

ThemenCheck Medizin



Berichtsprotokoll

Idiopathische Skoliose

Kann eine Videorasterstereographie eine radiologische Untersuchung in der Nachsorge ersetzen?

HTA-Nummer: HT17-04
Version: 1.0
Stand: 23.04.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Thema:

Idiopathische Skoliose: Kann eine Videorasterstereographie eine radiologische Untersuchung in der Nachsorge ersetzen?

HTA-Nummer:

HT17-04

Beginn der Bearbeitung:

01.12.2017

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: themencheck@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Autorinnen und Autoren

- Barbara Buchberger, Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Medizinmanagement, Essen
- Laura Krabbe, Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Medizinmanagement, Essen

Wissenschaftliche Beraterinnen und Berater

- Ljuba Spiller, Universitätsklinikum Bonn, Radiologische Klinik, Bonn
- Stefan Huster, Ruhr-Universität Bochum, Lehrstuhl für öffentliches Recht, Sozial- und Gesundheitsrecht und Rechtsphilosophie, Bochum
- Georg Marckmann, Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Ethik, Geschichte und Theorie der Medizin, München
- Jürgen Wasem, Universität Duisburg-Essen, Lehrstuhl für Medizinmanagement, Essen

Schlagwörter: Videorasterstereographie, Skoliose, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

Keywords: Rasterstereography, Scoliosis, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Hintergrund.....	8
1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag	8
1.2 Medizinischer Hintergrund	8
2 Fragestellung.....	16
3 Projektverlauf.....	17
4 Methoden	18
4.1 Nutzenbewertung.....	18
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien	18
4.1.1.1 Population.....	18
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	18
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	19
4.1.1.4 Studientypen.....	19
4.1.1.5 Studiendauer	20
4.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	20
4.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	20
4.1.2 Kriterien für den Einschluss von Diagnosestudien	21
4.1.2.1 Population.....	21
4.1.2.2 Indextest	21
4.1.2.3 Referenztest.....	21
4.1.2.4 Zielgrößen	21
4.1.2.5 Studientypen.....	22
4.1.2.6 Studiendauer	22
4.1.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	22
4.1.2.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	23
4.1.3 Umfassende Informationsbeschaffung	23
4.1.3.1 Primäre Informationsquellen	23
4.1.3.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	24
4.1.3.3 Selektion relevanter Studien	24

4.1.4	Informationsbewertung	25
4.1.4.1	Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien	25
4.1.4.2	Bewertung von Diagnosestudien.....	27
4.1.5	Informationsanalyse und -synthese	27
4.1.5.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27
4.1.5.2	Metaanalysen	28
4.1.5.2.1	Metaanalysen für vergleichende Interventionsstudien.....	28
4.1.5.2.2	Metaanalysen für Diagnosestudien	28
4.1.5.3	Aussagen zur Beleglage	28
4.1.5.4	Sensitivitätsanalysen	29
4.1.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	30
4.2	Ökonomische Bewertung.....	30
4.2.1	Interventionskosten	30
4.2.2	Kosteneffektivität	31
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht.....	31
4.2.2.1.1	Studientypen	31
4.2.2.1.2	Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug.....	31
4.2.2.1.3	Tabellarische Darstellung der Kriterien	31
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	31
4.2.2.2.1	Primäre Informationsquellen.....	32
4.2.2.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	32
4.2.2.2.3	Selektion relevanter Publikationen.....	32
4.2.2.3	Informationsbewertung.....	32
4.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese	33
4.3	Ethische Aspekte	33
4.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	33
4.3.2	Informationsbeschaffung	33
4.3.3	Informationsaufbereitung	34
4.4	Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte	34
4.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen	34
4.4.2	Informationsbeschaffung	34
4.4.3	Informationsaufbereitung	35
5	Literatur	37
Anhang A – Offenlegung potentieller Interessenkonflikte von Betroffenen.....		41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Progredienzrisiko einer idiopathischen Skoliose nach Lonstein	10
Tabelle 2: Progredienzrisiko einer idiopathischen Skoliose nach Nachemson.....	10
Tabelle 3: Verlaufskontrolle der idiopathischen Skoliose nach Hefti	13
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (vergleichende Interventionsstudien)	20
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (Diagnosestudien)	23
Tabelle 6: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	29
Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ETHMED	Ethik in der Medizin
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
k. A.	Keine Angabe
mSv	Millisievert
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RöV	Röntgenverordnung
SGB	Sozialgesetzbuch
STARD	Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
StrSchV	Strahlenschutzverordnung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs

1 Hintergrund

1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag

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

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

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

Die HTA-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die zum Beispiel über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Auf diese Weise sollen die Ergebnisse von HTA-Berichten Auswirkungen auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten haben.

1.2 Medizinischer Hintergrund

Definition des Krankheitsbildes

Als idiopathische Skoliose wird eine dreidimensionale Achsabweichung der Wirbelsäule ohne bekannte Ursache bezeichnet [1]. Das Krankheitsbild beinhaltet eine fixierte ein- oder mehrbogige Wirbelsäulenseitverbiegung mit Drehung (Rotation) der Wirbelkörper und Verdrehung (Torsion) der Wirbelsäule [2,3]. Die Wirbel drehen gegeneinander und erzeugen dadurch eine Seitenausbiegung der Wirbelsäule, die entsprechend ihrer Ausprägung verschiedene Krümmungsgrade erreichen kann [3]. Maßgebend für die Diagnose ist ein Krümmungsgrad von mindestens 10 Grad nach Cobb [4].

Epidemiologie und Krankheitslast

Mit einer Inzidenz von mehr als 1 % ist die idiopathische Skoliose eine relativ häufige Fehlbildung [3].

