

# **Aktive Kniebewegungsschienen zur Behandlung von Rupturen des vorderen Kreuzbands**

## **Berichtsplan**

Auftrag: N16-01  
Version: 1.0  
Stand: 19.07.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Aktive Kniebewegungsschienen zur Behandlung von Rupturen des vorderen Kreuzbands

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

25.02.2016

**Interne Auftragsnummer:**

N16-01

**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: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**Schlagwörter:** Kontinuierliche Aktive Bewegungstherapie, Rehabilitation, Vorderes Kreuzband, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

**Keywords:** Continuous Active Motion Therapy, Rehabilitation, Anterior Cruciate Ligament, Benefit Assessment, Systematic Review

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>3</b>
<b>3 Projektverlauf</b> .....	<b>4</b>
<b>3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts</b> .....	<b>4</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Methoden</b> .....	<b>5</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>5</b>
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
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>6</b>
4.2.1 Primäre Suchquellen.....	6
4.2.1.1 Bibliografische Recherche .....	6
4.2.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister .....	7
4.2.2 Weitere Suchquellen.....	7
4.2.2.1 Systematische Übersichten .....	7
4.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente .....	7
4.2.2.3 Ausgewählte Fachzeitschriften .....	7
4.2.2.4 Anhörung .....	7
4.2.2.5 Autorenanfragen .....	8
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	8
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>9</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>10</b>
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
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>14</b>

**Tabellenverzeichnis**

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

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CAM	Controlled active Motion (kontrollierte aktive Bewegung)
CPM	Continuous passive Motion (kontinuierliche passive Bewegung)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
VKB	vorderes Kreuzband

## 1 Hintergrund

### Definition des Krankheitsbilds

Die Ruptur des vorderen Kreuzbands (VKB) ist eine Verletzung, die sich am häufigsten beim Sport ereignet [1] und überwiegend ohne direkte Einwirkung anderer Personen entsteht [2]. Es kann sowohl zu vollständigen Rupturen kommen als auch zu Partialrupturen, bei denen nur das anteromediale oder das posterolaterale Bündel des VKB betroffen ist [3]. Zudem wird die VKB-Ruptur sehr häufig von assoziierten Läsionen begleitet, zu denen vor allem Meniskusverletzungen, Knorpelläsionen, knöcherne und ligamentäre Läsionen zählen [4]. Langfristig wird nach VKB-Rupturen häufig eine sekundäre Arthrose diagnostiziert [1,5].

### Folgen einer VKB-Ruptur

Die Folge einer VKB-Ruptur ist eine Kombination aus mechanischer und funktioneller Instabilität, wobei die funktionelle Instabilität auf eine gestörte Propriozeption zurückzuführen ist [6]. Diese auch Tiefensensibilität genannte Sinnesmodalität ist für die Kniegelenkskinematik von großer Bedeutung [2]. Im Regelfall äußert sich die bei Betroffenen bedeutsam veränderte Kniegelenkskinematik als subjektives Instabilitätsgefühl [7]. Zudem haben Betroffene deutliche Schwierigkeiten, die Stellung des Kniegelenks wahrzunehmen [8]. Unabhängig vom therapeutischen Vorgehen hören in der Folge viele Betroffene mit dem Sporttreiben auf [9], haben anhaltende Angst vor Re-Rupturen [10] und eine schlechte kniebezogene Lebensqualität [11]. Während die gesundheitsbezogene Lebensqualität vergleichbar mit der der Durchschnittsbevölkerung ist, schneidet sie im Vergleich zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität eines körperlich aktiven Kollektivs schlechter ab [12].

### Epidemiologie

Laut Robert Koch-Institut ist in den letzten 20 Jahren eine Zunahme an Knieverletzungen zu verzeichnen [13]. Unter den Sportunfällen im Vereinssport stellen Knieverletzungen mittlerweile die häufigsten Verletzungen dar [14]. Berechnungen für die Jahre 1995 und 1996 kommen für Deutschland auf eine Inzidenzschätzung an VKB-Läsionen von 40 pro 100 000 Einwohner [15]. Eine jüngere Datenerhebung aus Schweden kommt zu einer jährlichen Inzidenzschätzung von 78 pro 100 000 Personen [16]. Geschätzte 7 von 10 VKB-Rupturen treten zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr auf [2,17]. Die Inzidenz ist bei Frauen höher als bei Männern [1,2].

