

Vakuumversiegelungstherapie von Wunden

Berichtsplan

Auftrag: N17-01
Version: 1.0
Stand: 20.11.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Vakuumversiegelungstherapie von Wunden

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.04.2017

Interne Auftragsnummer:

N17-01

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

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter: Wundtherapie mit negativem Druck, Wundheilung, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Negative-Pressure Wound Therapy, Wound Healing, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	3
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	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	6
4.1.5 Studiendauer	6
4.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	7
4.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	7
4.2 Informationsbeschaffung	7
4.2.1 Primäre Suchquellen.....	8
4.2.1.1 Bibliografische Recherche	8
4.2.1.2 Öffentlich zugängliche Studienregister	8
4.2.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen	8
4.2.2 Weitere Suchquellen.....	9
4.2.2.1 Systematische Übersichten	9
4.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Dokumente	9
4.2.2.3 Anhörung	10
4.2.2.4 Autorenanfragen	10
4.2.3 Selektion relevanter Studien.....	10
4.3 Informationsbewertung	11
4.4 Informationssynthese und -analyse	12
4.4.1 Surrogatvalidierung	12
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	12
4.4.3 Metaanalysen.....	13

4.4.4	Aussagen zur Beleglage	13
4.4.5	Sensitivitätsanalysen	14
4.4.6	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	14
5	Literatur	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	7
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
VVS	Vakuumversiegelung

1 Hintergrund

Zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden liegt bereits eine Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit anschließender Aktualisierungsrecherche vor [1,2]. Die Bedeutung von Wunden für die betroffenen Patientinnen und Patienten, Behandlungsmöglichkeiten und Grundlagen der Vakuumversiegelung (VVS) von Wunden wurden bereits dort dargestellt.

Ziel der dem Abschlussbericht N04-03 und dem Rapid Report N06-02 zugrundeliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung

- der Vakuumversiegelungstherapie von Wunden im Vergleich zu konventionellen Formen der Wundversorgung sowie
- verschiedener Formen der Vakuumversiegelungstherapie von Wunden im Vergleich untereinander

jeweils bei Patientinnen und Patienten mit akuten oder chronischen Hautwunden jeglicher Ursache und Lokalisation hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Für die Nutzenbewertung wurden bis Dezember 2006 insgesamt 12 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und 16 nicht randomisierte Studien als relevant identifiziert. Diese Studien verglichen jeweils die Vakuumversiegelungstherapie bei Patientinnen und Patienten mit akuten und chronischen Wunden unterschiedlicher Genese mit einer konventionellen Form der Wundversorgung. In diesen Studien wurden insgesamt 1082 Patientinnen und Patienten beschrieben, 596 Patientinnen und Patienten in den RCTs und 486 in den nicht randomisierten Studien.

Die Ergebnisse aus den Nutzenbewertungen N04-03 und N06-02 konnten keine Überlegenheit der Vakuumversiegelungstherapie gegenüber der konventionellen Wundbehandlung zeigen, die eine breite Anwendung der Methode außerhalb von Studienbedingungen gerechtfertigt erscheinen ließ.

Darüber hinaus wurde im Rahmen dieser Untersuchungen jedoch eine Vielzahl an laufenden und/oder nicht publizierten RCTs identifiziert, die eine erneute Überprüfung der Vakuumversiegelungstherapie sinnvoll erscheinen lässt. Ferner wurde im Zuge der voran gegangenen Bewertungen eine RCT zur Vakuumversiegelungstherapie von Wunden in Deutschland initiiert und durchgeführt [3].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Vakuumversiegelungstherapie im Vergleich zu einem Vorgehen mit Standard-Wundtherapie

jeweils bei Patientinnen und Patienten mit akuten und chronischen Wunden hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 27.04.2017 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Vakuumversiegelungstherapie von Wunden beauftragt. Dieses Thema war vom IQWiG bereits in 2 vorangegangenen Projekten (N04-03 und N06-02) bearbeitet worden:

Mit Datum vom 13.03.2006 hatte das IQWiG nach Beauftragung durch den G-BA einen Abschlussbericht zur Nutzenbewertung der Vakuumversiegelungstherapie von Wunden fertiggestellt und dem Auftraggeber zugeleitet (Auftrag N04-03) [1]. Die letzte Nachrecherche für diesen Bericht war am 20.05.2005 erfolgt. Mit Datum vom 29.01.2007 folgten im Rahmen eines Rapid Reports die aktualisierten Ergebnisse auf Basis einer Nachrecherche vom 12.12.2006 (Auftrag N06-02) [2].

