

Tonsillotomie bei rezidivierender akuter Tonsillitis und bei Hyperplasie der Tonsillen

Vorläufiger Berichtsplan

Auftrag: N15-11
Version: 1.0
Stand: 24.02.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Tonsillotomie bei rezidivierender akuter Tonsillitis und bei Hyperplasie der Tonsillen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

28.01.2016

Interne Auftragsnummer:

N15-11

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

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

Schlagwörter: Tonsillektomie, Tonsillitis, Hypertrophie, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Tonsillectomy, Tonsillitis, Hypertrophy, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	3
3 Projektverlauf	4
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	4
4 Methoden	5
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	5
4.1.1 Population.....	5
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	5
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	5
4.1.4 Studientypen	5
4.1.5 Studiendauer	6
4.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	6
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	6
4.2 Informationsbeschaffung	7
4.2.1 Bibliografische Recherche.....	7
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien.....	7
4.2.2.1 Systematische Übersichten	7
4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	7
4.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen.....	7
4.2.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	8
4.2.2.5 Informationen aus Anhörungen	8
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	8
4.3 Informationsbewertung	9
4.4 Informationssynthese und -analyse	10
4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	10
4.4.2 Meta-Analysen	10
4.4.3 Aussagen zur Beleglage	11
4.4.4 Sensitivitätsanalysen	12

4.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	12
5	Literatur	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	6
Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SDB	Sleep-disordered Breathing (schlafbezogene Atmungsstörung)
TE	Tonsillektomie
TT	Tonsillotomie

1 Hintergrund

Die vollständige operative Entfernung der Gaumenmandeln wird als Tonsillektomie (TE) bezeichnet. Neben der TE steht als zweite operative Behandlungsoption auch die Tonsillotomie (TT) zur Verfügung, bei der die Gaumenmandeln nur teilweise entfernt werden. Je nach Ausmaß der Resektion werden hierfür auch die Begriffe partielle, intrakapsuläre und subtotale Tonsillektomie verwendet. Mit der TE und TT kann zusätzlich eine Adenotomie, also eine Entfernung der Rachenmandeln, erfolgen [1].

Zu den häufigsten Indikationen einer TE bei Kindern und Jugendlichen zählen die rezidivierende akute Tonsillitis und die Hyperplasie der Tonsillen. Die Tonsillitis ist eine Entzündung der Gaumenmandeln, die meist von Bakterien ausgelöst wird und Schmerzen, Schluckbeschwerden und Fieber verursachen kann. Eine Tonsillenhypertrophie kann zur Atemwegsobstruktion und zu schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) führen. Zu den Symptomen der SDB gehören das Schnarchen und die obstruktive Schlafapnoe, die eine Verminderung der Lebensqualität zur Folge haben kann [2,3].

Es steht eine Vielzahl verschiedener Techniken zur TE und TT zur Verfügung, die unter anderem die Verwendung von Skalpell, Tonsillenschere, Microdebridern, Coblation, Diathermie (Koagulation), Laser- und Radiofrequenzgeräten beinhaltet [4-9]. Alternativen zum operativen Eingriff sind konservative und medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten, wie zum Beispiel das „watchful waiting“ (abwarten und beobachten) und die Antibiotikatherapie [10,11].

Die Leitlinie „Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln – Tonsillitis“ empfiehlt die TE als eine therapeutische Option, wenn innerhalb eines Jahres mindestens 6 Episoden einer ärztlich diagnostizierten und mit Antibiotika therapierten eitrigen Tonsillitis auftreten. Falls sich im ersten Jahr 3 bis 5 Episoden ereignen, wird die TE als mögliche Therapie betrachtet, wenn in den nächsten 6 Monaten weitere Episoden auftreten und die Gesamtzahl von 6 Episoden erreicht wird. Bei bis zu 3 Episoden im Jahr wird keine TE empfohlen. Die Aussagen zur TT-Indikation bei rezidivierender Tonsillitis für Kinder und Jugendliche sind im Vergleich zur TE-Indikation bis auf eine weitere Bedingung identisch. Jedoch muss für eine TT-Indikation der Oropharynx um mindestens 25 % (entsprechend Brodsky-Grad 2 bis 4) eingeengt sein [1].

