen hinsichtlich der Schwere der Erkrankung zu Studienbeginn vor. Ebenso gab es Bedenken hinsichtlich der Domäne „Selektives Berichten“, da kein Studienprotokoll und nur ein retrospektiver Registereintrag vorlagen.

Das Verzerrungspotential des Ergebnisses des selbstberichteten Endpunktes Lebensqualität wurde insgesamt als hoch eingeschätzt. Dies begründete sich durch eine potentiell hoch verzerrte Endpunkterhebung durch die nicht verblindeten Studienteilnehmenden.

Das Verzerrungspotential in Bezug auf die Domänen „Abweichung von beabsichtigter Intervention“ und „fehlende Outcome-Werte“ wurde für beide Endpunkte niedrig bewertet.

Eine Übersicht über das Verzerrungspotential für die relevanten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Verzerrungspotential für relevante Endpunkte der NICE-Studie mittels RoB 2

Endpunkt (Instrument)	Verzerrungspotential durch					Gesamt
	Randomisi-sie-rungs-prozess	Abweichung von beabsichtigter In-tervention	Fehlende Out-come-Werte	Endpunkter-hebung	Selektives Berichten	
Schwere der Er-krankung (Anzahl aktiver Läsionen)	<i>Bedenken</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Bedenken</i>	<i>Bedenken</i>
Lebensqualität (DLQI)	<i>Bedenken</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Niedrig</i>	<i>Hoch</i>	<i>Bedenken</i>	<i>Hoch</i>
DLQI: Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index						

4.6 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Aufgrund der hohen klinischen Heterogenität (Intervention-/Kontrollgruppe) zwischen den eingeschlossenen Studien wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

4.6.1 LAight + medikamentöse Therapie versus alleinige medikamentöse Therapie

Ergebnisse zum Endpunkt Schwere der Erkrankung

Nach 16 Wochen beendeten n = 32 Personen in der Interventionsgruppe und n = 39 in der Kontrollgruppe die Periode A der RELIEVE-Studie. Im Rahmen eines gemischten Modells flossen die Daten aller Personen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert zu einem Beobachtungszeitpunkt (Woche 8 und/oder Woche 16) ein. Danach gingen nach 16 Wochen die Daten von n = 41/45 (91 %) Teilnehmenden in der Interventionsgruppe und von n = 40/43 (93 %) in der Kontrollgruppe in die Analyse ein. In Bezug auf den primären Endpunkt Schwere der Erkrankung (IHS4) wurde ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil einer zusätzlichen LAight-Therapie im Vergleich zu einer alleinigen topischen medikamentösen Therapie festgestellt. In der Studie Lyons 2022 zeigten sich nach 22 Wochen (zwei Wochen nach der letzten Behandlungseinheit mit LAight) im intraindividuellen Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den betroffenen Körperregionen bezogen auf die Schwere der Erkrankung. Die Sicherheit dieser Ergebnisse ist als gering einzustufen.

Zusammengefasst ergibt sich hinsichtlich des Endpunktes Schwere der Erkrankung in einer Studie ein Hinweis auf einen Vorteil der LAight-Therapie verglichen mit einer alleinigen topischen medikamentösen Therapie.

Ergebnisse zum Endpunkt Therapieansprechen

Die Ergebnisse zum Therapieansprechen (HiSCR) in der RELIEVE-Studie beruhten auf der Anzahl der Personen, die die Studie beendeten (n = 32 in der Interventionsgruppe und n = 39 in der Kontrollgruppe). Nach 16 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten einer zusätzlichen LAight-Therapie. Die Ergebnisse dieser Responderanalyse bestätigen die Ergebnisse des primären Endpunktes Schwere der Erkrankung gemessen anhand des IHS4.

Zusammengefasst ergibt sich hinsichtlich des Endpunktes Therapieansprechen ein Hinweis auf einen Vorteil der LAight-Therapie verglichen mit einer alleinigen topischen medikamentösen Therapie.

Ergebnisse zu selbstberichteten Endpunkten

Nach 16 Wochen beendeten n = 32 Personen in der Interventionsgruppe und n = 39 in der Kontrollgruppe die Periode A der RELIEVE-Studie. Im Rahmen eines gemischten Modells flossen die Daten aller Personen mit einem Baseline-Wert und mindestens einem weiteren Wert zu einem Beobachtungszeitpunkt (Woche 8 und/oder Woche 16) ein. Danach gingen nach 16 Wochen zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität die Daten von n = 41/45 (91 %) Teilnehmenden in der Interventionsgruppe und von n = 40/43 (93 %) in der Kontrollgruppe in die Analyse ein. In Bezug auf die Endpunkte Schmerzen sowie depressive Symptome und Angstsymptome gingen die Daten von n = 40/45 (89 %) Teilnehmenden in der Interventionsgruppe und von n = 40/43 (93 %) in der Kontrollgruppe in die Analyse ein. Hinsichtlich der Endpunkte Schmerzen und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich statistisch signifikante Vorteile einer zusätzlichen LAight-Therapie gegenüber einer alleinigen topischen medikamentösen Therapie. Angesichts der Grenzen der 95 % Konfidenzintervalle (obere Grenzen der standardisierten Mittelwertdifferenzen oberhalb -0,2) kann eine klinische Irrelevanz der Ergebnisse zu diesen beiden Endpunkten jedoch nicht ausgeschlossen werden. Keine statistisch signifikanten Unterschiede wurden in Bezug auf depressive Symptome und Angstsymptome gefunden.