### Therapie

Die Therapie bei VKB-Rupturen hat im Allgemeinen „die Gelenkstabilisierung, die Wiederherstellung der Berufs- / Sportfähigkeit auf dem vom Patienten gewählten Niveau, die Steigerung der Lebensqualität und die Vermeidung einer Kniegelenksarthrose“ zum Ziel [17, S.45]. Dabei kann die Therapie sowohl chirurgisch mit anschließender Rehabilitation erfolgen als auch konservativ (eine strukturierte Rehabilitation umfassend) [18]. In der Mehrzahl der Fälle erfolgt eine Rekonstruktion des VKB [15]. Ziel dessen ist die Wiederherstellung der 2 Stabilisierungsfunktionen des VKB: die antero-posteriore und die Rotationsstabilität [7].



Die Rehabilitation nach VKB-Rekonstruktion lässt sich gemäß unterschiedlichen Zielen in 4 Phasen unterteilen [19-21], die in vergleichbarer Form bei rein konservativer Behandlung Anwendung finden [18,22]. In Phase I wird in erster Linie eine Schwellungsreduktion angestrebt, die Voraussetzung für die Aufnahme schmerzfreier physiotherapeutischer Maßnahmen ist. In Phase II kommen im Rahmen physiotherapeutischer Maßnahmen unterschiedlichste Koordinationsübungen zum Einsatz, um die Beweglichkeit zu steigern. Des Weiteren werden isometrische Anspannungsübungen fortgeführt, mit denen bereits in Phase I begonnen wird. Ab der dritten Phase werden Rehabilitationsprogramme mit Kräftigungsübungen sowohl im Rahmen von offenen als auch geschlossenen Ketten<sup>1</sup> durchlaufen, um in Phase IV die sportliche Aktivität wieder aufzunehmen.

Je nach Zentrum kommen bereits ab der ersten Phase in Ergänzung zu den dargestellten Rehabilitationsmaßnahmen passive Kniebewegungsschienen (CPM-Schienen) und aktive Kniebewegungsschienen (CAM-Schienen) zum Einsatz [21,23], wobei Letztere die Prüfintervention dieses Berichts darstellen. Bei den CAM-Schienen handelt es sich im Gegensatz zu Knieorthesen um Tretmaschinen, bei denen während der Bewegungsübung beide Beine einbezogen werden und ausschließlich geführte Bewegungen möglich sind. Da der Fuß in der CAM-Schiene fixiert wird, folgt das Training dem Prinzip der geschlossenen Kette. Der durch das Medizinprodukt vorgegebene Bewegungsablauf ermöglicht dem Hersteller zufolge ein frühzeitiges, aktives Training zu Hause [24]. Gemäß Angaben des Herstellers der CAM-Schienen wird ihre Anwendung ab dem 4. postoperativen Tag empfohlen [25]. Dabei sollen die CAM-Schienen bewirken, frühzeitig die durch die VKB-Ruptur beeinträchtigte Propriozeption zu fördern und somit die funktionelle Stabilität wiederherzustellen [24].

---

<sup>1</sup> „Übungen in der „offenen Kette“ ... zeichnen sich dadurch aus, dass die Krafteinwirkung direkt auf das Knie und damit auf das Transplantat übertragen wird. ... Bei Übungen der offenen Kette ist der Fuß stets ohne Bodenkontakt und bildet somit das Ende der offenen Kette. Übungen im Rahmen einer „geschlossenen Kette“ ... zeichnen sich dadurch aus, dass die auf das Knie einwirkenden Kräfte durch die Kokontraktion der kniegelenkumgreifenden Muskeln reduziert werden. ... Bei Übungen der geschlossenen Kette ist der Fuß nie das Ende der Kette, sondern fungiert vielmehr als Kraftüberträger an den Fußboden, die Muskelkräftigungsmaschine oder ähnliche Widerstände.“ [20, S.242]

## 2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer (Selbst-)Anwendung aktiver Kniebewegungsschienen nach konservativer und operativer Behandlung

bei Patienten mit vorderer Kreuzbandruptur hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Bezüglich der Vergleichsintervention ist keine Einschränkung gegeben.

### **3 Projektverlauf**

#### **3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 25.02.2016 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der aktiven Kniebewegungsschienen zur Behandlung von Rupturen des vorderen Kreuzbands beauftragt.

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 vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 25.05.2016 wurde am 02.06.2016 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 30.06.2016 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.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

#### **3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf**

##### **Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan**

- Im Kapitel 1 „Hintergrund“ wurde im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan deutlicher herausgearbeitet, dass die CAM-Schienen ergänzend zu anderen Rehabilitationsmaßnahmen in einem multimodalen Setting zum Einsatz kommen.

## **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 Ruptur des vorderen Kreuzbands aufgenommen.

#### **4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellt die (Selbst-)Anwendung aktiver Kniebewegungsschienen im Anschluss an eine konservative und operative Behandlung dar.

Als Vergleichstherapie wird jegliche Vergleichsintervention betrachtet (z. B. Physiotherapie, passive Kniebewegungsschienen).