Die Prävalenz der idiopathischen Skoliose steigt mit zunehmendem Lebensalter. Im Vorschulalter ist sie äußerst gering, vom 6. bis 16. Lebensjahr wird sie auf 1 bis 2 %

geschätzt, für Erwachsene älter als 25 Jahre auf 8 % und für 60 bis 90-Jährige auf bis zu 68 % [1]. Skoliosen im Alter zwischen 11 und 18 Jahren machen 90 % aller idiopathischen Skoliosefälle aus [5].

Bei Kindern unter 3 Jahren ist die Prävalenz zwischen den Geschlechtern vergleichbar hoch, nach dem 10. Lebensjahr sind Mädchen sechsmal häufiger betroffen als Jungen [1]. Von einer idiopathischen Skoliose mit einem Krümmungswinkel von mehr als 10 Grad sind 2,6 % der Mädchen betroffen und 0,9 % der Jungen [3]. Bei einer Skoliose von mehr als 20 Grad beträgt das Verhältnis zwischen den Geschlechtern 5 zu 1 zuungunsten von Mädchen und 10 zu 1 bei einer Skoliose von mehr als 30 Grad [1].

Ursache und Verlauf der Erkrankung

Die Ursache der idiopathischen Skoliose ist ungeklärt, es wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen. Als Einflussfaktoren werden genetische Ursachen, Veränderungen des Nervensystems, hormonelle und metabolische Dysfunktionen, Anomalien im Skelettwachstum, biomechanische Zusammenhänge sowie Umwelt- und Lebensfaktoren diskutiert [3].

Gemäß der Theorie von Hefti [6] entsteht ungefähr im Alter von 10 Jahren ein Ungleichgewicht im Wachstum von Wirbeln und anderen dorsalen Elementen. Stärkeres Wachstum der Wirbel führt dazu, dass sie nach seitlich drehend ausweichen müssen. Zur gleichen Zeit entsteht die krankheitsentsprechende übermäßige Krümmung der Wirbelsäule nach vorne (Lordose). Die Fehlbildung der Wirbelsäule entwickelt sich in mehreren Dimensionen: Seitabweichung, Rotation, Torsion und Lordosierung [3].

Der Erkrankungsverlauf hängt von Alter, Geschlecht, Skelettreife und dem Krümmungswinkel der Skoliose ab. Die Skelettreife wird anhand von radiographischen Aufnahmen bestimmt und zunächst nach dem Stadium der Verknöcherung des Knochenansatzes von Sehnen und Bändern (Apophyse) des Beckenkamms mit dem Becken eingeteilt; in Europa werden für diese Verknöcherung 5 sogenannte Risser-Stadien unterschieden [1].

Während sich circa 80 % der Skoliosen im Alter von 1 bis 3 Jahren spontan korrigieren, steigt bei adoleszenten Skoliosen das Risiko für eine Progredienz in Abhängigkeit von den zu Beginn des Abschnitts genannten Faktoren [1]. Je stärker die Krümmung der Skoliose ist, bestimmt anhand des Cobb-Winkels, desto größer ist das Risiko für eine Progredienz, und je fortgeschrittener die Skelettreife ist, desto stärker nimmt das Risiko ab [5]. In Tabelle 1 ist das Progredienzrisiko für präpubertäre Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit von Cobb-Winkel und Risser-Stadium dargestellt [3].

Tabelle 1: Progredienzrisiko einer idiopathischen Skoliose nach Lonstein [7]

Risser-Stadium	Progredienzrisiko	
	Cobb-Winkel 5-19 Grad	Cobb-Winkel 20-29 Grad
0-1	22 %	68 %
2-4	1,6 %	23 %

Das Progredienzrisiko (für Mädchen) lässt sich auch in Abhängigkeit von Cobb-Winkel und Alter darstellen (siehe Tabelle 2) [8].

Tabelle 2: Progredienzrisiko einer idiopathischen Skoliose nach Nachemson [9]

Alter in Jahren	Progredienzrisiko			
	Cobb-Winkel <19 Grad	Cobb-Winkel 20-29 Grad	Cobb-Winkel 30-39 Grad	Cobb-Winkel 60 Grad
10-12	25 %	60 %	90 %	100 %
13-15	10 %	40 %	70 %	90 %
16	0 %	10 %	30 %	70 %

Daraus lässt sich ableiten, dass im Wachstumsalter eine Progredienz wahrscheinlich ist und jüngere Patientinnen und Patienten mit stärker ausgeprägter idiopathischer Skoliose ein größeres Progredienzrisiko besitzen.

Diagnostik, Klassifikation und Symptomatik

Die Diagnose erfolgt zunächst klinisch durch Inspektion eines Rippenbuckels oder Lendenwulstes, der im sogenannten Vorbeugetest nach Adams sichtbar wird, oder durch Schulter-, Brust- oder Beckenasymmetrie [1]. Da es sich bei der idiopathischen Skoliose um eine Ausschlussdiagnostik handelt, muss zunächst durch Anamnese sowie klinische Untersuchungen und Röntgenuntersuchung (ab einem Winkel von etwa 7 Grad [3]) das Vorliegen einer anderen Ursache der Erkrankung ausgeschlossen werden [1].

Idiopathische Skoliosen werden nach Altersgruppen in infantile (0-3 Jahre), juvenile (4-10 Jahre) und adoleszente (11-18 Jahre) Skoliosen eingeteilt [5]. Die Säuglingsskoliose ist eine Sonderform der skoliotischen Haltung und gehört nicht zu den idiopathischen Skoliosen; sie kann jedoch in die infantile Skoliose übergehen [10]. Ebenfalls gebräuchlich ist eine Einteilung in Early-onset-Skoliosen bei Kindern, die jünger als 5 Jahre sind, und Late-onset-Skoliosen ab dem Alter von 5 Jahren. Patientinnen und Patienten, die älter als 18 Jahre sind, werden keiner Klassifikationsgruppe zugeordnet, das Krankheitsbild wird als adulte Skoliose

bezeichnet [1]. Weitere Klassifikationen nach Höhe und Konvexität der Hauptkrümmung gemäß King und Lenke sind möglich [11,12].