Zusammengefasst finden sich hinsichtlich der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schmerzen sowie depressive Symptome und Angstsymptome unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der Behandlungsgruppen.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit der LAight-Therapie in der RELIEVE-Studie berichtet wurden, waren vor allem Erytheme und Ödeme/Schwellungen. Bei allen unerwünschten Ereignissen handelte es sich um vorübergehende Nebenwirkungen.

In der Studie Lyons 2022 traten während oder nach der LAight-Therapie keine unerwünschten Ereignisse auf.

Zusammengefasst ergeben sich keine Hinweise auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch die Anwendung der LAight-Therapie.

4.6.2 Ergänzende Betrachtung der EsmAiL-Studie und NICE-Studie

Multimodales Versorgungskonzept versus Routineversorgung (EsmAiL)

Aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten nach 12 Monaten in beiden Behandlungsgruppen wurden in dem vorliegenden Gutachten lediglich Ergebnisse zu Endpunkten berücksichtigt, für die mittels multipler Imputation die fehlenden Werte ersetzt wurden. Danach zeigten sich sowohl für den

primären Endpunkt Schwere der Erkrankung gemessen anhand des IHS4 als auch zu den selbstberichteten Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schmerzen sowie depressive Symptome und Angstsymptome statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten des multimodalen Versorgungskonzeptes. Die Ergebnisse waren konsistent mit den Ergebnissen der Analyse ohne imputierte Werte. Darüber hinaus war nach 12 Monaten der Anteil an berufstätigen Personen in der Interventionsgruppe statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Der statistisch signifikante Unterschied zeigte sich jedoch nur in der Analyse mit imputierten Daten. Zu unerwünschten Ereignissen fanden sich in der Publikation keine Angaben. Eine Zuordnung des Therapieerfolges des multimodalen Versorgungskonzeptes alleine zur LAight-Therapie kann nicht erfolgen.

LAight versus intensiv gepulstes Licht oder Radiofrequenz (NICE)

Nach 12 Wochen zeigte sich bezogen auf den primären Endpunkt Anzahl an aktiven Läsionen ein statistisch signifikanter Vorteil der LAight-Therapie im Vergleich zu einer alleinigen Behandlung mit intensiv gepulstem Licht. Kein statistisch signifikanter Unterschied wurde im Vergleich mit einer alleinigen Radiofrequenz-Therapie gefunden. Patientinnen und Patienten mit Hurley Stadium I und II profitierten stärker von der LAight-Therapie als die mit Hurley Stadium III. Dies galt auch für eine alleinige Radiofrequenz-Therapie. Bezogen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zu einer der beiden Kontrollgruppen. Es wurden insgesamt neun vorübergehende unerwünschte Ereignisse berichtet, die im Zusammenhang mit einer der Therapien standen.

Insgesamt stellen die Ergebnisse der ergänzend betrachteten Studien die Ergebnisse der RELIEVE Studie und der Studie Lyons 2022 nicht infrage.

4.6.3 Gesamtbewertung

In der endpunktübergreifenden Gesamtbewertung ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen einer zusätzlichen LAight-Therapie gegenüber einer alleinigen (topischen) medikamentösen Therapie bei Akne inversa mit Schweregrad Hurley I und II.

Die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Studie	Schwere der Erkrankung; Therapieansprechen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schmerzen	Angst und Depression	(schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse (n)	Sonstige
RELIEVE <i>Schultheis et al. 2022</i> [13]	<i>IHS4^a</i> Baseline, MW \pm SD: I (n = 41): 12,0 \pm 7,2 K (n = 40): 10,1 \pm 8,4 mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Wo 16 \pm SD ^b : I (n = 32): -7,2 \pm 6,7 K (n = 39): -1,8 \pm 5,6 I vs. K: p < 0,001 MWD (95 % KI)^c : -5,40 (-8,09; -2,71) SMWD (95% KI)^c : -0,87 (-1,32; -0,41) <i>HiSCR^d nach 16 Wo</i> I (n = 32): ja: n = 20 (63 %) nein: n = 12 (37 %) K (n = 39): ja: n = 14 (36 %) nein: n = 25 (64 %) I vs. K: p = 0,026 RR (95% KI)^c : 1,74 (1,06; 2,86)	<i>DLQI^e</i> Baseline, MW \pm SD: I (n = 41): 13,9 \pm 7,1 K (n = 40): 14,6 \pm 7,3 mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Wo 16 \pm SD ^b : I (n = 32): -4,6 \pm 4,7 K (n = 39): -1,6 \pm 6,2 I vs. K: p = 0,019 MWD (95 % KI)^c : -3,00 (-5,40; -0,60) SMWD (95% KI)^c : -0,54 (-0,98; -0,10)	<i>NRS^f</i> Baseline, MW \pm SD: I (n = 40): 5,8 \pm 2,9 K (n = 40): 5,8 \pm 2,8 mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Wo 16 \pm SD ^b : I (n = 32): -2,3 \pm 3,6 K (n = 39): -0,9 \pm 2,5 I vs. K: p = 0,007 MWD (95 % KI)^c : -1,40 (-2,76; -0,04) SMWD (95% KI)^c : -0,45 (-0,89; -0,00)	<i>HADS^h</i> Baseline, MW \pm SD: <u>Gesamt</u> I (n = 40): 15,4 \pm 8,1 K (n = 40): 15,5 \pm 8,7 <u>Angst</u> I (n = 40): 8,4 \pm 4,3 K (n = 40): 8,7 \pm 4,5 <u>Depression</u> I (n = 40): 7,0 \pm 4,4 K (n = 40): 6,9 \pm 4,8 mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Wo 16 \pm SD ^b : <u>Gesamt</u> I (n = 32): -2,1 \pm 4,8 K (n = 39): -1,8 \pm 4,3 I vs. K: p = 0,642 MWD (95 % KI)^c : -0,30 (-2,30; 1,70) SMWD (95% KI)^c : -0,07 (-0,50; 0,37) <u>Angst</u> I (n = 32): -0,6 \pm 2,7 K (n = 39): -1,2 \pm 2,7 I vs. K: p = 0,457 MWD (95 % KI)^c : +0,60 (-0,58; 1,78) SMWD (95% KI)^c : 0,22 (-0,22; 0,66)	UE in der IG im Zusammenhang mit der LAight-Therapie (alle vorübergehend): Erythem (18), Ödem/Schwellung (14), Blasen/Krustenbildung (4), Pigmentveränderung (2), Wundinfektion (3) UE, die möglicherweise mit der LAight-Therapie in Verbindung stehen: starker Juckreiz (4), Kitzelgefühl (2) Weitere UE in der IG: - Übelkeit und Erbrechen, was zum Abbruch der Therapie mit Clindamycin führte (1) - Durchfall und Erbrechen (1) - Sodbrennen (1) - Tonsillitis (1) - starke Schmerzen in der Achselhöhle (1) - starke Schmerzen in der Leistengegend (1) UE in der KG: - Inzision und Drainage einer Läsion (1) - starkes Erythem in der Achselhöhle (1) - Inzision im Arm (1) - Erkältung (1)	

