

Arthroskopie des Kniegelenks bei Gonarthrose

vorläufiger Berichtsplan

Auftrag: N11-01
Version: 1.0
Stand: 09.01.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Arthroskopie des Kniegelenks bei Gonarthrose

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.07.2011

Interne Auftragsnummer:

N11-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Bei dem vorliegenden Berichtsplan handelt es sich um eine vorläufige Version. Zu diesem Berichtsplan können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

Schlagwörter: Arthroskopie, Osteoarthrose – Knie, Nutzenbewertung, systematische Übersicht

Keywords: Arthroscopy, Osteoarthritis – Knee, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
1.1 Definition des Krankheitsbildes.....	1
1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast	1
1.3 Ursache des Gesundheitsproblems bzw. der Erkrankung.....	2
1.4 Verlauf der Erkrankung	2
1.5 Klassifikationen der Gonarthrose	2
1.6 Diagnostische Verfahren	3
1.7 Derzeit übliche Therapiepraxis.....	3
1.8 Therapieempfehlungen von Fachgesellschaften oder anderen Institutionen.....	5
2 Ziel der Untersuchung.....	6
3 Projektbearbeitung.....	7
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	7
4 Methoden	8
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	8
4.1.1 Population.....	8
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	8
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	9
4.1.4 Studientypen	9
4.1.5 Studiendauer	9
4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss	9
4.1.7 Einschluss von Studien, die vorgenannte Kriterien nicht vollständig erfüllen	10
4.2 Informationsbeschaffung.....	10
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	10
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien.....	11
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	11
4.3 Informationsbewertung	11
4.4 Informationssynthese und -analyse	12
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	12
4.4.2 Meta-Analysen	13
4.4.3 Sensitivitätsanalyse.....	13
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	14
5 Literaturverzeichnis	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Behandlungsalternativen für Gonarthrose.....	4
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ARA	American Rheumatism Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
DGOOC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
ITT	Intention-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

1.1 Definition des Krankheitsbildes

Die Kniegelenkarthrose (Gonarthrose) ist gekennzeichnet durch ein progressives Gelenkversagen, welches durch Strukturveränderungen, Schmerzen und Funktionsstörungen charakterisiert ist. Die Strukturveränderungen werden in der Regel in konventionellen Röntgenbildern sichtbar und bestehen aus der Gelenkspaltverschmälerung als indirektem Hinweis auf einen Knorpelverlust sowie Osteophyten und der Achsenfehlstellung.

Hierbei können 1, 2 oder alle 3 Anteile des Kniegelenks, nämlich mediales Kompartiment, laterales Kompartiment und Femoropatellargelenk, betroffen sein. Eine Arthrose führt in der Regel auch zu subchondralen Veränderungen am Knochen und Verdickungen an der Gelenkkapsel und an der Synovialis. Die periartikuläre Muskulatur ist häufig atrophiert. Die häufigsten Symptome sind Schmerzen und Gelenksteifheit. Funktionell zeigt sich eine verminderte Beweglichkeit, wodurch die täglichen Aktivitäten und die Lebensqualität erheblich eingegrenzt sein können. Neben belastungsabhängigen Gelenkschmerzen können im weiteren Verlauf auch Ruheschmerzen und Durchschlafstörungen auftreten. Die Lebensqualität und oft auch die Erwerbsfähigkeit der Betroffenen kann erheblich beeinträchtigt werden [1]. Im höheren Alter kann auch eine unabhängige Lebensführung gefährdet sein.

Gemäß einer Festlegung der *American Rheumatism Association (ARA)* sollte die Diagnose einer Gonarthrose gestellt werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind [2]: Knieschmerzen + Osteophyten + mindestens eines der folgenden 3 Kriterien: Alter über 50 Jahre, morgendliche Gelenksteifheit von weniger als 30 Minuten oder Knirschen bei Bewegung. Die *European League against Rheumatism (EULAR)* hat kürzlich ähnliche Empfehlungen für die Diagnose der Gonarthrose konsentiert. 3 Symptome (chronische Knieschmerzen, Morgensteifigkeit und Funktionseinschränkung) und 3 Krankheitszeichen (spürbares Reiben, eingeschränkte Beweglichkeit und Osteophyten) wurden als wichtigste Diagnosekriterien identifiziert [3].