Bei Kindern und Jugendlichen mit idiopathischer Skoliose treten selten Schmerzen auf, infolge der Deformität der Wirbelsäule und des Thorax können jedoch psychosoziale Symptome entstehen. Erwachsene sind je nach Lokalisation und Grad der Krümmung beispielsweise durch Rückenschmerzen oder eine reduzierte Lungenfunktion beeinträchtigt [1,13].

Therapie und Verlaufskontrolle

Bei der Therapie der idiopathischen Skoliose können konservative Maßnahmen, wie Physio- oder Korsetttherapie, aber auch operative Maßnahmen zum Einsatz kommen. Die Wahl der Therapie wird hauptsächlich durch das Alter der Patientinnen und Patienten, die Ausprägung der Skoliose (gemessen anhand des Cobb-Winkels) und die Symptomatik bestimmt.

Therapeutisches Ziel der Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist, die Progredienz der Skoliose zu verhindern [1].

Etwa 80 % der infantilen Skoliosen korrigieren sich spontan und bedürfen keiner Therapie [1]. Grundsätzlich wird empfohlen, die infantile und juvenile Skoliose primär mit konservativen Maßnahmen zu therapieren, da die bisher bekannten operativen Verfahren innerhalb von 2 bis 3 Jahren zur Versteifung führen und sich die Patientinnen und Patienten dieser Altersspanne noch in einem starken Wachstum befinden. Bei Early-onset-Skoliosen ist eine Gipsbehandlung, die in eine Korsettbehandlung übergehen kann, die einzig wirksame Methode, um die Beweglichkeit möglichst so lange zu erhalten, bis ein großer Teil des Wachstums abgeschlossen ist [10]. Therapieresistente Skoliosen sowie Skoliosen mit einem Winkel über 60 Grad bedürfen einer chirurgischen Therapie [1,10]. Später auftretende juvenile Skoliosen können entsprechend der Therapie adoleszenter Skoliosen behandelt werden [1].

Bei adoleszenten Skoliosen mit einem Winkel unter 20 Grad wird empfohlen, in Intervallen zwischen 4 und 6 Monaten klinisch sowie bei Verdacht auf Zunahme mittels Röntgenuntersuchung zu kontrollieren. Neben dem Skoliometer, einer Form der Wasserwaage, die die Ausprägung des Rippenbuckels beziehungsweise des Lendenwulstes erfasst, kann beispielsweise auch die Videorasterstereographie eingesetzt werden. Bei geringgradigen Skoliosen kann eine Physiotherapie, beispielsweise nach Schroth, zum Einsatz kommen. Zwischen 30 und 45 Grad vor Abschluss des Knochenwachstums beziehungsweise zwischen 20 und 30 Grad sowie einer verzeichneten Progredienz über 5 Grad zwischen 2 Kontrolluntersuchungen wird ein Korsett empfohlen. Alternativ kann eine konvexseitige Wirbelsäulenklammerung zur unilateralen Wachstumshinderung bei Patientinnen und Patienten mit Risser-Stadium 0 bis 1 und einer thorakalen Skoliose unter 35 Grad

beziehungsweise einer lumbalen Skoliose unter 45 Grad Anwendung finden. Eine Operation mit dem Ziel der Versteifung des betroffenen Wirbelsäulenabschnittes kann bei Skoliosen über 45 Grad in Betracht gezogen werden [1]. Die Angaben in der Literatur zu Gradzahlen, die mit der Indikation für eine bestimmte Therapie verbunden sind, schwanken leicht.

Prinzipiell können als operative Verfahren die ventrale Derotationsspondylodese, die dorsale Korrekturspondylodese sowie in schwersten Fällen die ventrodorsale kombinierte Technik Anwendung finden. Diese Operationen führen über verschiedene Zugangswege zu einer Aufrichtung der Wirbelsäule mit Einbringung von Metallstäben oder Schrauben zur Fixierung [5].

Bei adulten Skoliosen richtet sich die Wahl der Therapie nach der Symptomschwere. Während symptomfreie Patientinnen und Patienten mit Skoliose keiner weiteren Therapie bedürfen, werden konservative oder chirurgische Therapien je nach Ausmaß der Rücken- oder radikulären Schmerzen beziehungsweise der Funktionseinschränkungen empfohlen [1].

Bei der Diagnostik in der Nachsorge kann zwischen Untersuchungen nach abgeschlossener Therapie, beispielsweise nach einer Operation, und Verlaufskontrollen während einer laufenden Dauertherapie, beispielsweise einer Korsetttherapie, unterschieden werden. Grundsätzlich ist der Einsatz der Videorasterstereographie zur Diagnostik in der Nachsorge immer anstelle einer klinischen Untersuchung, beispielsweise mithilfe eines Skoliometers, oder anstelle von konventionellen Röntgenaufnahmen als Routineuntersuchung oder bei Verdacht auf Progredienz möglich.

Für diesen Bericht ist jedoch nur der Vergleich mit dem konventionellen Röntgen relevant, da mit letzterem Verfahren eine Strahlenexposition und damit das Risiko bösartiger Neubildungen verbunden ist [14,15]. Die folgende Tabelle 3 gibt eine Übersicht, wann gemäß Hefti [10] das konventionelle Röntgen zur Verlaufskontrolle indiziert ist beziehungsweise ob alternativ die Videorasterstereographie eingesetzt werden kann. Auch hier ist zu beachten, dass die Angaben, in welchen Intervallen und mit welchem diagnostischen Instrumentarium der Verlauf der Skoliose kontrolliert werden sollte, in der Literatur leicht schwanken.

