

Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

Berichtsplan

Auftrag: N14-04
Version: 1.0
Stand: 09.10.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.12.2014

Interne Auftragsnummer:

N14-04

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter: Pneumonektomie, Bronchoskopie, Pulmonales Emphysem, Nutzenbewertung

Keywords: Pneumonectomy, Bronchoscopy, Pulmonary Emphysema, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung	4
3 Projektbearbeitung	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	5
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	5
4 Methoden	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	7
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	7
4.1.4 Studientypen	7
4.1.5 Studiendauer	8
4.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	8
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	8
4.2 Informationsbeschaffung	9
4.2.1 Bibliografische Recherche.....	9
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	9
4.2.2.1 Systematische Übersichten	9
4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	9
4.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	9
4.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	9
4.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen	10
4.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	10
4.2.2.7 Information aus Anhörungen	10
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	11
4.3 Informationsbewertung	12
4.4 Informationssynthese und -analyse	13
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	13

4.4.2	Meta-Analysen	14
4.4.3	Aussagen zur Beleglage	14
4.4.4	Sensitivitätsanalysen	15
4.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	15
5	Literatur	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	8
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GOLD	Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
HR-CT	high-resolution computer tomography (hochauflösende Computertomografie)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
LVR	lung volume reduction (Lungenvolumenreduktion)
mMRC	modified Medical Research Council
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Hintergrund

Das Lungenemphysem zählt wie die chronisch-obstruktive Bronchitis zur chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), eine fortschreitende Krankheit, die behandelbar, aber derzeit nicht heilbar ist [1,2]. Beim Lungenemphysem ist die Lunge überbläht [1,2]. Die betroffenen Patienten leiden vor allem unter Atemnot – beim schweren Lungenemphysem bereits bei geringer Belastung oder sogar in Ruhe –, welche zu einer eingeschränkten körperlichen Belastbarkeit führt [1,2]. Überdies leiden sie unter chronischem Husten, der oft mit vermehrtem Auswurf verbunden ist [1,2]. Im Krankheitsverlauf kann es – oft ausgelöst durch Infektionen – zu akuten Verschlechterungen (Exazerbationen) kommen. Beim schweren Lungenemphysem ist die Lebensqualität deutlich verringert und die Lebenserwartung erniedrigt [3].

Das Lungenemphysem wird meist durch jahrelanges Rauchen verursacht, seltener durch andere Faktoren wie zum Beispiel Belastungen am Arbeitsplatz, Feinstaub beziehungsweise Alpha-1-Antitrypsin-Mangel [1,2,4].

Beim Lungenemphysem ist das Lungengewebe, das sich distal an die terminalen Bronchiolen anschließt, irreversibel erweitert und zerstört [2,5]. Meist sind die Alveolarwände zerstört, sodass benachbarte Alveolen zu größeren Blasen verbunden sind [6]. Dadurch ist einerseits die Gasaustauschfläche verringert, sodass die Sauerstoffaufnahme in das Blut und die Kohlendioxidabgabe aus dem Blut vermindert sind [2]. Andererseits ist das Lungenvolumen sowohl während des Ein- als auch des Ausatmens erhöht, wodurch die Atemmuskulatur (u. a. das Zwerchfell) verstärkt beansprucht ist [2]. Zudem können die emphysematisch veränderten Lungenbereiche Druck auf die normal funktionierenden Bereiche der Lunge ausüben und dadurch in ihrer Funktion einschränken [6].

Anzeichen für ein Lungenemphysem sind u. a. ein tief stehendes, wenig verschiebliches Zwerchfell und ein Faszthorax [2]. Der Nachweis eines Lungenemphysems kann mithilfe verschiedener Lungenfunktionstests erfolgen – es ist zum Beispiel an erhöhten Werten der funktionellen Residualkapazität und des intrathorakalen Gasvolumens erkennbar – oder aber mithilfe der hochauflösenden Computertomografie (HR-CT) des Thorax [2]. Die HR-CT des Thorax ermöglicht zudem zu erkennen, welche Lungenbereiche vom Lungenemphysem betroffen sind [2].