1.2 Epidemiologie und individuelle Krankheitslast

Laut den Ergebnissen des Bundes-Gesundheitssurveys für das Jahr 2009 erkrankten in Deutschland 17,3 % aller Männer und 26,6 % aller Frauen im Laufe ihres Lebens an Arthrose, vorwiegend der Hüftgelenke und Kniegelenke (Lebenszeitprävalenz) [4]. In einem Alter von über 60 Jahren sind laut der WHO weltweit 9,6 % der Männer und 18,0 % der Frauen an einer symptomatischen Arthrose erkrankt [5].

Die Arthrose ist auch in anderen Ländern eine sehr häufige Erkrankung. Für das Jahr 2005 wurde geschätzt, dass 27 Millionen Personen in den USA an einer klinischen Arthrose erkrankt waren. Ausgehend von einer Gesamtbevölkerung von etwa 300 Millionen war die Prävalenz zu diesem Zeitpunkt 9 % [6].

Je nach Ätiologie sind häufig beide Knie von einer Gonarthrose betroffen. Bei deutschen Patienten, die eine Kniegelenksendoprothese erhielten, wurde in 87 % der Fälle eine bilaterale Gonarthrose und in 34 % eine generalisierte Arthrose, also ein Befall weiterer Gelenke, beobachtet [7].

Im Jahr 2009 wurden in deutschen Krankenhäusern 73 975 Männer und 131 716 Frauen wegen einer Arthrose des Kniegelenkes (ICD-10-GM: M17 Gonarthrose) behandelt [8]. Im Jahr 2009 wurden gemäß der DRG-Statistik des Statistischen Bundesamtes für vollstationäre Patienten in Krankenhäusern 366 182 arthroskopische Interventionen am Kniegelenk durchgeführt [9], davon 18 % (66 521 von 366 182) bei Patienten mit einer Arthrose des Kniegelenks als Hauptdiagnose (ICD-10-GM-Codes der Kategorie M17).

1.3 Ursache des Gesundheitsproblems bzw. der Erkrankung

Es werden primäre und sekundäre Formen der Arthrose unterschieden. Falls keine spezifische Ursache bekannt ist, wird von einer primären Arthrose gesprochen. Zu den möglichen Ursachen einer sekundären Arthrose gehören Gelenkverletzungen [10], angeborene Fehlstellungen des Gelenkes und lokale oder generalisierte Krankheiten wie zum Beispiel bakterielle Kniegelenksinfektionen, rheumatoide Arthritis oder Hämophilie [11].

Zu Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kniearthrose gehören beispielsweise Alter, Geschlecht, Ethnizität, genetische Prädisposition und Übergewicht [12,13].

1.4 Verlauf der Erkrankung

Die Arthrose ist sowohl hinsichtlich der strukturellen Schäden als auch der Symptome eine im Regelfall chronisch fortschreitende Erkrankung [14]. Es lässt sich auf individueller Basis nicht sicher vorhersagen, wer eine Progression zeigt. Bei den Symptomen nehmen die belastungsabhängigen Schmerzen zu und es können Ruheschmerzen und Nachtschmerzen auftreten. Mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einer Verminderung der Beweglichkeit (Extension / Flexion), einer zunehmenden Achsenfehlstellung und einer Instabilität im Kniegelenk. Damit verbunden nehmen die Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens, zum Beispiel Treppensteigen oder Aufheben eines Gegenstandes vom Boden, zu.

