

Ultraschall-Screening auf Bauchaortenaneurysmen

Berichtsplan

Auftrag: S13-04
Version: 1.0
Stand: 30.04.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Ultraschall-Screening auf Bauchortenaneurysmen

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.11.2013

Interne Auftragsnummer:

S13-04

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Schlagwörter: Reihenuntersuchung, Aortenaneurysma – Abdominales, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Mass Screening, Aortic Aneurysm – Abdominal, Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

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

5 Literatur 15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAA	Bauchaortenaneurysma
CT	Computertomografie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Hintergrund

Definition des Krankheitsbildes

Als Bauchaortenaneurysma (BAA) bezeichnet man eine krankhafte Aussackung der Bauchaorta. Bei etwa 95 % der abdominalen Aneurysmen handelt es sich um eine Erweiterung der Aorta distal des Abgangs der Nierenarterien (infrarenale Aorta), bei 3 % werden Nierenarterien einbezogen [1]. Der Durchmesser der Aorta variiert bei Gesunden unter anderem in Abhängigkeit vom Geschlecht und Alter und beträgt infrarenal durchschnittlich etwa 2 cm [2,3]. Üblicherweise wird bei einer Erweiterung der Bauchaorta auf über 3 cm Durchmesser von einem BAA gesprochen [1,4,5].

Klinisch wird zwischen asymptomatischen, symptomatischen und rupturierten Aneurysmen unterschieden [1]. Asymptomatische Aneurysmen, diejenigen, die also keine Beschwerden verursachen, werden meist zufällig im Rahmen anderer Untersuchungen festgestellt [1]. Das symptomatische BAA ist regelhaft charakterisiert durch diffuse oder stechende Schmerzen im Abdomen sowie durch Rückenschmerzen [1,6,7]. Ein gedeckt rupturiertes BAA ist in der Regel gekennzeichnet durch einen dauerhaften pulsierenden Schmerz im Bauchbereich, der bis in den Rücken ausstrahlen kann. Ein frei rupturiertes BAA ist meist gekennzeichnet durch einen massiv pulsierenden und ausstrahlenden Schmerz in Verbindung mit einem hämorrhagischen Schock [1].

Therapie

Bei der Entscheidung über die Versorgung eines asymptomatischen Aneurysmas wird das Risiko einer Ruptur abgewogen gegen die Lebenserwartung des Patienten und die mit einem operativen Eingriff verbundene Mortalität [1]. Das Risiko einer Ruptur ist insbesondere abhängig vom Durchmesser sowie von der Wachstumsrate eines BAA [8]. Aneurysmen, die aufgrund ihres geringen Durchmessers bzw. ihrer geringen Wachstumsrate nicht direkt operativ behandelt werden müssen, werden im Rahmen einer regelmäßigen Verlaufskontrolle (meist mittels Ultraschall) in unterschiedlichen Intervallen je nach Aneurysmadurchmesser überwacht [1,4,9]. Für versorgungspflichtige Aneurysmen stehen die konventionelle offene Operationsmethode sowie die endovaskuläre Aneurysmaausschaltung zur Verfügung [1]. Bei der offenen Operation wird das erweiterte Stück der Aorta durch eine Gefäßprothese ersetzt. Das Prinzip einer endovaskulären Aneurysmabehandlung ist die Aneurysmaexklusion durch Einbringen einer Stentprothese [8]. Bei symptomatischen Aneurysmen besteht in jedem Fall eine Indikation zur dringlichen Operation. Die Ruptur eines BAA stellt immer einen Notfall dar und erfordert eine sofortige Versorgung [1].

Epidemiologie und Risikofaktoren

In Screeninguntersuchungen beträgt die Prävalenz eines BAA (mit einem maximalen Durchmesser $\geq 3,0$ cm) 4 bis 8 % bei über 65-jährigen Männern und 0,5 bis 1,5 % bei über 65-jährigen Frauen [10]. Auf Basis aktuellerer Untersuchungen zeichnet sich jedoch ab, dass die Prävalenz eines BAA in den letzten Jahren gesunken ist [11-14]. In Deutschland wurden im Jahr 2012 laut Angaben des Statistischen Bundesamtes 13 725 offene Resektionen und

Ersetzungen der Aorta (OP-Schlüssel 5-384) durchgeführt. 73,4 % der Eingriffe wurden bei Patienten über 60 Jahren durchgeführt [15]. Im Jahr 2011 wurde für insgesamt 1145 Sterbefälle (808 Männer und 337 Frauen) ein rupturiertes BAA (ICD Code I71.3) als Todesursache erfasst [16].

