



**Stereotaktische Radiochirurgie
zur Behandlung von
interventionsbedürftigen
Vestibularisschwannomen**

Berichtsplan

Auftrag: N20-03
Version: 1.0
Stand: 04.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Stereotaktische Radiochirurgie zur Behandlung von interventionsbedürftigen Vestibularisschwannomen

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

05.11.2020

Interne Auftragsnummer

N20-03

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: Radiochirurgie, Neurom – Akustikus, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Radiosurgery, Neuroma – Acoustic, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Projektverlauf	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	4
4.1.1 Population.....	4
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	4
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	4
4.1.4 Studientypen	4
4.1.5 Studiendauer	5
4.1.6 Publikationssprache	5
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	5
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	5
4.2 Umfassende Informationsbeschaffung	6
4.2.1 Informationsquellen.....	6
4.2.2 Selektion relevanter Studien.....	7
4.3 Informationsbewertung und Synthese	7
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	7
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	8
4.3.3 Metaanalysen	9
4.3.4 Sensitivitätsanalysen	9
4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	10
4.3.6 Aussagen zur Beleglage	10
5 Literatur	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SRS	Stereotactic Radiosurgery (stereotaktische Radiochirurgie)

1 Hintergrund

Ein Vestibularisschwannom (früher als Akustikusneurinom bezeichnet) ist ein gutartiger, für gewöhnlich langsam wachsender Tumor, der typischerweise vom Gleichgewichtsnerv (Nervus vestibularis) ausgeht [1]. Etwa 8 % aller intrakraniellen Tumoren sind Vestibularisschwannome, die in mehr als 90 % der Fälle unilateral auftreten [1,2]. Die Diagnose erfolgt zumeist im Alter von etwa 50 Jahren [1,2]. Die Inzidenz beträgt 1 bis 2 Fälle pro 100 000 Einwohner pro Jahr [1]. Zu den Symptomen gehören insbesondere Hörminderung, Tinnitus, Schwindel und Gesichtsparästhesien [1,2].

Die genaue Ursache für die Entstehung eines Vestibularisschwannoms ist nicht bekannt. Zu den möglichen Risikofaktoren zählen unter anderem niedrig dosierte Strahlung bei gutartigen Erkrankungen des Kopfes und Halses im Kindesalter, die Verwendung von Mobiltelefonen und Lärmexposition [2]. In diesem Zusammenhang nimmt die Neurofibromatose Typ 2 eine Sonderrolle ein, da sich bei dieser genetischen Erkrankung bei 90 % bis 95 % der Betroffenen bilaterale Vestibularisschwannome bilden [3]. Die Diagnose der bilateralen Tumoren erfolgt zumeist im Alter von etwa 30 Jahren [3].

Für die Einteilung der Vestibularisschwannome stehen die Hannover-Klassifikation, die House-Klassifikation, die Koos-Klassifikation und die Sterkers-Klassifikation zur Verfügung, die jeweils auf der Größe und Ausbreitung des Tumors beruhen [1]. Die Primärdiagnostik erfolgt in erster Linie über eine Magnetresonanztomografie als bildgebende Methode [1].

Für die Behandlung sind im Wesentlichen die Eigenschaften des Tumors (Größe, Lage und Wachstum), die Krankengeschichte und die Patientenpräferenz zu berücksichtigen [1,4-7]. Als Optionen stehen beobachtendes Abwarten („watchful waiting“), die mikrochirurgische Resektion, die Strahlentherapie und deren Kombination zur Verfügung [1,2,7]. Beobachtendes Abwarten erfordert eine regelmäßige Magnetresonanztomografie etwa alle 12 Monate und ist insbesondere eine Option für kleine, nicht wachsende und asymptomatische Tumoren. Für ältere Patientinnen und Patienten und solche mit erhöhtem Operationsrisiko stellt die Bestrahlung eine Alternative dar [1,2]. Für die mikrochirurgische Herangehensweise ist je nach Lokalisation der Tumoren der transtemporale, translabyrinthäre und subokzipitale beziehungsweise retrosigmoidale Zugang etabliert und wird in der Regel bei symptomatischen und/oder größeren raumfordernden Tumoren eingesetzt [1,2]. Im Rahmen der strahlentherapeutischen Behandlung des Vestibularisschwannoms steht unter anderem die einzeitige stereotaktische Radiochirurgie mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen zu Verfügung. Hierbei wird unter Fixierung des Schädels das Zielgewebe im Kopf einmalig hoch dosiert und präzise bestrahlt [2,8].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung einer Behandlung mit einzeitiger stereotaktischer Radiochirurgie mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen im Vergleich zu einer Behandlung mit mikrochirurgischer Resektion bei Patientinnen und Patienten mit einem interventionsbedürftigen Vestibularisschwannom (primär, Rezidiv oder Restgewebe) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 05.11.2020 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der stereotaktischen Radiochirurgie zur Behandlung von interventionsbedürftigen Vestibularisschwannomen 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.