1.5 Klassifikationen der Gonarthrose

Für die Einteilung des Schweregrads der Gonarthrose gibt es eine Reihe von Klassifikationen. Zur radiologischen Beurteilung werden meist die Stadieneinteilungen nach Kellgren und Lawrence 1957 oder auch nach Ahlbäck 1968 empfohlen und verwendet [15]. Zusätzlich wird häufig die Einteilung nach Altman 1987 zitiert [16]. Schiphof 2008 [17] weist darauf hin, dass die Kellgren-Lawrence-Klassifikation vielfach in deutlichen und immer wieder anderen Modifikationen verwendet wird. Darüber hinaus wird das Ausmaß arthrosebedingter

Knorpelschädigungen auch mittels offener makroskopischer Inspektion oder Arthroskopie nach Outerbridge 1961 eingeteilt [18].

1.6 Diagnostische Verfahren

Die Diagnose ist im Regelfall wenig kompliziert und wird primär anhand der Anamnese und des Untersuchungsbefundes gestellt [14]. Mithilfe der konventionellen Röntgenaufnahme kann der Schweregrad einer Arthrose anhand sekundärer Veränderungen ergänzend eingeschätzt werden: beispielsweise Verengung des Gelenkspaltes, subchondrale Sklerosierung und Zystenbildung sowie periartikuläre Osteophyten. Die konventionelle Röntgenaufnahme ist jedoch nicht gut geeignet, frühe pathologische Veränderungen darzustellen [19]. Fehlende radiographische Zeichen bedeuten nicht fehlende Erkrankung. Der Nachweis radiographischer Zeichen bedeutet nicht, dass eine Arthrose die Ursache der Kniesymptome sein muss [20]. In ausgewählten Fragestellungen kann zur Differenzierung von anderen Erkrankungen (zum Beispiel der avaskulären Knochennekrose) eine Magnetresonanztomografie sinnvoll sein. Biochemische Marker gelten momentan als nicht geeignet, relevante diagnostische oder prognostische Zusatzinformationen zu liefern [14].

1.7 Derzeit übliche Therapiepraxis

Es besteht ein breites Spektrum an Behandlungsmöglichkeiten. Die Optionen sind aber nicht zwingend hinsichtlich ihrer Wirksamkeit belegt. Die Behandlungsmöglichkeiten werden grob in die nichtoperativen [15] und die operativen Behandlungen aufgeteilt [19] (Tabelle 1).

Tabelle 1: Behandlungsalternativen für Gonarthrose

Kategorie	Beispiele
Nichtmedikamentös, nicht intraartikulär, nichtoperativ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schulung ▪ Gewichtsreduktion ▪ physiotherapeutische Anwendungen (zum Beispiel Bewegungstherapien, Elektrostimulation, Ultraschall) ▪ Akupunktur ▪ orthopädische Hilfen (zum Beispiel Schuheinlagen) ▪ Nahrungsmittelergänzungsmittel (zum Beispiel Chondroitin, Glukosamine, S-Adenosyl-L-Methionin, Vitamine)
Medikamentös (oral)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol (Acetaminophen) ▪ NSAID, beispielsweise Ibuprofen ▪ Opioide
Intraartikulär	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lavage ▪ Glukokortikosteroide
Operativ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arthroskopie ▪ Umstellungsosteotomie ▪ partieller oder totaler Kniegelenkersatz (Endoprothese)
NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs	

Nichtsteroidale Entzündungshemmer (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) wie beispielsweise Ibuprofen und Analgetika wie beispielsweise Paracetamol (Acetaminophen) werden als Monotherapie oder in Kombination als Schmerzmittel der ersten Wahl für die Behandlung des chronischen Schmerzes bei Osteoarthritis eingesetzt [21,22].

Eine Gelenkspülung kann unter Sicht (arthroskopisch) oder blind (nicht arthroskopisch) durchgeführt werden. In beiden Fällen ist das Ziel, mittels der Infundierung von physiologischer Kochsalzlösung das Gelenk zu spülen [23]. Dabei sollen frei im Gelenk liegende Partikel wie beispielsweise Knorpel, Kalziumpyrophosphatkristalle und freie Synovia entfernt werden. Beim Debridement wird mit zusätzlichen Instrumenten versucht, raue Knorpeloberflächen und flottierende Meniskusteile abzutragen.