Der Schweregrad des Lungenemphysems kann mithilfe von Tests zur Beurteilung der Beschwerden der Patienten – insbesondere der Atemnot (zum Beispiel modified-Medical-Research-Council[mMRC]-Dyspnoe-Skala) beziehungsweise der körperlichen Belastbarkeit (zum Beispiel 6-min-Gehtest) – sowie der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität [2] eingeschätzt werden. Die Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität ist ein Maß, welches der Abschätzung der Güte der Sauerstoffaufnahme aus der Lunge in das Blut dient [7]. Jedoch wurden für keines dieser Maße Trennwerte festgelegt, mit denen sich das schwere Lungenemphysem vom nicht schweren Lungenemphysem unterscheiden lässt.

Es erscheint plausibel, dann von einem schweren Lungenemphysem auszugehen, wenn eine schwere COPD mit einem Lungenemphysem vorliegt. Laut der Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) bzw. einer Leitlinie der Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin liegt dann eine schwere COPD vor, wenn das forcierte Einsekunden-volumen (FEV1) nach Inhalation von Bronchodilatoren weniger als 50 % des Solls beträgt und gleichzeitig das Verhältnis aus FEV1 und forcierter Vitalkapazität (FVC) – FEV1/FVC – bzw. das Verhältnis aus FEV1 und (nicht forcierter) Vitalkapazität (VC) – FEV1/VC – kleiner als 0,7 ist [1,2].

Die Langzeittherapie von COPD-Patienten mit Emphysem beinhaltet laut der GOLD sowie einer Leitlinie der Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin neben dem Verzicht auf das Rauchen beziehungsweise der Vermeidung berufsbedingter Belastungen medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapieverfahren [1,2]. In erster Linie werden Bronchodilatoren eingesetzt, um die Symptome zu lindern und die körperliche Belastbarkeit zu verbessern, bei häufigen Exazerbationen auch Glukokortikoide, um die Häufigkeit und den Schweregrad von Exazerbationen zu vermindern. Zu den nichtmedikamentösen Therapieverfahren zählen vor allem die pneumologische Rehabilitation, das körperliche Training, die Patientenschulung, die Atemphysiotherapie, die Ernährungsberatung und – bei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz – die Langzeitsauerstofftherapie. Überdies werden Schutzimpfungen zur Vermeidung von Exazerbationen empfohlen.

Bei COPD-Patienten mit schwerem Lungenemphysem ist nach Ausschöpfung aller genannten medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapieverfahren die Lungenvolumenreduktion (LVR) eine mögliche Option, bei Patienten mit extrem fortgeschrittenem Lungenemphysem auch die Lungentransplantation [1,2]. Die Lungentransplantation scheint zwar die Lebensqualität und die Lungenfunktion verbessern zu können, kann jedoch zu schweren Komplikationen führen und ist durch die geringe Verfügbarkeit an Spenderlungen begrenzt [1].

Die Idee der LVR ist es, das Volumen der Lunge zu vermindern, um mehr Platz für die weniger betroffenen Lungenbereiche zu schaffen, und die Atemmuskulatur zu entlasten [6]. Dadurch soll die Lungenfunktion verbessert und die Atemnot gelindert werden [2]. Prinzipiell kann man zwischen chirurgischen und bronchoskopischen LVR-Verfahren unterscheiden.

Die chirurgische LVR wurde Mitte der 1990er-Jahre in die Klinik eingeführt und in Studien untersucht. Bei der chirurgischen LVR werden die emphysematisch veränderten Lungenanteile chirurgisch entfernt. Neben offen-chirurgischen Verfahren kommt die videoassistierte Thorakoskopie zum Einsatz.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche bronchoskopische LVR-Verfahren entwickelt und klinisch angewendet. Zu den bronchoskopischen LVR-Verfahren gehören zum Beispiel die bronchoskopische LVR mit endo- beziehungsweise intrabronchialen Ventilen, Spiralen,

Airway-bypass-Stents, Polymerschaum und heißem Wasserdampf. Die Ventile wirken, indem sie die Luftzufuhr in den emphysematisch veränderten Lungenbereich blockieren, das Entweichen der Luft aus diesem Bereich aber zulassen [8]. Die Spiralen führen durch die Torquierung der Bronchien zu einer Raffung des emphysematisch veränderten Lungenbereichs und erhöhen dadurch die elastische Rückstellkraft der Lunge [8]. Airway-bypass-Stents werden in künstlichen Öffnungen zwischen den distalen Bronchien und den emphysematisch veränderten Lungenbereich eingesetzt und sollen so ermöglichen, dass die überschüssige Luft aus Letzterem entweichen kann [9]. Der Polymerschaum dient dazu, den emphysematisch veränderten Lungenbereich zu versiegeln, sodass dieser nicht mehr belüftet wird [10]. Die überschüssige Luft im versiegelten Lungenabschnitt wird vom umgebenden Gewebe resorbiert. Bei der LVR mit heißem Wasserdampf wird im emphysematisch veränderten Lungenbereich eine Entzündungsreaktion hervorgerufen, die nach mehreren Wochen zu Fibrose und Narbenbildung führt [8].