Es wurde eine Vielzahl von Risikofaktoren identifiziert, die die Entstehung und das Wachstum eines BAA fördern. Zu diesen zählen ein fortgeschrittenes Alter, das männliche Geschlecht, Rauchen, eine kaukasische Herkunft, eine positive Familienanamnese und kardiovaskuläre Erkrankungen [17].

Bildgebende diagnostische Verfahren

Da Ultraschalluntersuchungen breit verfügbar und ohne Strahlenbelastung durchführbar sind, wird bereits seit mehreren Jahren vorgeschlagen, eine solche Diagnostik auch im Rahmen eines Screenings einzusetzen. Derzeit wird der abdominale Ultraschall insbesondere für die Verlaufskontrolle von noch nicht auffälligen Aneurysmen empfohlen [1]. Die Computertomografie (CT) ermöglicht hingegen eine genauere Messung der Größe des Aneurysmas sowie die Feststellung von Verkalkungen und Thromben [1]. Laut AWMF-Leitlinie ist deshalb die CT vor endovaskulären Eingriffen obligat und auch in der Verlaufskontrolle von endovaskulär versorgten Aneurysmen anwendbar [1]. Aufgrund der Strahlenbelastung ist die CT allerdings weniger geeignet, im Rahmen eines Screenings eingesetzt zu werden als der Ultraschall.

Rationale eines Screenings auf Bauchaortenaneurysmen

Ein rupturiertes BAA führt ohne Behandlung rasch zum Tod, und auch mit einer Notfallbehandlung ist die Mortalität hoch. Die Anzahl der an einer unerkannten BAA-Ruptur prähospital verstorbenen Patienten lässt sich nicht exakt ermitteln. Im Rahmen einer Studie konnte allerdings gezeigt werden, dass etwa 1/3 der Patienten mit einem rupturierten BAA versterben, bevor sie das Krankenhaus erreicht haben [18]. Bei Patienten mit einem rupturierten BAA, die das Krankenhaus rechtzeitig erreichen und bei denen noch eine Operation möglich ist, beträgt die Krankenhaus-Letalität in Deutschland bei offenem Vorgehen etwa 40 % und bei endovaskulärem Vorgehen etwa 20 % [19].

Im Gegensatz dazu ist die Mortalität geringer, wenn ein Aneurysma elektiv behandelt wird. So liegt die 30-Tage-Mortalität bei elektiven Eingriffen nach Angaben einer internationalen randomisiert kontrollierten Studie bei 4,6 % (offene Operation) und bei 1,2 % beim endovaskulären Vorgehen [20]. In Deutschland sind ähnliche Zahlen zu beobachten (3,6 % offene Versorgung; 1,3 % endovaskuläres Vorgehen) welche auf eine Registereauswertung beruhen [19]. Das Langzeitüberleben nach einer Operation hängt dabei von Patientenalter, Risikofaktoren und Ausgangsbefunden ab [21]. Ziel eines BAA-Screenings ist es deshalb, abdominale Aneurysmen zu identifizieren, zu beobachten oder zu versorgen, bevor es zu einer Ruptur kommt. In einzelnen Ländern, wie beispielsweise Schweden, Großbritannien und den USA, wird ein systematisches Ultraschall-Screening auf BAA in Risikopopulationen durchgeführt, während dies in anderen Ländern nicht der Fall ist [22]. Unterschiede gibt es

auch in der Ausgestaltung der Screeningprogramme (z. B. unterschiedliche Definitionen einer Zielpopulation etc.).