Weitere operative Behandlungsmöglichkeiten lassen sich in gelenkerhaltende und gelenkersetzende Eingriffe unterteilen. Als gelenkerhaltende Operationen sind primär die Synovektomie, die Umstellungsosteotomie und die Pridie-Bohrung zu nennen. Zu den gelenkersetzenden Eingriffen werden hauptsächlich die unikondyläre Knieendoprothese sowie die bikondyläre Oberflächenersatzprothese (auch als Knieendoprothese bezeichnet) gezählt [15].

Die Reihenfolge und Kombination der verschiedenen operativen, pharmakologischen und sonstigen Therapiemodalitäten lässt sich als eine additive stufenweise Pyramide verstehen

[24]. Die untere Stufe enthält einfache Empfehlungen zur Selbsthilfe. Das Addieren weiterer, komplexer Stufen ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung.

1.8 Therapieempfehlungen von Fachgesellschaften oder anderen Institutionen

Die *European League Against Rheumatism (EULAR)* hat zuletzt im Jahr 2003 evidenzbasierte Empfehlungen zur Behandlung der Gonarthrose veröffentlicht [25]. Auch die *EULAR* hat Empfehlungen in Stufen formuliert, die – inhaltlich betrachtet – den Empfehlungen des *Osteoarthritis Research Society International (OARSI) Treatment Guidelines Committee* weitgehend entsprechen [26]. Evidenzbasierte deutsche Leitlinien zum Thema sind auf den Seiten der Arbeitsgemeinschaften wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF) nicht abrufbar. Eine Leitlinie *Gonarthrose* der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) wurde nicht rechtzeitig aktualisiert und deshalb von der AWMF-Webseite gelöscht [27]. Die arthroskopische Behandlung wird in den Empfehlungen nicht erwähnt. Wesentliche Therapieprinzipien gemäß den internationalen Leitlinien sind:

- Eine Kombination von medikamentöser und nichtmedikamentöser Behandlung ist optimal.
- Die nichtmedikamentöse Behandlung sollte Schulung, Sport, orthopädische Hilfen und Gewichtsreduktion einschließen.
- Paracetamol (Acetaminophen) ist das bevorzugte orale Langzeitanalgetikum und sollte zuerst verwendet werden.
- NSAID sollten verwendet werden, wenn Paracetamol nicht ausreichend wirkt.
- Opioidanalgetika sind eine Alternative, wenn NSAID nicht wirken oder kontraindiziert sind.
- Die intraartikuläre Injektion von Kortikosteroiden ist indiziert bei starken Knieschmerzen, insbesondere, wenn sie von Entzündungszeichen und Erguss begleitet sind.
- Ein Gelenkersatz sollte bei Patienten mit fortbestehenden Schmerzen und Funktionseinschränkung in Erwägung gezogen werden.

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Kniegelenkarthroskopie im Vergleich zu keiner Behandlung oder einer Scheinbehandlung oder im Vergleich zu einer jeweils anderen Behandlung einschließlich Physiotherapie, Arzneimitteltherapie, Nahrungsergänzungsmitteln, physikalischer Therapie oder Osteotomie

jeweils bei Patienten mit Kniegelenksarthrose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.07.2011 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Arthroskopie des Kniegelenks bei Gonarthrose beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurde am 06.12.2011 ein Patientenvertreter der Deutschen Rheuma-Liga zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert.

Der vorliegende vorläufige Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichtsplans führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der dann gültige Berichtsplan publiziert.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Gegenstand der Nutzenbewertung sind solche therapeutischen arthroskopischen Eingriffe bei primärer oder sekundärer Kniegelenkarthrose (arthroskopische Gelenkspülung), die eine oder mehrere Maßnahmen aus dem Bereich des Debridement (Entfernung krankhaften oder störenden Gewebes / Materials) oder der Gelenkspülung (Lavage) sowie Eingriffe an der Synovialis, den Gelenkknorpeln und Menisken umfassen [28].