Tabelle 3: Verlaufskontrolle der idiopathischen Skoliose nach Hefti [10]

	Kontrollzeitpunkt	Klinische Untersuchung	Konventionelles Röntgen	Videorasterstereographie
<i>Präpubertär</i>				
Cobb-Winkel < 20 Grad	Jährlich	X		X
	Verdacht auf Progredienz		X	X
Cobb-Winkel > 20 Grad	k. A.			
	Verdacht auf Progredienz		X	X
<i>Während pubertärem Wachstumsschub</i>				
Cobb-Winkel < 20 Grad	Alle 6 Monate	X		X
	Verdacht auf Progredienz		X	X
Cobb-Winkel > 20 Grad	Alle 3 Monate	X		X
	Verdacht auf Progredienz		X	X
<i>Nach Wachstumsende</i>				
Cobb-Winkel < 20 Grad	k. A.			
Cobb-Winkel > 20 Grad	k. A.			
k. A.: keine Angabe				

Für die Indikationsstellung zu einem Korsett sowie dessen Wirkungskontrolle werden konventionelle Röntgenaufnahmen gemacht [10]. Ebenso werden vor einer Operation gegebenenfalls aktuelle Röntgenaufnahmen angefertigt [10] und postoperativ (beispielsweise nach 3 Monaten, 1 und 3 Jahren [5]) zur Überprüfung der Lage des Fremdmaterials und zum Ausschluss von etwaigen Komplikationen wie beispielsweise der Lockerung des Fremdmaterials. Einzig zur Überprüfung der Krümmungskorrektur ist prä- und postoperativ ebenso die Videorasterstereographie denkbar.

Konventionelles Röntgen

Beim konventionellen Röntgen werden im Stehen postero-anterior und lateral Aufnahmen der vollständigen Brust- und Lendenwirbelsäule gemacht. Die Beckenkämme werden mit abgebildet, um das Risser-Stadium bestimmen zu können. Zudem können das Ausmaß der

Hauptkrümmung und der kompensatorischen Nebenkrümmung (Cobb-Winkel), die Krümmungsform, die Wirbelkörperrotation oder das Ausmaß der thorakalen Kyphose und der lumbalen Lordose gemessen werden [10].

Röntgenstrahlung gehört zur sogenannten ionisierenden Strahlung, die beim Durchgang durch menschliches Gewebe so viel Energie abgeben kann, dass es zu Schäden im Erbgut betroffener Zellen kommen kann. Bei der Abschätzung des Strahlenrisikos wird gemäß Strahlenschutz die Annahme getroffen, dass ein gleichmäßig steigender Zusammenhang zwischen Strahlendosis und dem Risiko bösartiger Neubildungen besteht. Daher sollten zunächst andere klinische Diagnoseinstrumente genutzt und die Röntgendiagnostik nur eingesetzt werden, wenn wichtige Informationen für den Befund fehlen [16]. In der Verlaufskontrolle wird das konventionelle Röntgen insbesondere eingesetzt, wenn nach der klinischen Untersuchung ein Verdacht auf Progredienz besteht (siehe Tabelle 3).

Der typische Wertebereich der effektiven Strahlendosis liegt bei Röntgenaufnahmen der Halswirbelsäule in 2 Ebenen bei 0,1 bis 0,2 Millisievert (mSV), der Brustwirbelsäule in 2 Ebenen bei 0,2 bis 0,5 mSV und der Lendenwirbelsäule in 2 Ebenen bei 0,6 bis 1,1 mSV [16]. In der Strahlenschutzverordnung (StrSchV) wird in § 46 Abs. 1 ein Grenzwert der effektiven Dosis von 1 mSV im Kalenderjahr für Einzelpersonen der Bevölkerung festgelegt [17]. Für Patienten mit Indikation zu diagnostischen Röntgenuntersuchungen gelten nach der nationalen Röntgenverordnung (RöV) keine Dosisgrenzwerte. Allerdings ist in RöV § 25 Abs. 2 festgelegt, dass „(...) die durch eine Röntgenuntersuchung bedingte Strahlenexposition (...) so weit einzuschränken (ist), wie dies mit den Erfordernissen der medizinischen Wissenschaft zu vereinbaren ist“ [18].

Videorasterstereographie

Die Videorasterstereographie ist eine strahlungsfreie Methode zur dreidimensionalen Oberflächenvermessung von Rumpfdeformitäten, die auf dem Prinzip der Stereophotogrammetrie beruht. Den Patientinnen und Patienten wird mittels Licht-Projektor ein Diapositiv mit einem Raster horizontaler Linien auf den Rücken projiziert, das von einer Kamera aufgezeichnet wird. Mittels Software wird das veränderte Raster registriert und durch eine mathematische Formanalyse ein dreidimensionales Abbild der Oberfläche („virtueller Gipsabdruck“) generiert. Im Ergebnis liegen eine plastische Veranschaulichung der Deformität sowie eine graphische Darstellung der frontalen und lateralen Projektion einschließlich der Oberflächenrotation vor. Die Untersuchung dauert circa 3 bis 5 Minuten [10,19].

Die Videorasterstereographie wird im Gegensatz zum konventionellen Röntgen nicht von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erstattet und gemäß der Gebührenordnung für

Ärzte (GOÄ) über die Ziffer 5378 (einfacher Satz: 58,29 €, Schwellenwert: 104,92 €) abgerechnet [20,21].

Die Videorasterstereographie kann sowohl alternativ oder ergänzend zur klinischen Untersuchung eingesetzt werden als auch anstelle einer konventionellen Röntgenaufnahme in der Verlaufskontrolle. Dabei ermöglicht sie ebenso wie das konventionelle Röntgen die Vermessung der Skolioseausprägung anhand des Cobb-Winkels. Im Fall der Erstdiagnose, einer Indikationsstellung zum Korsett beziehungsweise zu dessen Wirkungskontrolle ist das konventionelle Röntgen unabdingbar [10], da im Gegensatz zur Videorasterstereographie knöcherne Strukturen wie beispielsweise Beckenkämme oder Wirbelkörper abgebildet werden können. Aus diesem Grund ist ebenso vor einer Operation abzuwägen, wie viele Informationen für den Eingriff benötigt werden beziehungsweise nach einer Operation, ob die korrekte Implantation des Materials überprüft werden muss.