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung eines Screenings auf BAA mittels Ultraschalluntersuchung im Vergleich zu keinem Screening oder einer anderen Screeningstrategie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Darüber hinaus wird die diagnostische Güte der Testverfahren, soweit sie im Rahmen der in dieser Untersuchung eingeschlossenen Studien erfasst wird, deskriptiv dargestellt.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 18.11.2013 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung des Ultraschall-Screenings auf Bauchaortenaneurysmen beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans war eine Konsultation von Patientenvertretern unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen vorgesehen. Auf eine diesbezügliche Anfrage verzichtete die Patientenvertretung auf ihre Einbindung.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 19.12.2013 wurde am 06.01.2014 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 03.02.2014 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 Abschnitt „Epidemiologie und Risikofaktoren“ wurde ergänzt, dass auf Basis aktuellerer Untersuchungen die Prävalenz eines BAA in den letzten Jahren gesunken ist.

Der Abschnitt „Rationale eines Screenings auf Bauchaortenaneurysmen“ wurde um folgende Aspekte ergänzt:

- Die Angaben zur Mortalität wurden differenziert nach Patienten mit einem rupturierten BAA, welche das Krankenhaus nicht rechtzeitig erreichen, und nach Patienten mit einem rupturierten BAA, die das Krankenhaus rechtzeitig erreichen und bei denen noch eine Operation möglich ist.

- Es wurden aktuelle Zahlen für Deutschland zur Krankenhaus-Letalität nach offener Operationsmethode und nach endovaskulärer Therapie sowohl für die elektive als auch für die notfallmäßige Behandlung als Ergänzung zu den internationalen Zahlen hinzugefügt.
- Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan darüber hinaus redaktionelle Änderungen.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Die Zielpopulation der Untersuchung bilden Personen, bei denen bisher kein BAA diagnostiziert worden ist.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention bildet das Ultraschall-Screening auf BAA. Als Vergleichsintervention gilt keine oder eine andere Screeningstrategie (z. B. andere diagnostische Verfahren)

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtüberleben
- krankheitsspezifisches Überleben
- Morbidität (z. B. Rupturhäufigkeit)
- Schäden, die sich direkt und indirekt aus dem Screening ergeben, einschließlich der Konsequenzen aus falschen Screeningbefunden und Überdiagnosen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie psychosoziale Aspekte

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. 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.

4.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Bewertung.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Beschreibung der Population: Eingeschlossen werden Personen, bei denen bisher kein BAA diagnostiziert worden ist. (siehe auch Abschnitt 4.1.1).
E2	Beschreibung der Prüfindervention: Ultraschall-Screening (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Beschreibung der Vergleichsintervention: kein Screening oder andere Screeningstrategie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
Ausschlusskriterien	
A1	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [23] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind. BAA: Bauchaortenaneurysma; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</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 (Prüfindervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie).

4.1.8 Erfassung und Darstellung der diagnostischen Güte

Die diagnostische Güte der Testverfahren wird, soweit sie im Rahmen der in Abschnitt 4.1.4 beschriebenen und in diese Untersuchung eingeschlossenen Studien erfasst wurde, im Bericht ergänzend deskriptiv dargestellt. Es werden keine statistischen Analysen durchgeführt. Auf Basis dieses Endpunktes kann sich kein patientenrelevanter Nutzen ergeben.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Neben der bibliografischen Literaturrecherche werden weitere Quellen herangezogen, um veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln. Diese Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3 „Selektion relevanter Studien“).

4.2.2.1 Systematische Übersichten

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

4.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch>

4.2.2.3 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

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

4.2.2.4 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

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

4.2.2.5 Informationen aus Anhörungen

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

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

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

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

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

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

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

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

4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden

hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

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 ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird 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 Werkzeuge 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 bzw. 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 ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [24].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [25].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile 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 [26]. 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 den verfügbaren Daten verwendet [27].

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 [27]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

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 die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der 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 Nutzen attestiert wird.

4.4.4 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 4.4.3 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- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen, auch um die Übertragbarkeit der Ergebnisse besser beurteilen zu können:

- Geschlecht
- Alter
- weitere Risikofaktoren (z. B. positive Familienanamnese für BAA, Raucherstatus, kaukasische Herkunft, kardiovaskuläre Erkrankungen)
- Ausgestaltung der Screeningstrategie (z. B. Screeningintervall, Abklärungsdiagnostik etc.)
- Ausgestaltung der Behandlungsstrategie (z. B. Indikation für eine operative, konservative oder keine Behandlung, Verwendung offener operativer oder endovaskulärer Therapien 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 Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