Auch wenn die Indikationsstellung zur TE durch die Paradise-Kriterien seit geraumer Zeit klar definiert ist [12], so zeigten verschiedene Untersuchungen, dass es in der medizinischen Versorgung zum Teil erhebliche Unterschiede in Indikationsstellung und Operationshäufigkeit gibt [2,13].

Laut Statistischem Bundesamt wurden 2014 insgesamt 84 332 TE ohne Adenotomie durchgeführt. Der Altersgipfel lag mit ungefähr 25 000 Fällen zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr [14]. Besonders bei Kindern bis 14 Jahre gehörte die vollständige operative Entfernung der Gaumenmandeln zu den häufigsten Operationen [15,16].

Neben Wundinfektionen, Schluck- und Geschmacksstörungen sind Blutungen während und nach der Operation häufige Komplikationen. Blutungen innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Eingriff (Primärblutungen) treten von 0,2 % bis 2,2 % auf. Nach 24 Stunden beträgt das Blutungsrisiko (Sekundärblutungen) 0,1 % bis 3 % [3]. Blutungen können im Einzelfall lebensbedrohlich sein, zur Wiederaufnahme ins Krankenhaus führen und einen chirurgischen Eingriff zur Blutungsstillung erfordern [3]. Die Mortalität ist sehr gering. Die Auswertung von 2 schwedischen Registern identifizierte bei 82 527 Operationen nur 2 Todesfälle, die nach der Krankenhauserlassung infolge von Blutungen auftraten [17].

In der Literatur wird als mögliche Vorteile der TT im Vergleich zur TE angeführt, dass die Tonsillen mit ihrer immunologischen Funktion erhalten bleiben, die Rate postoperativer Komplikationen geringer sei und die Genesung schneller voranschreite. Allerdings bestehe das Risiko eines Nachwachsens des Mandelgewebes, das zum Wiederauftreten von Symptomen und zur Notwendigkeit einer erneuten Operation führen könnte [1,3,18]. Daten aus Deutschland, Österreich und Schweden zeigen, dass die TT derzeit vor allem im jüngeren Kindesalter zum Einsatz kommt und die Häufigkeit der TT zunimmt [2,13,19].

2 Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung der Tonsillotomie im Vergleich zur konservativen Behandlung (z. B. „watchful waiting“) und
- die Nutzenbewertung der Tonsillotomie im Vergleich zur Tonsillektomie

jeweils bei Patienten mit rezidivierender akuter Tonsillitis und bei Patienten mit Hyperplasie der Tonsillen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 28.01.2016 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Tonsillotomie bei chronischer Tonsillitis und bei Hyperplasie der Tonsillen beauftragt. Auch wenn im Auftrag primär der Begriff chronische Tonsillitis verwendet wird, wird im vorliegenden Bericht der Begriff rezidivierende akute Tonsillitis bevorzugt, um der aktuellen medizinischen Terminologie besser zu entsprechen.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Betroffenen unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen vorgesehen. Trotz Anfragen bei verschiedenen Patientenorganisationen kam eine solche Konsultation nicht zustande.

Der vorliegende vorläufige Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG 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 des Berichtsplans führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der dann gültige Berichtsplan publiziert.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patienten mit rezidivierender akuter Tonsillitis und Hyperplasie der Tonsillen aufgenommen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die TT dar. Die Vergleichsinterventionen sind die konservative Therapie (z. B. „watchful waiting“) und die Tonsillektomie.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität, insbesondere
 - Blutungen,
 - Schmerz,
 - rezidivierende Tonsillitis,
 - Schluck- und Schlafstörungen,
 - Krankenhausaufenthaltsdauer und (erneute) Hospitalisierung,
 - Notwendigkeit einer erneuten Tonsillenoperation,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens).

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. Zwar ist eine Studiendauer von mindestens 1 Jahr nötig, um langfristige Effekte der TT bestimmen zu können. Es werden jedoch auch Studien mit einer kürzeren Studiendauer eingeschlossen, um diejenigen Endpunkte, die zeitnah nach der Intervention auftreten, möglichst präzise erfassen zu können.