Demgemäß kann die Videorasterstereographie nicht alle konventionellen Röntgenaufnahmen ersetzen. Insbesondere bei der regulären Verlaufskontrolle oder der Verdachtsüberprüfung auf Progredienz könnte die Videorasterstereographie jedoch dazu beitragen, ionisierende Strahlung zu vermeiden.

2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung der Videorasterstereographie im Rahmen der Nachsorge im Vergleich zum konventionellen Röntgen bei Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Skoliose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte
- die Bestimmung der Kosten, die bei der Videorasterstereographie zur Diagnostik im Rahmen der Nachsorge im Vergleich zum konventionellen Röntgen bei Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Skoliose entstehen
- die Bewertung der Kosteneffektivität der Videorasterstereographie zur Diagnostik im Rahmen der Nachsorge im Vergleich zum konventionellen Röntgen bei Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Skoliose sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind

3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von Juli 2016 bis Oktober 2016 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten besetzten Auswahlbeirats das Thema „Idiopathische Skoliose: Kann eine Videorasterstereographie eine radiologische Untersuchung in der Nachsorge ersetzen?“ für die Erstellung eines HTA-Berichts ausgewählt.

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

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines Basisberichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst das vorliegende Berichtsprotokoll. Während der Erstellung des Berichtsprotokolls werden von den externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte konsultiert.

Auf Basis des vorliegenden Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen dann einen vorläufigen Basisbericht.

Der vorläufige Basisbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des ThemenCheck Medizin (www.themencheck-medizin.iqwig.de) und auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind auf der Website des ThemenCheck Medizin in einem Leitfaden dargelegt. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen der Ergebnisse des vorläufigen Basisberichts führen.

Im Anschluss an die Anhörung zum vorläufigen Basisbericht erstellen die externen Sachverständigen den finalen Basisbericht und eine allgemein verständliche Version des Basisberichts.

Der finale Basisbericht wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht, bestehend aus dem Basisbericht, dem Herausgeberkommentar und der allgemeinverständlichen Version, wird an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des ThemenCheck Medizin veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen Basisbericht veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Nutzenbewertung

Um den patientenrelevanten Nutzen und Schaden der bildgebenden diagnostischen Methode Videorasterstereographie im Rahmen der Nachsorge bei Patientinnen und Patienten mit idiopathischer Skoliose zu bewerten, muss festgestellt werden, wie sich die Anwendung der beiden diagnostischen Verfahren Videorasterstereographie und konventionelles Röntgen auf die Therapie auswirkt und schließlich patientenrelevante Endpunkte beeinflusst.

In diesem Sinn sollen vergleichende Interventionsstudien herangezogen werden, um die diagnostisch-therapeutische Kette der Videorasterstereographie im Vergleich zum konventionellen Röntgen zu untersuchen.

Darüber hinaus soll die Konkordanz der Videorasterstereographie mit dem konventionellen Röntgen untersucht werden. Das heißt, dass untersucht wird, inwieweit die Messergebnisse der Videorasterstereographie mit denen des konventionellen Röntgens übereinstimmen, und ob demnach die Videorasterstereographie in einigen Fällen alternativ eingesetzt werden kann.

Die Untersuchung der Konkordanz ist ebenso denkbar, da grundsätzlich konsentrierte Behandlungsstrategien für die idiopathische Skoliose existieren (auch wenn die Angaben in der Literatur, ab welcher Gradzahl des Cobb-Winkels eine bestimmte Therapie indiziert ist, leicht schwanken) und eine Entscheidung für eine bestimmte Therapie auf Basis des Cobb-Winkels und anhand des konventionellen Röntgens getroffen werden kann.

Eindeutiger Vorteil der Videorasterstereographie gegenüber dem konventionellem Röntgen ist die völlige Strahlungsfreiheit des Verfahrens und absolute Vermeidung der Strahlenexposition.

4.1.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien

4.1.1.1 Population

In den HTA-Bericht werden Studien mit Patientinnen und Patienten jeglichen Alters mit bereits diagnostizierter idiopathischer Skoliose und einem Cobb-Winkel von mindestens 10 Grad aufgenommen.

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Methode stellt die Videorasterstereographie im Hinblick auf die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette bei der Nachsorge einer idiopathischen Skoliose dar.

Als zu vergleichende Methode gilt das konventionelle Röntgen im Hinblick auf die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette bei der Nachsorge einer idiopathischen Skoliose.

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität, unter anderem
 - Schmerz
 - Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Gesundheitsbezogenes soziales Funktionsniveau einschließlich beruflicher und sozialer Teilhabe am Leben
- Krankheitsbewältigung
- (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Ergänzend werden der interventionsbezogene Aufwand und die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten mit der Behandlung betrachtet. Die Patientenzufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieses Endpunkts jedoch nicht ergeben.

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

4.1.1.4 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 (höheren) Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

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

In dem Fall, dass die auf RCTs basierende Datenlänge nicht ausreichend ist, werden auch nicht randomisierte prospektiv angelegte vergleichende Interventionsstudien der gesamten

diagnostisch-therapeutischen Kette mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle zur Nutzenbewertung herangezogen.

4.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (vergleichende Interventionsstudien)

Einschlusskriterien	
EN1	Population: Patientinnen und Patienten jeglichen Alters mit bereits diagnostizierter idiopathischer Skoliose und einem Cobb-Winkel von mindestens 10 Grad (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: Videorasterstereographie zur Diagnostik im Rahmen der Nachsorge einer idiopathischer Skoliose (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN3	Vergleichsintervention: konventionelles Röntgen zur Diagnostik im Rahmen der Nachsorge einer idiopathischen Skoliose (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studie, gegebenenfalls nicht randomisierte prospektiv angelegte vergleichende Interventionsstudie mit zeitlich paralleler Kontrollgruppe und adäquater Confounderkontrolle bei nicht ausreichender Datenlage (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [22] oder TREND-Statements [23] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und –zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EN: Einschlusskriterium für Nutzenbewertung; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

4.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien,

bei denen das Einschlusskriterium EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

4.1.2 Kriterien für den Einschluss von Diagnosestudien

4.1.2.1 Population

In den HTA-Bericht werden Studien mit Patientinnen und Patienten jeglichen Alters mit bereits diagnostizierter idiopathischer Skoliose und einem Cobb-Winkel von mindestens 10 Grad aufgenommen.