Nicht vom Antrag umfasst werden solche Eingriffe an der Synovialis, den Gelenkknorpeln und Menisken, die aufgrund nachgewiesener gravierender Veränderungen (beispielsweise Meniskusriss) an den genannten Strukturen oder wegen freier Gelenkkörper (Gelenkblockade als führendes Symptom) durchgeführt werden, sofern die Symptome der Arthrose zuverlässig auf diese Veränderungen zurückzuführen und damit durch eine mechanische Intervention zu beeinflussen sind.

4.1.1 Population

In die Untersuchung werden Patienten mit primärer oder sekundärer Arthrose des Kniegelenks gemäß der Kriterien für die Diagnose einer Gonarthrose von der *American Rheumatism Association* (ARA) [2] oder ähnlicher Kriterien eingeschlossen.

Nicht eingeschlossen werden Studien an Patienten, bei denen die präoperativen Symptome oder die intraoperativen Befunde anzeigen, dass gravierende, primär nicht arthrotische Veränderungen an den Kniebinnenstrukturen (zum Beispiel Meniskusriss, freier Gelenkkörper) die Symptomatik dominieren. Dies ist insbesondere dann anzunehmen, wenn die Symptomatik nicht chronisch, sondern akut ist und als führendes Symptom nicht der Knieschmerz, sondern eine mechanische Beeinträchtigung (zum Beispiel Kniegelenkblockade) angegeben wird.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Für den vorliegenden Bericht sollen folgende **Prüfinterventionen** verwendet werden:

- arthroskopische Eingriffe am Kniegelenk, die eine oder mehrere Maßnahmen aus dem Bereich des Debridement oder der Gelenkspülung, sowie Eingriffe an der Synovialis, den Gelenkknorpeln und Menisken umfassen.

Für den vorliegenden Bericht sollen folgende **Vergleichsinterventionen** betrachtet werden:

- keine Behandlung
- Scheinarthroskopie
- diagnostische Arthroskopie
- nicht-operative Behandlung (siehe Beispiele in Tabelle 1)

- operative Behandlungen, die nicht vom Antrag umfasst werden (offen chirurgisch oder arthroskopisch)

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Schmerz
- körperliche Funktion (zum Beispiel erfasst mittels Funktionsscores zu Aktivitäten des täglichen Lebens)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (zum Beispiel Teilhabe am alltäglichen Leben)
- unerwünschte Therapiewirkungen und -komplikationen (zum Beispiel Kniegelenkinfektion)
- Notwendigkeit eines operativen Gelenkersatzes

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierte Skalen) erfasst worden sind. Hinsichtlich der Bewertung der Relevanz patientenrelevanter Endpunkte sei auf *Abschnitt 7.3.3 Beurteilung klinischer Relevanz* des IQWiG-Dokuments *Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011* verwiesen [29].

4.1.4 Studientypen

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

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

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

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit Kniegelenkarthrose (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Behandlung durch einen arthroskopischen Eingriff am Kniegelenk (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	keine Behandlung Scheinarthroskopie diagnostische Arthroskopie Behandlung mit nichtoperativen Verfahren Behandlung mit anderen operativen Verfahren, die nicht vom Antrag umfasst werden (offen oder arthroskopisch) (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte (siehe auch Abschnitt 4.1.3)
E5	randomisierte kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [30] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

4.1.7 Einschluss von Studien, die vorgenannte Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllen (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien soll in folgenden Quellen durchgeführt werden:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Sichtung relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTAs): Identifizierung mittels Suche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur

Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken sollen folgende Quellen zur Identifizierung publizierter und nicht publizierter Studien herangezogen werden:

- durch den G-BA übermittelte Unterlagen
- öffentlich zugängliche Studienregister
- Informationen von Autoren einzelner Publikationen, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Die Selektion relevanter Studien erfolgt durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Dazu wird das Ergebnis der Recherche in den oben genannten Quellen herangezogen.