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 grundsätzlich 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung für dieses Projekt ist auf der Website des IQWiG dargelegt.

4 Methoden

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [9] erstellt.

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 interventionsbedürftigen Vestibularisschwannomen (primär, Rezidiv oder Restgewebe nach Teilresektion) aufgenommen.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfindervention stellt die einzeitige stereotaktische Radiochirurgie (SRS) mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen dar. Als Vergleichsintervention gilt die mikrochirurgische Resektion.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (insbesondere Schwindel, Hörvermögen, Gesichtsnervlähmung und andere neurologische Symptome),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- unerwünschte Ereignisse,
- Krankenhausverweildauer.

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 RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Falls keine RCTs vorliegen, werden nicht randomisierte prospektive vergleichende Studien für die unter Abschnitt 4.1.2 genannten Interventionen ausgewertet. Dazu zählen beispielsweise quasirandomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte kontrollierte Studien mit aktiver

Zuteilung der Intervention nach vorab geplanter Regel, prospektive vergleichende Kohortenstudien mit passiver Zuteilung der Intervention.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen und Patienten mit interventionsbedürftigem Vestibularisschwannom (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit einzeitiger stereotaktischer Radiochirurgie mit Linearbeschleunigern oder Kobalt-60-Gamma-Strahlungsquellen (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit mikrochirurgischer Resektion (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientypen: RCTs und nicht randomisierte prospektive vergleichende Studien wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [10] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [11], TREND- [12] oder STROBE-Statements [13] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie); STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs	

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

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.2 Umfassende Informationsbeschaffung

4.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - Cochrane Database of Systematic Reviews
 - HTA Database
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus dieser Übersicht werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt werden folgende Hersteller:

- Accuray
- BrainLAB
- Elekta
- Gamma Star
- Neusoft Medical Systems
- Panacea Medical Technologies
- Shinva Medical Instrument
- Siemens
- Varian

- Vision RT
- ZAP Surgical Systems

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörungen zum Vorbericht
- Autorenanfragen

4.2.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen Beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung und Synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die

Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter 4.3.3 bis 4.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

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.

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.

4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien zur endpunktübergreifenden Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

B: Kriterien zur endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien wird aufgrund der fehlenden Randomisierung zusammenfassend grundsätzlich als hoch bewertet.

4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [14] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [15]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein, und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, kann eine qualitative Zusammenfassung erfolgen.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [16] angewendet werden.

4.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss

solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. 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 (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, 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 werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Vorhandensein einer Neurofibromatose Typ 2.

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 (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: 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 regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. 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.

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.						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen, die zur Einschränkung des Fazits führen kann.

5 Literatur

1. Bassem H. Vestibular schwannoma [online]. 2019 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.dynamed.com/condition/vestibular-schwannoma>.
2. Park KJ, Vernick DM, Ramakrishna N. Vestibular schwannoma (acoustic neuroma) [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/vestibular-schwannoma-acoustic-neuroma>.
3. Evans DG. Neurofibromatosis type 2 [online]. 2020 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/neurofibromatosis-type-2>.
4. Carlson ML, Vivas EX, McCracken DJ et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Hearing Preservation Outcomes in Patients With Sporadic Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery* 2018; 82(2): E35-E39. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyx511>.
5. Germano IM, Sheehan J, Parish J et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on the Role of Radiosurgery and Radiation Therapy in the Management of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery* 2018; 82(2): E49-E51. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyx515>.
6. Hadjipanayis CG, Carlson ML, Link MJ et al. Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guidelines on Surgical Resection for the Treatment of Patients With Vestibular Schwannomas. *Neurosurgery* 2018; 82(2): E40-E43. <https://dx.doi.org/10.1093/neuros/nyx512>.
7. Goldbrunner R, Weller M, Regis J et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro Oncol* 2020; 22(1): 31-45. <https://dx.doi.org/10.1093/neuonc/noz153>.
8. Chen CC, Chapman PH, S. LJ. Stereotactic cranial radiosurgery [online]. 2019 [Zugriff: 16.12.2020]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/stereotactic-cranial-radiosurgery>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
10. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
11. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
12. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361>.

13. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
14. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
15. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W 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.
16. 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. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6383>.