Studie	Schwere der Erkrankung; Therapieansprechen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schmerzen	Angst und Depression	(schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse (n)	Sonstige
				<u>Depression</u> I (n = 32): -1,5 ± 2,9 K (n = 39): -0,6 ± 2,5 I vs. K: p = 0,107 MWD (95 % KI)^c: -0,90 (-2,08; 0,29) SMWD (95% KI)^c: -0,33 (-0,77; 0,11)		
Lyons 2022 Lyons et al. 2022 [14]	<i>IHS4^a</i> Baseline, MW; Median (n=9 Pat.): I: 6,4; 6,0 K: 5,6; 4,0 Veränderung gegenüber Baseline, MW; Median zu Wo 22 (n = 9): I: - 0,3; -1,0, p = 0,875 K: +0,7; +1,0, p = 0,977 I vs. K: stat. nicht signif. <i>HS-PGA^j</i> Baseline, MW; Median (n = 9 Pat.): I: 2,8; 3,0 K: 2,6; 2,0 Veränderung gegenüber Baseline, MW; Median zu Wo 22 (n = 9): I: - 0,4; 0,0; p = 0,313 K: -0,1; 0,0; p= 1,0 I vs. K: stat. nicht signif.				Keine UE während oder nach der LAight-Therapie	

Studie	Schwere der Erkrankung; Therapieansprechen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schmerzen	Angst und Depression	(schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse (n)	Sonstige
Ergänzende Ergebnisse						
EsmAIL <i>Schultheis et al. 2023 [15]</i>	<i>IHS4^a</i> Baseline, MW ± SD: I (n = 203): 18,53 ± 19,39 K (n = 174): 18,47 ± 20,16 nach 12 Mo, MWD^k (95 % KI): -3,42 (-6,59; -0,25)	<i>DLQI^e</i> Baseline, MW ± SD: I (n = 203): 17,68 ± 6,36 K (n = 174): 17,30 ± 6,62 nach 12 Mo, MWD^k (95 % KI): -2,26 (-3,82; -0,71)	<i>NRS^f</i> Baseline, MW ± SD: I (n = 203): 6,81 ± 2,17 K (n = 174): 6,85 ± 2,08 nach 12 Mo, MWD^k (95 % KI): -1,09 (-1,72; -0,46)	<i>HADS^h</i> Baseline, MW ± SD: <u>Gesamt</u> I: (n = 203) 16,57 ± 7,32 K: (n = 174) 16,93 ± 8,17 <u>Angst</u> I: (n = 203) 9,07 ± 3,87 K: (n = 174) 9,30 ± 4,24 <u>Depression</u> I: (n = 203) 7,50 ± 4,20 K: (n = 174) 7,63 ± 4,62 nach 12 Mo, MWD^k (95 % KI): <u>Gesamt</u> -2,88 (-4,02; -1,75) <u>Angst</u> -1,45 (-2,10; -0,79) <u>Depression</u> -1,53 (-2,15; -0,91)	Keine Angaben	<i>Berufstätigkeit</i> Änderung Anzahl berufstätiger Pat. im Vergleich zu Baseline: I: + 26 (9,5 %) (95 % KI: 0,9 %; 19,8 %) K: + 7 (2,5 %) (95 % KI: -9,1 %; 14,1 %) Koeffizient im gemischten Modell: 1,32 (95 % KI: 0,17; 2,51)
NICE <i>Wilden et al. 2019 [12]</i>	<i>Anzahl aktiver Läsionenⁱ</i> Baseline, MW ± SD: I (n = 15): 14,1 ± 9,6 K1 (n = 13): 11,5 ± 8,7 K2 (n = 15): 6,8 ± 5,9 mittlere Veränderung gegenüber Baseline zu Wo 12 ⁱ : I (n = 15): -1,3; K1 (n = 13): +0,8; K2 (n = 15): -0,4 I vs. K1: p = 0,044 I vs. K2: p = 0,118	<i>DLQI^k</i> mittlere Veränderung gegenüber Baseline ^m zu Wo 12 ⁱ : I (n = 13): -5,1; K1 (n = 13): -1,3; K2 (n = 15): -6,6 I vs. K1: p = 0,085 K1 vs. K2: p = 0,025			9 UE im Zusammenhang mit der Therapie (nicht separat für die einzelnen BG berichtet): - verzögerte Wundheilung (3) - vorübergehende leichte bis moderate Schmerzen (2) - vorübergehende erhöhte Hautempfindlichkeit (2) - vorübergehendes leichtes Fieber (1) - regionales Taubheitsgefühl (1)	