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einem chirurgischen oder bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion im Vergleich zu einer konservativen Behandlung beziehungsweise zu einem anderen Lungenvolumenreduktionsverfahren

jeweils bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 18.12.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 19.02.2015 Patientenvertreter der Deutschen Patientenliga Atemwegserkrankungen e. V. unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 25.03.2015 wurde am 02.04.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 04.05.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Der vorliegende Berichtsplan beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Im Hintergrund wurde der Satz, in dem die Wirkweise der Spiralen beschrieben ist, entsprechend dem Vorschlag eines Stellungnehmenden umformuliert und ergänzt.
- Im Hintergrund wurde ein Absatz ergänzt, aus dem hervorgeht, wie beurteilt werden soll, ob ein schweres Lungenemphysem vorliegt.
- Im Abschnitt 4.1 „Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung“ wurde in Tabelle 1 das Kriterium E7 „keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation“ ergänzt.
- Im Abschnitt 4.1.2 „Prüf- und Vergleichsintervention“ wurde der Satz „Als Vergleichsintervention werden eine konservative Behandlung (z. B. medikamentös) oder andere LVR-Verfahren betrachtet.“ ergänzt um „oder keine zusätzliche Therapie“, um klarzustellen, dass die LVR-Verfahren sowohl als Ergänzung zu einer Sockeltherapie (dann im Vergleich zur allein konservativen Behandlung) als auch im direkten Vergleich zu spezifischen Behandlungen (konservativ oder LVR) untersucht werden.
- Im Methodenkapitel wurde der Abschnitt 4.4.3 „Aussagen zur Beleglage“ ergänzt, in dem beschrieben ist, wie Aussagen zur Beleglage des (Zusatz-)Nutzens und (höheren) Schadens getroffen werden.

Darüber hinaus ergaben sich im Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Eingeschlossen werden Patienten mit schwerem Lungenemphysem.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention besteht in einem chirurgischen oder bronchoskopischen Verfahren zur Lungenvolumenreduktion (LVR; Definition siehe Kapitel 1). Als Vergleichsintervention werden eine konservative Behandlung (zum Beispiel medikamentös), andere LVR-Verfahren oder keine zusätzliche Therapie betrachtet. Die weitere Behandlung (zum Beispiel medikamentöse Therapie, Atemtherapie, Betreuung) muss zwischen der Prüf- und Vergleichsinterventionsgruppe vergleichbar sein.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität,
- kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität,
- COPD-Symptome,
- Exazerbationen,
- körperliche Belastbarkeit,
- weitere unerwünschte Wirkungen und Komplikationen der Therapie,
- psychische Symptome (zum Beispiel Depressivität, Angst),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität.

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

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 oder Zusatznutzens 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.

Für 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 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 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit schwerem Lungenemphysem (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	chirurgisches oder bronchoskopisches Lungenvolumenreduktionsverfahren (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	konservative Behandlung oder anderes Lungenvolumenreduktionsverfahren (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
E7	keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [11] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [12] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization</p>	

4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten 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 Recherche

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

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database.

4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

Zusätzlich zur Suche in bibliografischen Datenbanken werden weitere Quellen herangezogen, um veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln. Diese Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3).

4.2.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

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

4.2.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht:

- European Medicines Agency. Website. URL: <http://www.ema.europa.eu>
- Food and Drug Administration. Website. URL: <http://www.fda.gov>

4.2.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

4.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern von Medizinprodukten für Lungenvolumenreduktionsverfahren ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [13].

Die Hersteller werden darum gebeten, die Informationen in einem 2-stufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgt dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der ersten Stufe stellen die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit der zu bewertenden Methode zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen ist außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt ist.

