



Empfehlungen zur Erstellung gutachtlicher Stellungnahmen zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden

**Abschlussbericht der
Projektgruppe P41
„Standards der Methodenbewertung“**

unter Mitarbeit von

Herrn Dr. K.H. Antonin, MDK in Bayern
Frau Dr. L. Grell, MDK Westfalen-Lippe
Herrn Prof. Dr. A. Heyll, KC Onkologie
Herrn Dr. F. Kruse, MDS
Herrn Prof. Dr. M. Mohrmann, MDK Baden Württemberg
Herrn Dr. M. Schepping, MDK in Hessen
Frau Dr. S. Ziegler, MDS

Leitung: Prof. Dr. J. Windeler, MDS

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung		9
1.1	Zusammenfassung für den raschen Überblick	obligat	9
1.2	Fachlich detaillierte Zusammenfassung	obligat	10
2	Verzeichnisse		11
2.1	Inhaltsverzeichnis	obligat	11
2.2	Abkürzungsverzeichnis	obligat	12
2.3	Abbildungs-/Tabellenverzeichnis	[optional]	12
3	Fragestellung / Auftrag	obligat	13
4	Beschreibung des medizinischen Hintergrundes	obligat	13
5	Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens		15
5.1	Pathophysiologische / technische Grundlagen	obligat	16
5.2	Verbreitung und Anerkennung	[optional]	16
5.3	Personelle und strukturelle Anforderungen, Einsatzbereich	obligat	17
5.4	Bisherige Erfahrungen im MDK	obligat	18
5.5	Rechtliche Aspekte	obligat	19
6	Beschreibung des Vorgehens		20
6.1	Recherche		20
6.1.1	Vorgelegte Unterlagen	obligat	21
6.1.2	Systematische Recherche	obligat	21
6.1.3	Umfeld-Recherche	[optional]	22
6.2	Auswahl der Studien anhand der Auswahlkriterien		23
6.2.1	Benennung von Auswahlkriterien	obligat	23
6.2.2	Vorgehensweise	obligat	25
6.3	Bearbeitung der ausgewählten Studien		26
6.3.1	Datenextraktion, Bewertung der Einzelstudien	obligat	27
6.3.2	Zusammenfassende Bewertung	obligat	30
7	Ergebnisse		31
7.1	Ergebnis der Recherche	obligat	31
7.2	Darstellung und Begründung ausgeschlossener Studien	obligat	33
7.3	Studiendaten		33
7.3.1	Einzeldarstellung der Studien	obligat	33
7.3.2	Zusammenfassende Darstellung	obligat	35
7.3.3	Zusammenfassende Auswertung (Metaanalyse)	[optional]	35
8	Kosten, Wirtschaftlichkeit	[optional]	36
9	Diskussion	obligat	37

9.1	Erforderliche Studienqualität	<i>[optional]</i>	38
10	Fazit und zusammenfassende sozialmedizinische Empfehlung	obligat	39
11	Review	obligat	40
12	Literaturverzeichnis	obligat	41
13	Aktualisierung	<i>[optional]</i>	41
14	Anhang		43

Vorwort

Zu den Kernaufgaben der Medizinischen Dienste zählt die Bearbeitung medizinischer Grundsatzfragen (§ 275 Abs. 4 SGB V). Krankenkassen und ihre Verbände sollen den Medizinischen Dienst für

- allgemeine medizinische Fragen der gesundheitlichen Versorgung der Versicherten,
- Fragen der Qualitätssicherung,
- Vertragsverhandlungen mit den Leistungserbringern und
- Beratungen der gemeinsamen Ausschüsse der Selbstverwaltung

im notwendigen Umfang zu Rate ziehen.

Die medizinischen Grundsatzfragen betreffen die Weiterentwicklung sowie Konkretisierung des Leistungs- und / oder Vertragsrechtes der gesetzlichen Krankenversicherung. In diesem Zusammenhang kommt der medizinischen Beurteilung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden ein zentraler Stellenwert zu. Die Beschlussfassung zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die angewandt werden oder angewandt werden sollen, erfolgt nach festen Regularien insbesondere in den Gremien der gemeinsamen Selbstverwaltung (z.B. Bundesausschüsse der Ärzte und Krankenkassen, Ausschuss Krankenhaus, Koordinierungsausschuss). Die Beratung und Beschlussfassung auf Landes- und Bundesebene soll auch sicherstellen, dass Versicherte vor riskanten und/oder ineffektiven medizinischen Maßnahmen und die Solidargemeinschaft vor unnötigen finanziellen Belastungen geschützt werden.