4.1.2.2 Indextest

Der Indextest ist die Videorasterstereographie zur Diagnostik im Rahmen der Nachsorge bei der Behandlung einer idiopathischen Skoliose.

4.1.2.3 Referenztest

Der Referenztest stellt das konventionelle Röntgen zur Diagnostik im Rahmen der Nachsorge bei der Behandlung einer idiopathischen Skoliose dar.

4.1.2.4 Zielgrößen

In der Praxis wird der Cobb-Winkel angesetzt, um die Indikation für eine bestimmte Therapie zu stellen (siehe Abschnitt 1.2), weshalb diese Variable ausschlaggebend ist, um eine Aussage zur Konkordanz treffen zu können.

Der Ersatz des konventionellen Röntgens durch die Videorasterstereographie ist im Rahmen der Nachsorge bei der regulären Verlaufskontrolle, bei Verdacht auf Progredienz sowie prä- und postoperativ bezüglich der Krümmungskorrektur denkbar. Es kann die Annahme getroffen werden, dass auf der Basis ähnlicher Diagnoseergebnisse für die meisten Patientinnen und Patienten dieselbe Therapieentscheidung getroffen wird. Nur in Grenzbereichen vom Übergang der einen Therapie zu einer anderen Therapie, wie beispielsweise Physiotherapie bis zu einem Cobb-Winkel von 20 Grad und Korsetttherapie ab 20 Grad mit Progredienz von 5 Grad [1], können unterschiedliche Messergebnisse gegebenenfalls auch zu einer anderen Therapieentscheidung führen.

Zur Beurteilung der Konkordanz der beiden Messmethoden werden, sofern individuelle Daten vorliegen, zunächst die Messungen der beiden Methoden in einem Diagramm gegeneinander abgetragen und eine Winkelhalbierende, die die Übereinstimmung kennzeichnet, eingezeichnet. Liegen die Messpunkte in der Nähe dieser Geraden, stimmen die Methoden weitestgehend überein. Um die Zusammenhänge genauer zu beleuchten, wird ein Bland-Altman-Diagramm erstellt [24].

Von einer guten Übereinstimmung der Verfahren kann ausgegangen werden, wenn der Mittelwert aller Differenzen nahezu bei 0 liegt und das Intervall für den Übereinstimmungsbereich möglichst klein ist [24].

Wenn keine individuellen Daten vorliegen wird geprüft, ob die mittlere Abweichung und ein geeignetes Varianzmaß berichtet werden. Dies würde die Aussage ermöglichen, dass 95 % der Fälle in einem bestimmten Bereich liegen.

Es ist jedoch auch im Hinblick auf die klinische Relevanz, demnach die komplette Strahlungsfreiheit der Videorasterstereographie gegenüber dem konventionellen Röntgen, zu prüfen, welche Abweichung noch akzeptabel ist [24].

4.1.2.5 Studientypen

Um die Konkordanz des Indextests zur Videorasterstereographie mit der des Referenztests zum konventionellen Röntgen möglichst unverzerrt bestimmen zu können, fließen Diagnosestudien mit Videorasterstereographie (Indextest) und konventionellem Röntgen (Referenztest) in die Nutzenbewertung ein. Dabei sind ein konsekutiver Einschluss der Patientinnen und Patienten und die Dokumentation fehlender Werte notwendig.

4.1.2.6 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (Diagnosestudien)

Einschlusskriterien	
EK1	Population: Patientinnen und Patienten jeglichen Alters mit bereits diagnostizierter idiopathischer Skoliose und einem Cobb-Winkel von mindestens 10 Grad (siehe auch Abschnitt 4.1.2.1)
EK2	Indextest: Videorasterstereographie zur Diagnostik im Rahmen der Nachsorge einer idiopathischer Skoliose (siehe auch Abschnitt 4.1.2.2)
EK3	Referenztest: konventionelles Röntgen zur Diagnostik im Rahmen der Nachsorge einer idiopathischen Skoliose (siehe auch Abschnitt 4.1.2.3)
EK4	Definierte Zielvariable wie in Abschnitt 4.1.2.4 formuliert
EK5	Studientyp: Diagnosestudien wie in Abschnitt 4.1.2.5 beschrieben
EK6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [25] oder STROBE-Statements [26] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>EK: Einschlusskriterium zur Untersuchung der Konkordanz; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

4.1.2.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EK1 (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium EK1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium EK2 erfüllen (Indextest) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium EK3 (Referenztest).

4.1.3 Umfassende Informationsbeschaffung

4.1.3.1 Primäre Informationsquellen

Bibliografische Datenbanken

Die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wird in folgenden bibliographischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials

- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und Health Technology Assessment Database

Studienregister

Die folgenden Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

4.1.3.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Informationsquellen beziehungsweise Suchtechniken berücksichtigt.

Weitere Suchtechniken

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Basisberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in den HTA-Bericht einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Erstellung des finalen Basisberichts berücksichtigt.

Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autorinnen und Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

4.1.3.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potentielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4 und Tabelle 5) bewertet. Als potentiell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch

2 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Informationen aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Reviewerinnen oder Reviewern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Öffentlich zugängliche Studienregister

Informationen aus den folgenden Informationsquellen werden von einer Reviewerin oder einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; eine 2. Reviewerin oder ein 2. Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- Identifizierte systematische Übersichten
- Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Basisbericht eingereichte Informationen

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewerinnen oder Reviewern aufgelöst.