Mindestens folgende Hersteller beziehungsweise Vertriebspartner werden angefragt:

- Broncus Technologies,
- Olympus (Spiration),
- PneumRx GmbH,
- PulmonX GmbH,
- Uptake Medical.

4.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Hersteller können Studienberichte und -protokolle in der Regel nur von herstellerinitiierten Studien bereitstellen. Um auch die Studienberichte und -protokolle von allen nicht herstellerinitiierten Studien zu erhalten, werden die Studienberichte und -protokolle nicht herstellerinitiierten Studien von den Studienautoren relevanter Studien angefragt.

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

4.2.2.7 Information aus Anhörungen

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung ein-

zubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts mittels sogenannter minimaler Einschlusskriterien dahin gehend geprüft, ob sie ein sogenanntes mögliches Dokument zum Thema darstellen. Hierfür müssen alle der folgenden minimalen Einschlusskriterien erfüllt sein: Indikation (ohne Einschränkungen wie zum Beispiel Schweregrad), Intervention (ohne Einschränkungen wie zum Beispiel Art des LVR-Verfahrens), Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit) und relevante Sekundärpublikation.

Die resultierenden möglichen Dokumente zum Thema werden in einem zweiten Schritt abermals anhand ihres Titels und Abstracts (sofern vorhanden) bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet.

Potenziell relevante Dokumente werden in einem dritten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Finden sich unter den Zitaten, die im ersten Schritt zunächst als mögliches Dokument zum Thema bewertet werden, im zweiten oder dritten Schritt Zitate, bei denen minimale Einschlusskriterien verletzt wurden, erfolgt entsprechend der Ausschluss aufgrund der Verletzung minimaler Einschlusskriterien.

Alle Bewertungen erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

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

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden,
- Unterlagen von Herstellerfirmen,

- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

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

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. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

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 der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend 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 Verfahren 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 beziehungsweise 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, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [14].

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 [15].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten 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 ITT-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 [16]. 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 stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios 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 [17].

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 [18]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird stattdessen das Prädiktionsintervall dargestellt und die Ergebnisse werden nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.5).

4.4.3 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (Zusatz-)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 (Zusatz-)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 differenzieren. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige

qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: 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.						

4.4.4 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 eingestuftter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (Zusatz-)Nutzen attestiert wird.

4.4.5 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 4.4.4 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 Homogenitätsbeziehungsweise 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,
- spezielle Patientengruppen (zum Beispiel Patienten mit Alpha-1-Antitrypsin-Mangel),
- Emphysem-Typ (zum Beispiel heterogen, unilateral),
- Vorliegen kollateraler Ventilation.

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 (Zusatz-)Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

5 Literatur

1. Global Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease [online]. 01.2015 [Zugriff: 16.03.2015]. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf.
2. Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2007; 61(5): e1-40.
3. Corris PA. Quality of life and predictions of survival in patients with advanced emphysema. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5(4): 659-671.
4. Biedermann A, Köhnlein T. Alpha-1-Antitrypsin-Mangel: eine versteckte Ursache der COPD; Überblick über Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(26): A1828-A1832.
5. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365(17): 1567-1575.
6. Lingemann J. Lungenemphysem COPD: Definition, Diagnostik und Therapien [online]. 02.2015 [Zugriff: 23.02.2015]. (Patienten schreiben für Patienten; Band 3). URL: <http://www.lungenemphysem-copd.de/pages/public/informationen/literatur/broschueren--flyer/eigene-broschueren/lungenemphysem-copd.pdf>.
7. Artmann F, Hader C, Rühle KH, Rasche K. Die Diffusionskapazität in der täglichen Praxis. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 2009; 35(1): 10-17.
8. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F. Endoskopische Volumenreduktion bei COPD: eine kritische Bestandsaufnahme. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(49): 827-833.
9. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, Cetti EJ, Sybrecht GW, Cooper JD. Design of the exhale airway stents for emphysema (EASE) trial: an endoscopic procedure for reducing hyperinflation. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 1.
10. Falkenstern-Ge RF, Ingerl H, Kohlhäufel M. Severe emphysema treated by endoscopic bronchial volume reduction with lung sealant (AeriSeal). *Case Rep Pulmonol* 2013; 2013: 361391.
11. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.

12. 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.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
14. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
15. 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.
16. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
17. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
18. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.