Studie	Schwere der Erkrankung; Therapieansprechen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Schmerzen	Angst und Depression	(schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse (n)	Sonstige
	Pat. mit Hurley I und II stärkere Reduktion Läsionen als Pat. mit Hurley III nach 12 Wo mit I: - 32 % Hurley I/II (p = 0,108) - 2 % Hurley III (p = 0,375)					
<p> BG: Behandlungsgruppe; BMI: Body Mass Index; DLQI: Dermatologischer-Lebensqualitäts-Index; EP: Endpunkt; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HiSCR: Hidradenitis suppurativa clinical response; HS-PGA: Hidradenitis Suppurativa Physician Global Assessment; I: Intervention; IG: Interventionsgruppe; IHS4: International Hidradenitis Suppurativa Score System; IPL: intensiv gepulstes Licht; IQR: Interquartilabstand; K: Kontrolle; K1: intensiv gepulstes Licht; K2: Radiofrequenz; Mo: Monat(e); MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; NRS: numerische Ratingskala; Pat.: Patientinnen und Patienten; pat.rel.: patientenrelevant; PE: primärer Endpunkt; RF: Radiofrequenz; SD: Standardabweichung; SMWD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SE: sekundärer Endpunkt; signif.: signifikant; stat.: statistisch; UE: unerwünschte Ereignisse; Wo: Woche(n) </p> <p> a. gewichtete Summe von entzündeten Knoten (multipliziert mit 1), Abszessen (multipliziert mit 2) und drainierenden Fisteln (multipliziert mit 4); Score < 4: milde Erkrankung, Score 4-10: moderate Erkrankung; Score > 10: schwere Erkrankung b. Analyse bezieht sich im Rahmen eines gemischten Modells (Gruppenzugehörigkeit und Erhebungszeitpunkt als fixe Faktoren und Baseline-Wert des Endpunktes und Studienzentrum als zufällige Faktoren) auf I n = 41 und K n = 40 c. eigene Berechnung d. mindestens 50%ige Abnahme der Gesamtzahl an Abszessen und entzündeten Knoten gegenüber Baseline, wobei die Anzahl an Abszessen oder drainierenden Fisteln nicht zunimmt e. 10 Items mit Punktzahlen von jeweils 0 bis 3; Berechnung eines Summenscores von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 30 (sehr starke Beeinträchtigung) f. 0 (keine Schmerzen) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen) g. Analyse bezieht sich im Rahmen eines gemischten Modells (Gruppenzugehörigkeit und Erhebungszeitpunkt als fixe Faktoren und Baseline-Wert des Endpunktes und Studienzentrum als zufällige Faktoren) auf I n = 40 und K n = 40 h. 14 Items (7 für Angst und 7 für Depression) mit Punktzahlen von jeweils 0 bis 3; Berechnung eines Summenscores von 0 (keine Symptomatik) bis 42 (maximale Symptomatik) bzw. 0 (keine Symptomatik) bis 21 (maximale Symptomatik) für die Subskalen Angst und Depression i. keine Angaben zu Streumaßen j. Kategorie 0 (erscheinungsfrei) bis 5 (sehr schwer) in Abhängigkeit der Anzahl an entzündeten Knoten, Abszessen und drainierenden Fisteln sowie das Vorhandensein nicht-entzündlicher Knoten k. adjustiert nach Hurley-Stadium, Baseline-Wert und Studienzentrum l. adjustiert nach Hurley Stadium l. Baseline-Werte nicht berichtet </p>						

5 Diskussion

In dem vorliegenden Gutachten wurden vier randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, die die LAight-Therapie allein oder ergänzend zur Behandlung der Akne inversa untersuchten. Die vier Studien unterschieden sich vor allem hinsichtlich der Interventions- und Kontrollgruppen, aber auch zum Teil hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung in den Studienpopulationen. Die LAight-Therapie wurde in einer Studie im Rahmen eines multimodalen Versorgungskonzepts, in zwei Studien zusätzlich zu einer medikamentösen Therapie und in einer Studie als alleinige Therapieform eingesetzt. Die Ergebnisse der beiden Studien, in der die LAight-Therapie im Rahmen eines multimodalen Versorgungskonzeptes bzw. als alleinige Therapieform angewandt wurde, flossen lediglich ergänzend in das Gutachten ein. Die LAight-Therapie wurde in den Studien zweiwöchentlich über einen Zeitraum von 12 bis zu 20 Wochen eingesetzt (in der EsmAiL-Studie bei Anschlagen der Therapie für weitere Behandlungszyklen zur Aufrechterhaltung des Therapieerfolgs). In den eingeschlossenen Studien wurden verwertbare Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für einen Beobachtungszeitraum von 12 Wochen bis hin zu 12 Monaten berichtet. Das Verzerrungspotential der meisten Endpunkte wurde als hoch eingestuft.