4.1.4 Informationsbewertung

4.1.4.1 Bewertung von vergleichenden Interventionsstudien

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 Verzerrungspotential und der Präzision der Ergebnisse, überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotential 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 Verzerrungspotential beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotentials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Patientin beziehungsweise des Patienten sowie der behandelnden Person (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotentials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotential zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotential 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 Verzerrungspotential endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials 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.

Für nicht randomisierte vergleichende Studien wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotential besitzen.

4.1.4.2 Bewertung von Diagnosestudien

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Primärstudien zur Konkordanzfragestellung erfolgt auf Basis des QUADAS-2-Instruments [27]. Das Verzerrungspotenzial von Primärstudien zur Konkordanz wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials einer Primärstudie als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung der Konkordanz. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

4.1.5 Informationsanalyse und -synthese

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

4.1.5.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (bei Interventionsstudien) und Zielgrößen (bei Diagnosestudien) werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [28].

Ausnahmen von dieser Regel werden zum Beispiel dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [29].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.1.5.2 Metaanalysen

4.1.5.2.1 Metaanalysen für vergleichende Interventionsstudien

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Für Metaanalysen werden im Fall von mindestens 5 Studien Modelle mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [30] eingesetzt. Eine mögliche Heterogenität wird dabei anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [31] geschätzt. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,05$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.1.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.5.5). Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Ansonsten erfolgt nur eine qualitative Zusammenfassung. In bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung können Alternativen wie zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, generalisierte lineare Modelle eingesetzt werden. Bei binären Daten kommt insbesondere das Beta-Binomial-Modell infrage [32].

4.1.5.2.2 Metaanalysen für Diagnosestudien

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammengefasst. Das Vorgehen orientiert sich dabei an dem Entwurf für Metaanalysen von Bland-Altman Studien gemäß Tipton und Shuster [33].

4.1.5.3 Aussagen zur Beleglage

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

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotential haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotential eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Meta- Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

4.1.5.4 Sensitivitätsanalysen

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 der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

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

4.1.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potentieller 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 4.1.5.4 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- beziehungsweise 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. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten wenn mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Komorbiditäten
- Schweregrad der Erkrankung gemessen anhand Cobb-Winkel
- Skelettreife gemessen anhand Risser-Stadium

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden.

4.2 Ökonomische Bewertung

4.2.1 Interventionskosten

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die

anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, zum Beispiel aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem DRG-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Wenn das Verfahren über einen längeren Zeitraum als ein Jahr angewendet wird, werden die durchschnittlich pro Patientin beziehungsweise Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

4.2.2 Kosteneffektivität

4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht

4.2.2.1.1 Studientypen

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien einbezogen [34], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne).

4.2.2.1.2 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

4.2.2.1.3 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 4 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 7: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ: Einschlusskriterium für gesundheitsökonomische Bewertung	

4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt.

4.2.2.2.1 Primäre Informationsquellen

Die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE und Embase
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in der Health Technology Assessment Database

4.2.2.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Systematische Übersichten

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Basisberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in den HTA-Bericht einzubeziehenden Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Erstellung des finalen Basisberichts berücksichtigt.

Autorenanfragen

Es werden Anfragen an Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

4.2.2.2.3 Selektion relevanter Publikationen

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch eine Reviewerin oder einen Reviewer anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 7) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

4.2.2.3 Informationsbewertung

Datenextraktion

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

Bewertung der Berichtsqualität

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des CHEERS-Statement [35].

Bewertung der Übertragbarkeit

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des EUnetHTA's HTA adaptation toolkit [36].

4.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese

Die ökonomische Bewertung betrachtet zum einen die Kosten, die mit der Technologie und der Vergleichsintervention verbunden sind (Interventionskosten). Zum anderen werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität und die Schlussfolgerungen der Autoren werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

4.3 Ethische Aspekte

4.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen

Ethische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Aussagen zu ethischen Aspekten und Argumenten zu der untersuchenden Technologie berücksichtigt.

4.3.2 Informationsbeschaffung

Für die Aufarbeitung ethischer Aspekte erfolgt in einem ersten Schritt eine Orientierung zu möglichen ethisch relevanten Argumenten und Aspekten durch eine Ausarbeitung des Hofmanschen Fragenkatalogs [37] und gegebenenfalls unter Berücksichtigung des methodischen Ansatzes von Marckmann [38]. Anschließend wird eine orientierende Recherche durchgeführt.

Die orientierende Recherche wird in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- Ethik in der Medizin (ETHMED)
- EthxWeb

- MEDLINE
- Interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretern
- Screening von zur Nutzen- und ökonomischen Bewertung eingeschlossenen Studien nach ethischen Aspekten / Argumenten

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von einer Reviewerin oder einem Reviewer auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

4.3.3 Informationsaufbereitung

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

Die Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt in Orientierung an den übergeordneten Fragstellungen des vereinfachten Fragenkatalogs von Hofmann [37] und gegebenenfalls unter Berücksichtigung des methodischen Ansatzes von Marckmann [38]. Die Ergebnisse werden tabellarisch dargestellt.

In der Informationsaufbereitung zu ethischen Aspekten erfolgt eine Auseinandersetzung mit sozialen und moralischen Normen und Werten, die in Beziehung zur Technologie des HTA-Berichts stehen.

4.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

4.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen

Soziale, rechtliche und organisatorische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im HTA-Bericht werden Argumente beziehungsweise Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

4.4.2 Informationsbeschaffung

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- MEDLINE
- Daten aus regionalen Registern, Gesetzen, Verordnungen oder Richtlinien
- Interessenabhängige Informationsquellen, zum Beispiel Websites von Interessenvertretern
- Juris Rechtsportal
- Screening von zur Nutzen- und ökonomischen Bewertung eingeschlossener Studien nach sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten / Argumenten

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von einer Reviewerin oder einem Reviewer auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

4.4.3 Informationsaufbereitung

Datenextraktion

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

Soziale Aspekte

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungsmethode und sozialer Umwelt (zum Beispiel Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an dem von Mozygemba [39] vorgeschlagenem umfassenden konzeptionellen Rahmen.