#### **4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität einschließlich des körperlichen Funktionsstatus, Aktivitäten des täglichen Lebens, Abhängigkeit von der Hilfe anderer Personen sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben,
- Schmerzen,
- unerwünschte Therapiewirkungen.

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit Ruptur des vorderen Kreuzbands (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit aktiven Kniebewegungsschienen (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit jeglicher Vergleichsintervention (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien (siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
E7	Keine Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [26] 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</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).

## 4.2 Informationsbeschaffung

### 4.2.1 Primäre Suchquellen

#### 4.2.1.1 Bibliografische Recherche

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

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase, PEDro Physiotherapy Evidence Database und Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase und PEDro Physiotherapy Evidence Database 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.

#### **4.2.1.2 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 Weitere Suchquellen**

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

##### **4.2.2.1 Systematische Übersichten**

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

##### **4.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente**

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Dokumente werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien bzw. Dokumente gesichtet.

##### **4.2.2.3 Ausgewählte Fachzeitschriften**

Eine Vorabrecherche hat ergeben, dass RCTs aus deutschsprachigen Zeitschriften nicht hinreichend in allgemeinen bibliografischen Datenbanken wie MEDLINE oder Embase erfasst sind. Aus diesem Grund wird in folgenden Fachzeitschriften eine ergänzende Handsuche durchgeführt:

- Zeitschrift für Physiotherapeuten
- Sportverletzung – Sportschaden
- physioscience
- physiopraxis

##### **4.2.2.4 Anhörung**

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.

#### **4.2.2.5 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.

### **4.2.3 Selektion relevanter Studien**

#### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente 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 Dokumente werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

#### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente 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 Dokumente,

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:

- identifizierte systematische Übersichten,
- ausgewählte Fachzeitschriften,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst. Konferenzabstracts werden im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### 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 [27].

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 [28].

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 [29]. 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 [30].

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 [31]. 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 <sup>a</sup>		
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,
- Art der Anwendung (Selbstanwendung / Fremdanwendung),
- vorherige Behandlungsform (konservativ / operativ),
- Begleiterkrankungen (Meniskusschäden etc.).

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. Gokeler A, Zantop T, Jöllenbeck T. Vorderes Kreuzband: Epidemiologie. In: Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin (Ed). GOTS-Expertenmeeting: vorderes Kreuzband. Heidelberg: GOTS; 2010. S. 3-14. URL: <http://www.gots.org/publikationen/expertenmeeting-vorderes-kreuzband/>.
2. Petersen W. Epidemiologie, Verletzungsmechanismen und Ursachen. In: Petersen W, Zantop T (Ed). Das vordere Kreuzband: Grundlagen und aktuelle Praxis der operativen Therapie. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2009. S. 23-30.
3. Zantop T. Intraartikuläres Rupturmuster und Partialrupturen. In: Petersen W, Zantop T (Ed). Das vordere Kreuzband: Grundlagen und aktuelle Praxis der operativen Therapie. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2009. S. 39-46.
4. Zantop T, Miltner O, Engelhardt M, Seil R, Bauer G. Vorderes Kreuzband: assoziierte Verletzungen. In: Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin (Ed). GOTS-Expertenmeeting: vorderes Kreuzband. Heidelberg: GOTS; 2010. S. 95-112. URL: <http://www.gots.org/publikationen/expertenmeeting-vorderes-kreuzband/>.
5. Domnick C, Raschke MJ, Herbort M. Biomechanics of the anterior cruciate ligament: physiology, rupture and reconstruction techniques. *World J Orthop* 2016; 7(2): 82-93.
6. Von Lübken F, Spengler C, Claes C, Melnyk M, Friemert B. Das neuromuskuläre Defizit nach Ruptur des vorderen Kreuzbandes: aktuelle wissenschaftliche Ergebnisse. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie* 2008; 56(1): 17-22.
7. Zantop T. Biomechanik des Kniegelenks. In: Petersen W, Zantop T (Ed). Das vordere Kreuzband: Grundlagen und aktuelle Praxis der operativen Therapie. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2009. S. 11-22.
8. Beard DJ, Kyberd PJ, O'Connor JJ, Fergusson CM, Dodd CA. Reflex hamstring contraction latency in anterior cruciate ligament deficiency. *J Orthop Res* 1994; 12(2): 219-228.
9. Ardern CL, Taylor NF, Feller JA, Webster KE. Fifty-five per cent return to competitive sport following anterior cruciate ligament reconstruction surgery: an updated systematic review and meta-analysis including aspects of physical functioning and contextual factors. *Br J Sports Med* 2014; 48(21): 1543-1552.
10. Ardern CL, Taylor NF, Feller JA, Webster KE. A systematic review of the psychological factors associated with returning to sport following injury. *Br J Sports Med* 2013; 47(17): 1120-1126.
11. Filbay SR, Ackerman IN, Russell TG, Macri EM, Crossley KM. Health-related quality of life after anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review. *Am J Sports Med* 2014; 42(5): 1247-1255.