Im vorliegenden Projekt wird die Vakuumversiegelungstherapie neu bewertet. Gegenüber den beiden vorangegangenen Projekten (N04-03 und N06-02) bezieht sich die Nutzenbewertung gemäß Konkretisierung ausschließlich auf den Vergleich einer Behandlung mit Vakuumversiegelungstherapie mit einem Vorgehen mit Standard-Wundtherapie, nicht jedoch auch auf einen Vergleich verschiedener Formen der Vakuumversiegelungstherapie von Wunden untereinander. In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Vor dem Hintergrund der bereits durchgeführten 2 vorangegangenen Projekte zum Thema (N04-03 und N06-02) war während der Erstellung des Berichtsplans keine Konsultation von Betroffenen unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen vorgesehen.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 16.06.2017 wurde am 26.06.2017 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 24.07.2017 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 Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergeben sich im Berichtsplan Änderungen aufgrund der Überarbeitung der Allgemeinen Methoden des IQWiG. Der Bericht wird gemäß der Version 5.0 der Allgemeinen Methoden erstellt. Dies betrifft insbesondere folgende Abschnitte:

- In Abschnitt 4.4.3 wurde das Vorgehen zur Durchführung von Metaanalysen spezifiziert.
- In Abschnitt 4.4.6 wurde das Vorgehen zur Durchführung von Subgruppenanalysen spezifiziert.

Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich zudem folgende Änderungen ergeben:

- In Abschnitt 4.1.3 wurde der Endpunkt Wundrezidive in die Endpunktkategorie Morbidität neu aufgenommen.
- In Abschnitt 4.4.1 wurde das Vorgehen zur Durchführung von Surrogatvalidierungen ergänzt und spezifiziert. In diesem Zusammenhang wurde auch Abschnitt 4.1.3 angepasst.

Darüber hinaus haben sich im Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan einige redaktionelle Änderungen ergeben.

4 Methoden

Die Durchführung des beauftragten Berichts soll zwecks Gewährleistung einer Einheitlichkeit des Verfahrens im Grundsatz der in Kapitel 4 der vorangegangenen 2 Projekte N04-03 und N06-02 beschriebenen Methodik folgen [1,2]. Davon unberührt bleibt die Anwendung der Allgemeinen Methoden, nach denen das Institut den Nutzen und Schaden von medizinischen Maßnahmen bewertet [4]. Aus ihrer zwischenzeitlichen Weiterentwicklung ergeben sich daher Abweichungen hinsichtlich der Suche nach Evidenz (neue Suchstrategien und -quellen für die Suche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern, Verzicht auf eine Handsuche nach Kongressabstracts) sowie der Bewertung der Evidenz. Letztere betreffen insbesondere die Bewertung der Studienqualität, die Notwendigkeit der Anwendung valider Messinstrumente zur Erhebung subjektiver Endpunkte, die Durchführung von Metaanalysen und Ableitung der Beleglage wie auch die Untersuchung von Ergebnissen hinsichtlich möglicher Subgruppenmerkmale und Effektmodifikatoren.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit akuten und chronischen Wunden aufgenommen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung mit Vakuumversiegelungstherapie dar. Als Vergleichsintervention gelten Behandlungen der Standard-Wundtherapie.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität, insbesondere
 - Wundverschluss,
 - Wundrezidive,
 - Wundkomplikationen, wie Blutungen oder Wundinfektion,
 - Amputation (Minor- und Majoramputation),
 - Schmerz,
 - Krankenhausaufenthaltsdauer sowie (erneute) Hospitalisierung,
- weitere unerwünschte Ereignisse und Komplikationen der Therapie,
- gesundheitsbezogene Lebensqualität und Funktion,
- Abhängigkeit von Fremdhilfe oder Pflegebedürftigkeit.

Die Endpunkte Veränderung der Wundfläche bzw. des Wundvolumens sowie Veränderung der Wundoberfläche nach Hauttransplantation¹ sollen nur dann als patientenrelevant berücksichtigt werden, wenn nachgewiesen werden kann, dass sie als valides Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt Wundverschluss anzusehen sind (siehe 4.4.1). Beide Endpunkte sind zwar ein notwendiges, aber kein hinreichendes Kriterium für die Herbeiführung eines Wundverschlusses.

Können diese Endpunkte nicht als valide Surrogate des patientenrelevanten Endpunkts Wundverschluss angesehen werden, werden die Daten aus Studien, die diese Endpunkte berichten, ergänzend dargestellt. Studien, die keine Daten zu anderen patientenrelevanten Endpunkten sondern nur zu den Endpunkten Veränderung der Wundfläche bzw. des Wundvolumens oder Veränderung der Wundoberfläche nach Hauttransplantation berichten, werden zusätzlich identifiziert und ergänzend dargestellt.

Des Weiteren werden ergänzend der interventions- und erkrankungsbedingte Aufwand und die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung betrachtet und die entsprechenden zugehörigen Effekte dargestellt. Die Patientenzufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieser Endpunkte jedoch nicht ergeben.

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

4.1.4 Studientypen

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

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

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.

¹ Hierunter ist primär der Anteil der erfolgreich vaskularisierten an der insgesamt transplantierten (auch bioartifiziellen) Haut zu verstehen („graft take rate“).

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	Patientinnen und Patienten mit akuten und chronischen Wunden (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Vakuumversiegelungstherapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit Standard-Wundtherapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante oder weitere Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studie
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [5] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [6] 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 Patientinnen und 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

Basis der vorliegenden Nutzenbewertung ist eine Aktualisierung der Informationsbeschaffung für den Zeitraum, der nicht durch die Recherchen für die Nutzenbewertung zum Auftrag N04-03 und N06-02 abgedeckt wurde (ab dem Jahr 2006).