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung

- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Falls diese Einstufung als *hoch* erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als *hoch* bewertet. Ansonsten finden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als *hoch* führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der

Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [31].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war. Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [32]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [33].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [34]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes.

Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Erkrankung (Schweregrad, primäre oder sekundäre Arthrose)
- Art des arthroskopischen Eingriffs (Debridement, Lavage)
- Art der Behandlung in der Kontrollgruppe (keine Behandlung, Scheinintervention)

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Altman RD. Early management of osteoarthritis. Am J Manag Care 2010; 16(Suppl Management): S41-S47.
2. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1986; 29(8): 1039-1049.
3. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69(3): 483-489.
4. Robert Koch-Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. Berlin: RKI; 2009. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=13126&p_sprache=D.
5. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ 2003; 81(9): 646-656.
6. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: part II. Arthritis Rheum 2008; 58(1): 26-35.
7. Günther KP, Stürmer T, Sauerland S, Zeissig I, Sun Y, Kessler S et al. Prevalence of generalised osteoarthritis in patients with advanced hip and knee osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. Ann Rheum Dis 1998; 57(12): 717-723.
8. Statistisches Bundesamt. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle/Sterbefälle, Pflagestage, durchschnittliche Verweildauer); Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10; Jahr 2009, Behandlungsort Deutschland, alle Altersgruppen, beide Geschlechter, alle Fälle [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. [Zugriff: 31.01.2011]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
9. Statistisches Bundesamt. DRG-Statistik 2009: vollstationäre Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern [unveröffentlicht].
10. Muthuri SG, McWilliams DF, Doherty M, Zhang W. History of knee injuries and knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. Osteoarthritis Cartilage 2011; 19(11): 1286-1293.

11. Statistisches Bundesamt. Arthrose: Kapitel 5.10 [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gesundheitsbericht für Deutschland. 1998 [Zugriff: 20.01.2011]. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_aid=96734606&p_uid=gastg&p_sprache=D&p_knoten=FID&p_suchstring=909.
12. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(3): 515-529.
13. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18(1): 24-33.
14. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011; 377(9783): 2115-2126.
15. Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie, Österreichische Gesellschaft für Unfallchirurgie. Endoprothese bei Gonarthrose [online]. 06.2009 [Zugriff: 08.11.2011]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-0081_S1_Endoprothese_bei_Gonarthrose_2009.pdf.
16. Altman RD, Fries JF, Bloch DA, Carstens J, Cooke TD, Genant H et al. Radiographic assessment of progression in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30(11): 1214-1225.
17. Schiphof D, Boers M, Bierma-Zeinstra SM. Differences in descriptions of Kellgren and Lawrence grades of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(7): 1034-1036.
18. Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg Br* 1961; 43-B(4): 752-757.
19. Hunter DJ, Lo GH. The management of osteoarthritis: an overview and call to appropriate conservative treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(3): 689-712.
20. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2000; 27(6): 1513-1517.
21. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD004257.
22. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, Gibb I, Hill N, Aspley S et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(9): 1534-1541.
23. Reichenbach S, Rutjes AW, Nuesch E, Trelle S, Juni P. Joint lavage for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (5): CD007320.

24. Jüni P, Reichenbach S, Dieppe P. Osteoarthritis: rational approach to treating the individual. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20(4): 721-740.
25. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis; report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62(12): 1145-1155.
26. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16(2): 137-162.
27. Rheumazentrale. Arthrose: endlich Licht am Horizont? [online]. [Zugriff: 09.11.2011]. URL: http://www.rheumazentrale.de/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=154.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Beratungsverfahrens: Bewertung der Arthroskopie des Kniegelenks bei Kniegelenksarthrose (Gonarthrose) gemäß § 137c SGB V [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 19.12.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1545/2011-01-20_SN-137c-Arthroskopie-Kniegelenk_TrG.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 06.12.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
30. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
31. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
32. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
33. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses [online]. In: Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 03.2011 [Zugriff: 31.01.2011]. URL: http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/cochrane/handbook/chapter_9/9_analysing_data_and_undertaking_meta_analyses.htm.
34. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.