Rechtliche Aspekte

Rechtliche Aspekte im HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungsmethode und deren Bewertung eingebettet sind (zum Beispiel Marktzulassung), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (zum Beispiel Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke [40] entwickelten Leitfadens zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

Organisatorische Aspekte

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, welche durch eine Untersuchungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth [41] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungsmethoden.

5 Literatur

1. Trobisch P, Suess O, Schwab F. Die idiopathische Skoliose. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(49): 875-884.
2. Hepp W, Locher H. Skoliosen. In: Orthopädisches Diagnostikum. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014. S. 98-103.
3. Seifert J, Thielemann F, Bernstein P. Adoleszente idiopathische Skoliose. Orthopäde 2016; 45: 509-517.
4. Cobb J. The American Academy of orthopedic Surgeons instructional Course Lectures. Ann Arbor, MI: Edwards; 1948.
5. Bernstein P, Seifert J. Die Skoliose im Wachstumsalter. Z Orthop Unfall 2015; 10(4): 259-276.
6. Hefti F. Pathogenesis and biomechanics of adolescent idiopathic scoliosis (AIS). J Child Orthop 2013; 7(1): 17-24.
7. Lonstein J, Carlson J. The prediction of curve progression in untreated idiopathic scoliosis during growth. J Bone Joint Surg Am 1984; 66(7): 1061-1071.
8. Wong H-K, Tan K-J. The natural history of adolescent idiopathic scoliosis. Indian J Orthop 2010; 44(1): 9-13.
9. Nachemson AL PL. Effectiveness of treatment with a brace in girls who have adolescent idiopathic scoliosis: a prospective, controlled study based on data from the Brace Study of the Scoliosis Research Society. J Bone Joint Surg Am 1995; 77(6): 815-822.
10. Hefti F. Idiopathische Skoliosen. In: Kinderorthopädie in der Praxis. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. S. 95-119.
11. King H, Moe J, Bradford D, Winter R. The selection of fusion levels in thoracic idiopathic scoliosis. J Bone Joint Surg Am 1983; 65(9): 1302-1313.
12. Lenke L, Betz R, Harms J, Bridwell K, Clements D, Lowe T et al. Adolescent idiopathic scoliosis: A new classification to determine extent of spinal arthrodesis. J Bone Joint Surg Am 2001; 83-A(8): 1169-1181.
13. Negrini S, Minozzi S, Bettany-Saltikov J, Chockalingam N, Grivas T, Kotwicki T et al. Braces for idiopathic scoliosis in adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015.
14. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(24): 13761-13766.

15. Hoffman DA, Lonstein JE, Morin MM, Visscher W, Harris BSr, Boice JDJ. Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnostic x rays. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(17): 1307-1312.
16. Bundesamt für Strahlenschutz. Röntgen: Nutzen und Risiko [online]. 11.2015 [Zugriff: 01.02.2018]. URL: http://www.bfs.de/SharedDocs/Downloads/BfS/DE/broschueren/ion/bro-roentgen-nutzen-risiko.pdf?__blob=publicationFile&v=8.
17. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung - StrlSchV) [online]. 27.01.2017 [Zugriff: 12.03.2018]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/strlschv_2001/StrlSchV.pdf.
18. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen (Röntgenverordnung - RöV) [online]. 11.12.2014 [Zugriff: 12.03.2018]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/r_v_1987/RöV.pdf.
19. Assheuer J, Bork H, Dietsch V, Effenberger H, Fuchs S, Halm H et al. Videorasterstereographie. In: Jerosch J, Castro W (Ed). *Orthopädisch-traumatologische Gelenk- und Wirbeldiagnostik*. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Thieme Verlagsgruppe; 2002. S. 528-529.
20. Bundesärztekammer. Beschlüsse des Gebührenordnungsausschusses der Bundesärztekammer. *Dtsch Arztebl* 1999; 96(36): A-2242-A-2244.
21. GOÄ [online]. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <http://www.e-bis.de/goae/defaultFrame.htm>.
22. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
23. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
24. Kwicien R, Kopp-Schneider A, Blettner M. Concordance analysis—part 16 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(30): 515-521.
25. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44.
26. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

27. Whiting P, Rutjes A, Westwood M, Mallett S, Deeks J, Reitsma J et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
28. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
29. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
30. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
31. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
32. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
33. Tipton E, Shuster J. A framework for the meta-analysis of Bland-Altman studies based on a limits of agreement approach. *Stat Med* 2017; 36(23): 3621-3635.
34. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
35. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(2): 117-122.
36. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA adaptation toolkit: work package 5; version 5 [online]. 10.2011 [Zugriff: 28.03.2017]. URL: http://www.eunetha.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011%20version%205.pdf.
37. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(1): 3-9.
38. Marckmann G, Schmidt H, Sofaer N, Strech D. Putting public health ethics into practice: a systematic framework. *Front Public Health* 2015; 3: 23.

39. Mozygemba K, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Pfadenhauer L, Van der Wilt G, Gerhardus A. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 04.04.2017]. URL: http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
40. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Van der Wilt G, Buchner B. Guidance to assess legal aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 21.09.2017]. URL: http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf.
41. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M, Zentner A. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Zentner A (Ed). Health Technology Assessment: Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.

Anhang A– Offenlegung potentieller Interessenkonflikte von Betroffenen

Im Folgenden sind die potentiellen Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potentieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Betroffenen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Potentielle Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Anonym	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Anonym	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potentieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, angestellt, für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig beziehungsweise sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften und Auftragsinstitute.)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten (zum Beispiel als Gutachterin / Gutachter, Sachverständige / Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten (zum Beispiel für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung zum Beispiel für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (zum Beispiel Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen

Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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