Die Ergebnisse einer zusätzlichen LAight-Therapie gegenüber einer alleinigen medikamentösen topischen Therapie zeigten in der RELIEVE-Studie [13] nach 16 Wochen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für die Interventionsgruppe hinsichtlich der Schwere der Erkrankung und das Therapieansprechen. Hinsichtlich der Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schmerzen wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der LAight-Therapie festgestellt, die klinische Relevanz war aber unklar. Keine statistisch signifikanten Unterschiede wurden in Bezug auf depressive Symptome und Angstsymptome gefunden. Die Ergebnisse zur Schwere der Erkrankung und Therapieansprechen wurden in dieser Studie als gering verzerrt eingeschätzt. Die Ergebnisse bezogen sich nur auf den Beobachtungszeitraum, in dem die Intervention im Vergleich zur Kontrollintervention durchgeführt wurde. Das heißt, es fehlen Ergebnisse aus einem längeren Nachbeobachtungszeitraum. Jedoch deuten die Ergebnisse aus der zweiten 16-wöchigen Studienperiode, in der alle Teilnehmenden eine LAight-Therapie erhielten, darauf hin, dass die Therapieergebnisse aus der ersten Studienperiode durch Fortführung der LAight-Therapie beibehalten werden konnten [16]. Insgesamt sind die Ergebnisse aus der zweiten Studienphase jedoch aufgrund der fehlenden parallelen Kontrolle nur eingeschränkt aussagekräftig und wurden daher im Rahmen des vorliegenden Gutachtens nicht berücksichtigt. Eine kleinere Studie im Split-Body Design fand im intraindividuellen Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede [14], allerdings ist die Ergebnissicherheit bei dieser Studie als gering einzustufen. Möglicherweise spielen bei dieser Studie auch die geringe Anzahl an Teilnehmenden bzw. Körperregionen und die geringere Schwere der Erkrankung der Teilnehmenden (gemessen am IHS4) im Vergleich zur Erkrankungsschwere der anderen Studienpopulationen eine Rolle.

Die Ergebnisse der ergänzend betrachteten Studien stellen die Ergebnisse der RELIEVE Studie und der Studie Lyons 2022 nicht infrage.

Einordnung der Ergebnisse der EsmAiL Studie

Die EsmAiL-Studie [15] wurde im Rahmen des Innovationsfonds gefördert. Die Ergebnisse der Studie zum primären Endpunkt Schwere der Erkrankung wurden im Rahmen der RoB 2-Bewertung aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten als hoch verzerrt eingestuft, da ein systematisches Fehlen der Werte nicht ausgeschlossen werden konnte. Allerdings waren die Ergebnisse in den Analysen mit und ohne multiple Imputationen konsistent. Des Weiteren können die Ergebnisse zum primären Endpunkt

als eher unpräzise eingestuft werden, was sich anhand des breiten Konfidenzintervalls zeigt. Allerdings kann angenommen werden, dass die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen eher unterschätzt wurden, da ein deutlicher Teil der Teilnehmenden in der Kontrollgruppe im Rahmen der Routineversorgung ebenfalls eine leitliniengerechte Therapie und zum Teil auch eine LAight-Therapie erhielten. Eine Compliance-Analyse mit verschiedenen Szenarien, die im Rahmen der Studie durchgeführt wurde, zeigte, dass zwischen 75,4 % und 96,1 % der Studienteilnehmenden in der Interventionsgruppe entsprechend des multimodalen Versorgungskonzeptes behandelt wurden. In der Kontrollgruppe erhielten je nach Szenario zwischen 53,3 % und 76,7 % der Teilnehmenden eine leitliniengerechte Therapie (entsprechend der europäischen S1-Leitlinie von 2015 [3]). Subgruppenanalysen zum Ansprechen auf die Therapie deuten darauf hin, dass Patientinnen und Patienten jeglichen Schweregrads gleichermaßen von dem multimodalen Versorgungskonzept profitieren. Allerdings bezogen sich die Analysen nur auf die Personen, die die Studie auch beendeten.

Die Ergebnisse lassen keine Rückschlüsse darauf zu, in welchem Maße Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf die LAight-Therapie, die nur eine einzelne Komponente des multimodalen Versorgungskonzeptes ist, zurückzuführen sind. Bei dem multimodalen Versorgungskonzept handelt es sich um eine komplexe Intervention, bei der Interaktionen zwischen den einzelnen Komponenten angenommen werden können. Das heißt, dass das Versorgungskonzept als Ganzes betrachtet werden muss und nicht als eine Kombination von Einzelinterventionen [18]. Grundsätzlich ist auch eine Nutzenbewertung für diese komplexe Intervention möglich. Dies war allerdings nicht Gegenstand des Auftrags für das vorliegende Gutachten.

Ergebnisse des vorliegenden Gutachtens im Vergleich zu aktuellen Leitlinienempfehlungen

Es liegt aktuell keine gültige deutsche Leitlinie zur Therapie der Akne inversa vor. Die S1-Leitlinie von 2012 wurde überarbeitet und befindet sich derzeit noch im Review-Prozess (Stand: 18.12.2023, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-012>).

Das Versorgungskonzept der in diesem Gutachten eingeschlossenen EsmAiL-Studie basiert auf den Empfehlungen der europäischen S1-Leitlinie aus dem Jahr 2015 [3]. Die LAight-Therapie war zu diesem Zeitpunkt noch nicht zugelassen. In Bezug auf eine Therapie mit intensiv gepulstem Licht wird in dieser Leitlinie auf Forschungsbedarf hingewiesen. In zwei neueren Leitlinien aus Großbritannien [19] und Kanada [20] aus den Jahren 2018 bzw. 2019 wird die LAight-Therapie ebenfalls nicht adressiert. In der britischen Leitlinie wird lediglich allgemein in Bezug auf Laser- und Lichttherapien ebenfalls Forschungsbedarf festgestellt [19].

Laufende und geplante Studien

Über die Recherche in Studienregistern wurden keine laufenden oder geplanten Studien zur LAight-Therapie identifiziert. Das heißt, es sind über die in diesem Gutachten dargestellten Ergebnisse hinaus in naher Zukunft keine neuen Ergebnisse zur LAight-Therapie bei Akne inversa oder einer anderen Hauterkrankung erwartbar.