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 rezidivierender akuter Tonsillitis und mit Hyperplasie der Tonsillen (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Beschreibung der Prüflintervention: Behandlung mit Tonsillotomie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Beschreibung der Vergleichsintervention: Behandlung mit konservativer Therapie oder Tonsillektomie (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 [20] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [21] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>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 (Prüflintervention, 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 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

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt. Die 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,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

4.2.2.3 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.

4.2.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus 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.

4.2.2.5 Informationen aus Anhörungen

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende 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 Recherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. 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:

- 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 [22].

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 [23].

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 Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [24]. 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 [25].

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 [26]. 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 eingestufteffekt 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 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 Effekt-

modifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Schweregrad der Erkrankung.

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. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln: Tonsillitis; S2k-Leitlinie 017/024 [online]. 08.2015 [Zugriff: 11.02.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-024l_S2k_Tonsillitis_Gaumenmandeln_2015-08_01.pdf.
2. Nolting HD, Zich K, Deckenbach B. Faktencheck Gesundheit: Entfernung der Gaumenmandeln bei Kindern und Jugendlichen [online]. 2013 [Zugriff: 11.02.2016]. URL: https://faktencheck-gesundheit.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/GP_Faktencheck_Gesundheit_Gaumenmandeln.pdf.
3. Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, Burns JJ et al. Clinical practice guideline: tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 144(1 Suppl): S1-S30.
4. Alexiou VG, Salazar-Salvia MS, Jervis PN, Falagas ME. Modern technology-assisted vs conventional tonsillectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137(6): 558-570.
5. Burton MJ, Doree C. Coblation versus other surgical techniques for tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD004619.
6. Du W, Ma B, Guo Y, Yang K. Microdebrider vs. electrocautery for tonsillectomy: a meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74(12): 1379-1383.
7. Gysin C, Dulguerov P. Hemorrhage after tonsillectomy: does the surgical technique really matter? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2013; 75(3): 123-132.
8. Pinder DK, Wilson H, Hilton MP. Dissection versus diathermy for tonsillectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD002211.
9. Windfuhr JP, Savva K, Dahm JD, Werner JA. Tonsillotomy: facts and fiction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272(4): 949-969.
10. Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (11): Cd001802.
11. Venekamp RP, Hearne BJ, Chandrasekharan D, Blackshaw H, Lim J, Schilder AG. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical management for obstructive sleep-disordered breathing in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10): CD011165.
12. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, Colborn DK, Bernard BS, Taylor FH et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children: results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. *N Engl J Med* 1984; 310(11): 674-683.

13. Sarny S, Ossimitz G, Habermann W, Stammberger H. „Die Österreichische Tonsillenstudie 2010“; Teil 1: statistischer Überblick. *Laryngorhinootologie* 2012; 91(1): 16-21.
14. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik); Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern; ausführliche Darstellung; 2014 [online]. 28.09.2015 [Zugriff: 11.02.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren5231401147014.pdf?__blob=publicationFile.
15. Statistisches Bundesamt. 38 % der vollstationären Krankenhauspatienten wurden im Jahr 2014 operiert: Pressemitteilung Nr. 357 [online]. 28.09.2015 [Zugriff: 11.02.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2015/09/PD15_357_231.html.
16. Statistisches Bundesamt. Die 20 häufigsten Operationen bei Kindern: vollstationär behandelte Kinder im Alter von 0 bis unter 15 Jahre [online]. [Zugriff: 11.02.2016]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/DRGOperationenKinder.html>.
17. Ostvoll E, Sunnergren O, Ericsson E, Hemlin C, Hultcrantz E, Odhagen E et al. Mortality after tonsil surgery, a population study, covering eight years and 82,527 operations in Sweden. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272(3): 737-743.
18. Odhagen E, Sunnergren O, Hemlin C, Hessen Soderman AC, Ericsson E, Stalfors J. Risk of reoperation after tonsillotomy versus tonsillectomy: a population-based cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 04.01.2016 [Epub ahead of print].
19. Hultcrantz E, Ericsson E, Hemlin C, Hessen-Soderman AC, Roos K, Sunnergren O et al. Paradigm shift in Sweden from tonsillectomy to tonsillotomy for children with upper airway obstructive symptoms due to tonsillar hypertrophy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270(9): 2531-2536.
20. 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: 11.02.2016]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
21. 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.
22. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.

23. 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.
24. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
25. 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.
26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.