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, Cochrane Central Register of Controlled Trials,
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, und HTA 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,

4.2.1.3 Dokumente von Herstellerfirmen

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der VVS-Therapie-Systeme 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 [7].

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 1. Stufe stellen die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Medizinprodukt zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer 2. 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 wird.

Bei folgenden Herstellern wird angefragt:

- Asskea GmbH,
- Atmos Medizin Technik GmbH & Co. KG,

- Cardinal Health, Inc.,
- Carilex Medical GmbH,
- ConvaTec (Germany) GmbH,
- Cork Medical,
- Devon Medical Products,
- Equinox Medical, LLC,
- Eurosets GmbH,
- Foryou Medical Electronics Co., Ltd.,
- Genadyne Biotechnologies, Inc.,
- Paul Hartmann AG,
- Integrated Healing Technologies,
- KCI Medizinprodukte GmbH / Acelity,
- Lohmann & Rauscher GmbH und Co. KG,
- Medela GmbH & Co. Handels KG,
- Meditop BV,
- Mölnlycke Health Care AG,
- Premco Medical Systems, Inc.,
- Progressive Wound Care,
- Prospera, Faith CATX, DMLA, LLC.,
- Smith & Nephew GmbH,
- Talley Group Limited.

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 Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einbeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

4.2.2.4 Autorenanfragen

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

4.2.3 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 Reviewerinnen oder Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden 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 Reviewerinnen oder 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 einer Reviewerin oder einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; eine 2. Reviewerin oder ein 2. Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- identifizierte systematische Übersichten,
- Dokumente von Herstellerfirmen,
- 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 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 der Patientin oder 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 Surrogatvalidierung

Die Validität der Surrogatendpunkte Veränderung der Wundfläche bzw. des Wundvolumens sowie Veränderung der Wundoberfläche nach Hauttransplantation für den patientenrelevanten Endpunkt Wundverschluss ist nach Kenntnis des Instituts bislang nicht hinreichend untersucht. Um dennoch Schlüsse von diesen Surrogatendpunkten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt zu erlauben, wird im Rahmen des Berichts eine entsprechende Validierung angestrebt. Das Vorgehen folgt der vom Institut vorgeschlagenen Methodik [8] zum Einsatz von Surrogatendpunkten in der Nutzenbewertung.

Dementsprechend werden alle RCTs herangezogen, in denen Effekte sowohl auf einen der Surrogatendpunkte als auch auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt im Rahmen des gegebenen Indikationsbereichs und innerhalb von vergleichbaren Interventionen untersucht wurden. Mit einem korrelationsbasierten Ansatz (vgl. [9]) wird die Stärke des Zusammenhangs von Behandlungseffekten auf die beiden Endpunkte geschätzt. Beispielsweise kann dann im Fall einer hohen Korrelation statt des interessierenden patientenrelevanten Endpunkts einer der Surrogatendpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die ausführliche Darstellung ist [8] zu entnehmen.

4.4.2 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 Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als

70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [10].

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 [11].

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

4.4.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Für Metaanalysen werden im Fall von mindestens 5 Studien Modelle mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [12] eingesetzt. Eine mögliche Heterogenität wird dabei anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [13] geschätzt. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,05$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.5) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.6). Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Ansonsten erfolgt nur eine qualitative Zusammenfassung. In bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung können Alternativen wie z. B. Bayes'sche Verfahren, generalisierte lineare Modelle eingesetzt werden. Bei binären Daten kommt insbesondere das Beta-Binomial-Modell infrage [14].

4.4.4 Aussagen zur Beleglage

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

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem 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		
			Metaanalyse 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.						

4.4.5 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

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

4.4.6 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 4.4.5 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 Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Bei binären Daten werden Subgruppenanalysen nur durchgeführt, wenn mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Art der Wunde (bspw. akut versus chronisch),
- Art des angewendeten VVS-Therapie-Systems (bspw. kommerzielles VVS-Therapie-System versus nicht kommerzielles VVS-Therapie-System),
- Versorgungssektor (stationär versus ambulant),
- Geschlecht,
- Alter.

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

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

5 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vakuumversiegelungstherapie von Wunden: Abschlussbericht; Auftrag N04-03 [online]. 13.03.2006 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 4). URL: http://www.iqwig.de/download/N04-03_Abschlussbericht_Vakuumversiegelungstherapie_zur_Behandlung_von_Wunden..pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vakuumversiegelungstherapie von Wunden: Rapid Report; Auftrag N06-02 [online]. 29.01.2007 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 16). URL: http://www.iqwig.de/download/N06-02_Rapid_Report_Vakuumversiegelungstherapie_von_Wunden..pdf.
3. Seidel D, Mathes T, Lefering R, Storck M, Lawall H, Neugebauer EA. Negative pressure wound therapy versus standard wound care in chronic diabetic foot wounds: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 334.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
5. 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: 17.02.2017]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
6. 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.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 17.02.2017]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
9. Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M (Ed). The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
10. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.

11. 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.
12. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
13. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
14. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.