6 Fazit

Für die Endpunkte Schwere der Erkrankung und Therapieansprechen ergeben sich Hinweise auf einen Vorteil einer zusätzlichen LAight-Therapie verglichen mit einer alleinigen topischen medikamentösen Therapie. Hinsichtlich der selbstberichteten Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schmerzen sowie depressive Symptome und Angstsymptome finden sich unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz keine Hinweise auf einen Vorteil oder Nachteil für eine der Behandlungsgruppen. Es zeigten sich keine Hinweise auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch die Anwendung der LAight-Therapie.

In der endpunktübergreifenden Gesamtbewertung ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen einer zusätzlichen LAight-Therapie gegenüber einer alleinigen (topischen) medikamentösen Therapie bei Akne inversa mit Schweregrad Hurley I und II. Dies begründet sich vor allem durch statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die Schwere der Erkrankung und das Therapieansprechen in einer Studie.

Die in einer Studie beobachteten Vorteile eines die LAight-Therapie umfassenden multimodalen Versorgungskonzeptes gegenüber der Routineversorgung lassen keine Rückschlüsse darauf zu, in welchem Maße Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf die LAight-Therapie zurückzuführen sind.

Hinsichtlich des Nutzens der Anwendung der LAight-Therapie bei anderen Hauterkrankungen kann keine Aussage getroffen werden.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Zouboulis, C.C., Desai, N., Emtestam, L., Hunger, R.E., Ioannides, D., et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015; 29 (4): 619-644
- [2] Kirsten, N., Frings, V., Nikolakis, G.D., Presser, D., Goebeler, M., et al. Epidemiologie, Patientenlebensqualität und Behandlungskosten der Hidradenitis suppurativa/Acne inversa. *Hautarzt*, 2021; 72 (8): 651-657
- [3] Zouboulis, C.C., Benhadou, F., Byrd, A.S., Chandran, N.S., Giamarellos-Bourboulis, E.J., et al. What causes hidradenitis suppurativa ?-15 years after. *Exp Dermatol*, 2020; 29 (12): 1154-1170
- [4] Jfri, A., Nassim, D., O'Brien, E., Gulliver, W., Nikolakis, G., et al. Prevalence of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *JAMA Dermatol*, 2021; 157 (8): 924-931
- [5] Saunte, D.M.L., Jemec, G.B.E. Hidradenitis Suppurativa: Advances in Diagnosis and Treatment. *Jama*, 2017; 318 (20): 2019-2032
- [6] Garg, A., Kirby, J.S., Lavian, J., Lin, G., Strunk, A. Sex- and Age-Adjusted Population Analysis of Prevalence Estimates for Hidradenitis Suppurativa in the United States. *JAMA Dermatol*, 2017; 153 (8): 760-764
- [7] Schultheis, M., Staubach-Renz, V. Interdisziplinäres Konzept bei Akne inversa: Neue Ansätze mit Bewährtem kombinieren. *Dtsch Arztebl*, 2023; 120 (27-28): 22-28
- [8] Lenicura. LAight. Wissenschaftliche Evidenz. 2022. Wiesbaden: Lenicura GmbH.
- [9] Lenicura. LAight. Fachinformationen. 2023. Letzter Aufruf: 10.01.2024.
<https://www.lenicura.de/fachinformationen>
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. 2023. Köln: IQWiG; Version 7.0; Letzter Aufruf: 22.01.2024.
https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf
- [11] Higgins, J.P.T., Savović, J., Page, M.J., Sterne, J.A.C. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). 2019. letzter Aufruf: 28.09.2023.
https://drive.google.com/file/d/19R9savfPdCHC8XLz2iiMvL_71IPJERWK/view
- [12] Wilden, S., Friis, M., Tuettenberg, A., Staubach-Renz, P., Wegner, J., et al. Combined treatment of hidradenitis suppurativa with intense pulsed light (IPL) and radiofrequency (RF). *J Dermatolog Treat*, 2021; 32 (5): 530-537
- [13] Schultheis, M., Staubach, P., Nikolakis, G., Grabbe, S., Ruckes, C., et al. LAight® Therapy Significantly Enhances Treatment Efficacy of 16 Weeks of Topical Clindamycin Solution in Hurley I and II Hidradenitis Suppurativa: Results from Period A of RELIEVE, a Multicenter Randomized, Controlled Trial. *Dermatology*, 2022; 238 (3): 476-486

- [14] Lyons, A., Narla, S., Kohli, I., Zubair, R., Jacobsen, G., et al. Safety and Efficacy of Intense Pulsed Light With Radiofrequency in United States Hidradenitis Suppurativa Patients. *J Drugs Dermatol*, 2022; 21 (4): 430-432
- [15] Schultheis, M., Staubach, P., Nikolakis, G., Schollenberger, L., Mauch, M., et al. A centre-based ambulatory care concept for hidradenitis suppurativa improves disease activity, disease burden and patient satisfaction: results from the randomized controlled EsmAiL trial. *Br J Dermatol*, 2023; 189 (2): 170-179
- [16] Schultheis, M., Staubach, P., Grabbe, S., Ruckes, C., Von Stebut, E., et al. LAight therapy can maintain long-term remission of Hurley I and II hidradenitis suppurativa: Results from period B of RELIEVE, a multicentre randomized, controlled trial. *Experimental dermatology*, 2022; 31 (Supplement 1): 71-72
- [17] Gulliver, W., Zouboulis, C.C., Prens, E., Jemec, G.B., Tzellos, T. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord*, 2016; 17 (3): 343-351
- [18] Skivington, K., Matthews, L., Simpson, S.A., Craig, P., Baird, J., et al. A new framework for developing and evaluating complex interventions: update of Medical Research Council guidance. *BMJ*, 2021; 374: n2061
- [19] Ingram, J.R., Collier, F., Brown, D., Burton, T., Burton, J., et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of hidradenitis suppurativa (acne inversa) 2018. *Br J Dermatol*, 2019; 180 (5): 1009-1017
- [20] Alikhan, A., Sayed, C., Alavi, A., Alhusayen, R., Brassard, A., et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. *J Am Acad Dermatol*, 2019; 81 (1): 91-101