5 Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie. Bauchaortenaneurysma und Beckenarterienaneurysma [online]. 09.2008 [Zugriff: 19.11.2013]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-014_S2_Baucharterienaneurysma_und_Beckenarterienaneurysma_09-2008_09-2010.pdf.
2. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg* 1991; 13(3): 452-458.
3. Ouriel K, Green RM, Donayre C, Shortell CK, Elliott J, DeWeese JA. An evaluation of new methods of expressing aortic aneurysm size: relationship to rupture. *J Vasc Surg* 1992; 15(1): 12-18.
4. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation* 2006; 113(11): e463-e654.
5. Zankl AR, Schumacher H, Krumsdorf U, Katus HA, Jahn L, Tiefenbacher CP. Pathology, natural history and treatment of abdominal aortic aneurysms. *Clin Res Cardiol* 2007; 96(3): 140-151.
6. Nevala T, Perälä J, Aho P, Matsi P, Ylönen K, Roth WD et al. Outcome of symptomatic, unruptured abdominal aortic aneurysms after endovascular repair with the Zenith stent-graft system. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42(3): 178-181.
7. Sullivan CA, Rohrer MJ, Cutler BS. Clinical management of the symptomatic but unruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1990; 11(6): 799-803.
8. Greiner A, Grommes J, Jacobs MJ. Stellenwert der endovaskulären Versorgung abdominalen Aortenaneurysmen. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(8): 119-125.
9. Bryan S, Buxton M, McKenna M, Ashton H, Scott A. Private costs associated with abdominal aortic aneurysm screening: the importance of private travel and time costs. *J Med Screen* 1995; 2(2): 62-66.
10. Eckstein HH, Böckler D, Flessenkämper I, Schmitz-Rixen T, Debus S, Lang W. Ultraschall-Screening abdominalen Aortenaneurysmen. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(41): 657-663.

11. Darwood R, Earnshaw JJ, Turton G, Shaw E, Whyman M, Poskitt K et al. Twenty-year review of abdominal aortic aneurysm screening in men in the county of Gloucestershire, United Kingdom. *J Vasc Surg* 2012; 56(1): 8-13.
12. Hager J, Länne T, Carlsson P, Lundgren F. Lower prevalence than expected when screening 70-year-old men for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013; 46(4): 453-459.
13. Svensjö S, Björck M, Gürtelschmid M, Djavani Gidlund K, Hellberg A, Wanhainen A. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old Swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation* 2011; 124(10): 1118-1123.
14. Svensjö S, Björck M, Wanhainen A. Editor's choice: five-year outcomes in men screened for abdominal aortic aneurysm at 65 years of age; a population-based cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 47(1): 37-44.
15. Statistisches Bundesamt. Gesundheit: fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik); Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern; ausführliche Darstellung; 2012 [online]. 24.10.2013 [Zugriff: 06.11.2013]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren5231401127014.pdf?__blob=publicationFile.
16. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998); Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung [online]. [Zugriff: 13.11.2013]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=59946480&nummer=6&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=49335519.
17. Kent KC, Zwolak RM, Egorova NN, Riles TS, Manganaro A, Moskowitz AJ et al. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg* 2010; 52(3): 539-548.
18. Heikkinen M, Salenius JP, Auvinen O. Ruptured abdominal aortic aneurysm in a well-defined geographic area. *J Vasc Surg* 2002; 36(2): 291-296.
19. Trenner M, Haller B, Söllner H, Storck M, Umscheid T, Niedermeier H et al. 12 Jahre "Qualitätssicherung BAA" der DGG Teil 1: Trends in Therapie und Outcome des nicht rupturierten abdominellen Aortenaneurysmas in Deutschland zwischen 1999 und 2010. *Gefäßchirurgie* 2013; 18(3): 206-2013.
20. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers PW, Van Sambeek MR, Balm R et al. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004; 351(16): 1607-1618.
21. Grundmann RT. Das Bauchaortenaneurysma: Prognose, Therapie, Screening, Kosteneffizienz. *Chir Praxis* 2009; 71(1): 119-136.

22. EUnetHTA. Abdominal aorta aneurysm screening [online]. In: HTA Core Model Online. 31.01.2013 [Zugriff: 13.11.2013]. URL: <http://mekat.hl.fi/htacore/106.aspx>.
23. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 657-662.
24. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
25. 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.
26. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
27. 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.