12. Filbay SR, Culvenor AG, Ackerman IN, Russell TG, Crossley KM. Quality of life in anterior cruciate ligament-deficient individuals: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015; 49(16): 1033-1041.
13. Robert Koch-Institut (Ed). *Gesundheit in Deutschland*. Berlin: RKI; 2015. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.pdf?blob=publicationFile).
14. Henke T, Luig P, Schulz D. Sportunfälle im Vereinssport in Deutschland: Aspekte der Epidemiologie und Prävention. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2014; 57(6): 628-637.
15. Krudwig WK. Situation der Arthroskopie in Deutschland. *Arthroskopie* 2000; 13(4): 191-193.
16. Nordenvall R, Bahmanyar S, Adami J, Stenros C, Wredmark T, Fellander-Tsai L. A population-based nationwide study of cruciate ligament injury in Sweden, 2001-2009: incidence, treatment, and sex differences. *Am J Sports Med* 2012; 40(8): 1808-1813.
17. Knobloch K. *Optimales Balancetraining: evidenz-basierte Prävention und Rehabilitation in Sport und Alltag*. Balingen: Spitta-Verlag; 2015.
18. Lobenhoffer P. Vordere Kreuzbandruptur: S1-Leitlinie 012/005 [online]. 06.2014 [Zugriff: 15.04.2016]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/012-0051\\_S1\\_Vordere\\_Kreuzbandruptur\\_2014-06\\_01.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-0051_S1_Vordere_Kreuzbandruptur_2014-06_01.pdf).
19. Vavken P, Sadoghi P, Valderrabano V, Pagenstert G. Nachbehandlungsschema und Return to Sports nach Kreuzbandplastik. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie* 2012; 60(2): 83-87.
20. Zantop T. Rehabilitation nach VKB-Rekonstruktion. In: Petersen W, Zantop T (Ed). *Das vordere Kreuzband: Grundlagen und aktuelle Praxis der operativen Therapie*. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2009. S. 239-246.
21. Zantop T, Bauer G, Benedetto KP, Buchner M, Dann K, Ellermann A et al. Vorderes Kreuzband: Rehabilitation und Rückkehr zum Sport nach VKB-Rekonstruktion. In: Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin (Ed). *GOTS-Expertenmeeting: vorderes Kreuzband*. Heidelberg: GOTS; 2010. S. 113-124. URL: <http://www.gots.org/publikationen/expertenmeeting-vorderes-kreuzband/>.
22. Bauer G, Buchner M, Schmitt H, Engelhardt M, Krüger-Franke M, Benedetto KP et al. Vorderes Kreuzband: OP-Indikation. In: Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin (Ed). *GOTS-Expertenmeeting: vorderes Kreuzband*. Heidelberg: GOTS; 2010. S. 53-58. URL: <http://www.gots.org/publikationen/expertenmeeting-vorderes-kreuzband/>.

23. Eichhorn HJ, Hoffmann H. Nachbehandlungsstrategien nach Rekonstruktion des vorderen Kreuzbandes [online]. 2008 [Zugriff: 15.04.2016]. (SFA Arthroskopie Aktuell; Band 21).

URL:

[http://www.dgou.de/fileadmin/user\\_upload/Dokumente/Publikationen/SFA/SFA\\_Aktuell\\_Nr\\_21.pdf](http://www.dgou.de/fileadmin/user_upload/Dokumente/Publikationen/SFA/SFA_Aktuell_Nr_21.pdf).

24. OPED. Kniekonzept: Produktübersicht und Therapiekonzept [online]. 03.2014 [Zugriff: 15.04.2016]. URL: [http://fuss.oped.de/wp-content/uploads/CAMOped\\_downloads/CAMOpedVertriebsmappeAKT-O.pdf](http://fuss.oped.de/wp-content/uploads/CAMOped_downloads/CAMOpedVertriebsmappeAKT-O.pdf).

25. OPED. Behandlungsrichtlinien [online]. [Zugriff: 15.04.2016]. URL: [http://fuss.oped.de/wp-content/uploads/CAMOped\\_downloads/CPBHRLBlankoAKT-O.pdf](http://fuss.oped.de/wp-content/uploads/CAMOped_downloads/CPBHRLBlankoAKT-O.pdf).

26. 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.

27. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.

28. 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.

29. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.

30. 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.

31. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.