8 Anhang

8.1 Dokumentation der Recherchen

Recherche in PubMed

Datum	18.10.23
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	895

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	skin diseases, infectious[mh]	127,714
2	acne vulgaris[mh]	13,512
3	cutaneous fistula[mh]	3,137
4	acne[tiab]	19,624
5	hidradenitis suppurativ*[tiab]	4,257
6	hurley[tiab]	518
7	inflamat*[tiab] OR infect*[tiab] OR abscess[tiab] OR abscesses[tiab] OR chronic[tiab] OR fistula[tiab] OR fistulas[tiab]	4,415,800
8	skin[tiab] OR cutaneous[tiab] OR cutanous[tiab] OR cutis[tiab]	759,788
9	#7 AND #8	199,233
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9	325,877
11	LAight[tw]	6
12	non-invasive[tiab] OR noninvasive[tiab] OR multimodal*[tiab]	302,909
13	therap*[tiab] OR treatment[tiab] OR device[tiab]	7,610,574
14	#12 AND #13	117,668
15	intense pulsed light therapy[mh]	265
16	radiofrequency therapy[mh]	43,378
17	light therap*[tiab] OR intense pulsed light[tiab] OR radiofrequency[tiab]	50,404
18	#11 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	188,682
19	#10 AND #18	2,463
20	randomized controlled trial[pt]	602,060
21	controlled clinical trial[pt]	692,561
22	clinical trial[pt]	979,518
23	clinical[tiab] AND trial[tiab]	374,234
24	clinical trials as topic[mesh]	384,916
25	random allocation[mesh]	106,957
26	random*[tiab]	1,460,611
27	placebo[tiab]	249,232
28	trial[tiab] OR trials[tiab]	1,341,268
29	study[tiab] OR studies[tiab]	12,382,806

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
30	groups[tiab]	2,615,698
31	therapeutic use[sh]	4,993,753
32	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	16,719,459
33	#19 AND #32	1,816
34	#19 AND systematic[sb]	75
35	#33 OR #34	1,822
36	animals[mh] NOT humans[mh]	5,159,335
37	#35 NOT #36	1,654
38	((#37) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])) AND ("2016"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]))	896

Suchschritt 32: Medline klinische Studien Suchfilter **sensitivity-maximizing** (basierend auf Cochrane (Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0 [updated 2019]. The Cochrane Collaboration, 2019) und PubMed)

Recherche in Cochrane

Datum	19.10.23
Datenbank(en)	CCRCT93, CDSR93 (http://www.cochranelibrary.com/) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 10 of 12, October 2023 Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 10 of 12, October 2023
Anzahl potentiell relevanter Treffer	610

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH descriptor: [Skin Diseases, Infectious] explode all trees	4368
2	MeSH descriptor: [Acne Vulgaris] explode all trees	1785
3	MeSH descriptor: [Cutaneous Fistula] explode all trees	53
4	acne:ti,ab	4619
5	hidradenitis suppurativ*:ti,ab	335
6	hurley:ti,ab	111
7	(inflammat* OR infect* OR abscess OR abscesses OR chronic OR fistula OR fistulas):ti,ab	344179
8	(skin OR cutaneous OR cutaneous OR cutis):ti,ab	64751
9	#7 AND #8	19323
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #9	26856
11	LAight	20
12	(non-invasive OR noninvasive OR multimodal*):ti,ab	30722
13	(therap* OR treatment OR device):ti,ab	1016344
14	#12 AND #13	17821
15	MeSH descriptor: [Intense Pulsed Light Therapy] explode all trees	69

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
16	MeSH descriptor: [Radiofrequency Therapy] explode all trees	2694
17	(light therap* OR intense pulsed light OR radiofrequency):ti,ab	12639
18	#11 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	31134
19	#10 AND #18 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Oct 2023, in Cochrane Reviews, Trials	872
20	pubmed:an	814563
21	#19 NOT #20	721
22	embase:an	731851
23	#19 NOT #22	585
24	#21 OR #23	767

Recherche in Embase

Datum	20.10.23
Datenbank(en)	https://ovidsp.ovid.com/ Embase 1996 to 2023 Week 41
Anzahl potentiell relevanter Treffer	264

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	exp Skin Diseases, Infectious/	152379
2	exp Acne Vulgaris/	10775
3	exp Cutaneous Fistula/	3060
4	(acne or hidradenitis suppurativ* or hurley).tw.	28192
5	(inflammat* or infect* or abscess or abscesses or chronic or fistula or fistulas).tw.	4985091
6	(skin or cutaneous or cutaneous or cutis).tw.	820631
7	5 and 6	265052
8	1 or 2 or 3 or 4 or 7	402704
9	LAight.mp.	17
10	(non-invasive or noninvasive or multimodal*).tw.	386116
11	(therap* or treatment or device).tw.	8875647
12	10 and 11	164939
13	exp Intense Pulsed Light Therapy/	975
14	exp Radiofrequency Therapy/	47296
15	(light therap* or intense pulsed light or radiofrequency).tw.	63976
16	9 or 12 or 13 or 14 or 15	244974
17	8 and 16	4323
18	limit 17 to ((meta analysis or "systematic review") and (english or german) and yr="2016 -Current")	161
19	random*.tw.	1844854
20	placebo*.mp.	447588
21	double-blind*.tw.	199569

22	19 or 20 or 21	2057331
23	17 and 22	618
24	limit 23 to ((english or german) and yr="2016 -Current")	372
25	18 or 24	469

Suchschritt 22: Embase klinische Studien Suchfilter (best optimization of sensitivity and specificity) (Wong, 2006; Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Jan;94(1):41-7)

Recherche in INAHTA-Datenbank

Datum	19.10.23
Datenbank(en)	INAHTA (https://database.inahta.org/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	13

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	"Skin Diseases, Infectious"[mhe]	26
2	"Acne Vulgaris"[mhe]	7
3	"Cutaneous Fistula"[mhe]	0
4	acne OR hurley OR hidradenitis suppurativ*	18
5	inflammat* OR infect* OR abscess OR abscesses OR chronic OR fistula OR fistulas	2904
6	skin OR cutaneous OR cutaneous OR cutis	406
7	#6 AND #5	135
8	#7 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1	174
9	LAight	0
10	non-invasive OR noninvasive OR multimodal*	334
11	therap* OR treatment OR device	8851
12	#11 AND #10	187
13	"Intense Pulsed Light Therapy"[mhe]	1
14	"Radiofrequency Therapy"[mhe]	193
15	light therap* OR intense pulsed light OR radiofrequency	576
16	#15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #9	840
17	#16 AND #8 / english, german / 2016-2023	13

Recherche in Epistemonikos

Datum	20.10.23
Datenbank(en)	https://www.epistemonikos.org/de/advanced_search
Anzahl potentiell relevanter Treffer	14

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(title:(acne OR hurley OR hidradenitis suppurativ* OR ((inflammat* OR infect* OR abscess OR chronic OR fistula) AND (skin OR cutaneous OR cutaneous OR cutis))) OR abstract:(acne OR hurley OR hidradenitis suppurativ* OR ((inflammat* OR infect* OR abscess OR chronic OR fistula) AND (skin OR cutaneous OR cutaneous OR cutis))) AND (title:(LAight OR intense pulsed light therapy OR radiofrequency therapy OR light therap* OR intense pulsed light OR radiofrequency OR ((non-invasive OR noninvasive OR multimodal*) AND (therap* OR treatment OR device))) OR abstract:(LAight OR intense pulsed light therapy OR radiofrequency therapy OR light therap* OR intense pulsed light OR radiofrequency OR ((non-invasive OR noninvasive OR multimodal*) AND (therap* OR treatment OR device))))	14

Recherche in Studienregistern (ClinTrials.gov, WHO ICTRP)

Datum	24.10.23
Datenbank(en)	https://www.clinicaltrials.gov/ https://trialsearch.who.int/
Anzahl potentiell relevanter Treffer	118

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	Indikation: acne OR hurley OR hidradenitis suppurativ* OR ((inflammat* OR infect* OR abscess OR chronic OR fistula) AND (skin OR cutaneous OR cutaneous)) AND Intervention: intense pulsed light therapy OR radiofrequency therapy OR light therap* OR intense pulsed light OR radiofrequency OR ((non-invasive OR noninvasive OR multimodal*) AND (therap* OR treatment OR device)) ab 2016	26
2	LAight	7
3	acne inversa	56
4	hidradenitis suppurativa	251

8.2 Ausgeschlossene Volltexte

Nicht E2 (Intervention)

Saunte DML, Jemec GBE. Laser and intense pulsed light in the treatment of hidradenitis suppurativa. Clin Dermatol. 2023; Sep 1:S0738-081X(23)00103-7.

Li MY, Huang YL, Chen JH et al. Effectiveness and Safety of Energy-Based Devices for Acne Scars: A Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Facial Plast Surg Aesthet Med. 2023 Mar 22

Pathmarajah P, Peterknecht E, Cheung K et al. Acne Vulgaris in Skin of Color: A Systematic Review of the Effectiveness and Tolerability of Current Treatments. J Clin Aesthet Dermatol. 2022 Nov;15(11):43-68.

Cai Y, Zhu Y, Wang Y et al. Intense pulsed light treatment for inflammatory skin diseases: a review. Lasers Med Sci. 2022 Oct;37(8):3085-3105.

Mavranezouli I, Daly CH, Welton NJ et al. A systematic review and network meta-analysis of topical pharmacological, oral pharmacological, physical and combined treatments for acne vulgaris. Br J Dermatol. 2022 Nov;187(5):639-649.

Jung YJ, Ro YS, Ryu HJ et al. Therapeutic effects of a new invasive pulsed-type bipolar radiofrequency for facial erythema associated with acne vulgaris and rosacea. J Cosmet Laser Ther. 2020 Jul 3;22(4-5):205-209.

Shi Q, Tan L, Chen ZJ et al. Comparative Efficacy of Pharmacological and Nonpharmacological Interventions for Acne Vulgaris: A Network Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2020 Nov 26;11:592075.

Gracia Cazaña T, Berdel Díaz LV, Martín Sánchez JI, Querol Nasarre I, Gilaberte Y. Systematic Review of Light-Based Treatments for Hidradenitis Suppurativa. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2020 Mar;111(2):89-106

Nicht E5 (Studiendesign)

Schultheis M, Staubach P, Grabbe S et al. LAight® Therapy Is an Effective Treatment Option to Maintain Long-Term Remission of Hurley I and II Hidradenitis Suppurativa: Results from Period B of RELIEVE, a Multicenter Randomized, Controlled Trial. Dermatology. 2022;238(6):1092-1103.