Grundlage von Entscheidungen zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in gesetzlich bestimmten Gremien sind medizinische Expertisen. Krankenkassen, ihre Verbände bzw. die gesetzlich bestimmten Gremien sind verpflichtet, Sachverhalte von Amts wegen zu ermitteln (§ 20 SGB X), und sie können hierzu Äußerungen von Sachverständigen einholen (§ 21 SGB X). Ebenso wie Leistungen hinsichtlich der Wirksamkeit und Qualität dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen haben, müssen sich auch sachbezogene Gutachten an dem anerkannten Stand der wissenschaftlichen Methodik und der inhaltlichen Qualität messen lassen.

Dies gilt um so mehr, als solche Gutachten Grundlage und somit auch Teil öffentlich rechtlicher Entscheidungen und daraus resultierender Verträge sein können. Sozialmedizinische MDK-Gutachten sind diesbezüglich in zwei Richtungen verwertbar. Die horizontale Verwertbarkeit betrifft die Verwendung im gegliederten System von Verwaltungsentscheidungen, von der vertikalen Verwertbarkeit von Gutachten wird gesprochen, wenn sie im Rahmen der gerichtlichen Verwaltungskontrolle in die

Sozialgerichtsbarkeit einfließen. Beides erfordert eine hohe medizinisch-wissenschaftliche Qualität.

Der Medizinische Dienst hat langjährige Erfahrung in der Erstellung von Gutachten zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden. Aufträge umfassen dabei ein sehr breites Spektrum von Fragestellungen, die nicht nur Bewertungen des (therapeutischen) Nutzens im engeren Sinne betreffen, sondern viele weitere Facetten einer sozialmedizinischen Begutachtung. Diese Fragestellungen werden mit einer hohen medizinisch-wissenschaftlichen Qualität bearbeitet. Als Gutachterdienst gesetzlicher Kranken- und Pflegekassen verfügt der Medizinische Dienst aber im Unterschied zu akademischen Einrichtungen zusätzlich über detaillierte Einblicke in die Versorgungsrealität. Er ist daher in der Lage, das Ergebnis einer eigenen sorgfältigen und umfassenden medizinischen Bewertung durch versorgungsnahe Analysen, Abwägungen und Empfehlungen so zu ergänzen, dass aus dem Ergebnis einer Begutachtung konkret umsetzbare Entscheidungsvorschläge für das deutsche Gesundheitssystem resultieren können.

Ziel dieser Ausführungen ist es, im Sinne einer Sicherung und, wo nötig, Verbesserung der erreichten Qualität Erfahrungen und Vorgehensweisen zusammenzutragen und Bewährtes als strukturierte Empfehlungen zu formulieren. Struktur und Inhalte orientieren sich an der Fragestellung der gesetzlichen Kranken- und Pflegeversicherung. International werden solche Stellungnahmen zur Vorbereitung von Entscheidungen im Gesundheitssystem als Health Technology Assessment (HTA) bezeichnet.

Die vorliegenden Empfehlungen beschreiben Inhalte und Vorgehen bei der Begutachtung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsverfahren durch die Medizinischen Dienste der Krankenversicherung (MDK) bzw. den Medizinischen Dienst der Spitzenverbände (MDS). Für diese sachbezogene Begutachtung wurden Produkte definiert, die sich hinsichtlich der Dringlichkeit, des Ressourcenverbrauches und der Bearbeitungstiefe unterscheiden (siehe Anhang). Die vorliegenden Empfehlungen beziehen sich primär auf die sogenannten G-3 Gutachten, sollten jedoch auch bei der Erstellung von G-1 und G-2 Stellungnahmen als Orientierung herangezogen werden, da sie sich im wesentlichen nur durch die inhaltliche Bearbeitungstiefe unterscheiden.

Die Empfehlungen formulieren vorrangig inhaltliche Elemente des Gutachtens. Wo notwendig und sinnvoll, werden Hinweise zum Vorgehen gegeben, es wird jedoch weder als sinnvoll noch als möglich erachtet, hier detaillierte Vorgaben zu machen. Zentrale Forderung

ist ein *transparentes* Vorgehen. Daher werden unterschiedliche Wege nicht als vorrangiges Problem angesehen.

Die Empfehlungen sind als Arbeits- und Orientierungshilfe für die mit solchen Begutachtungen beauftragten Personen oder Gruppen zu verstehen. Sie wurden mit dem Ziel eines möglichst einheitlichen, hohen Qualitätsstandards der Begutachtung erarbeitet. Sie sollen sicherstellen, dass in solchen Begutachtungen keine relevanten Aspekte übersehen werden und das Vorgehen festgelegten Qualitätsanforderungen entspricht.

Zusätzlich zur hohen inhaltlichen Qualität der Begutachtung sollen auch Kunden- und Zielorientierung sowie Effizienz der Bearbeitung sichergestellt werden. Diese Dimensionen schlagen sich in folgenden Punkten nieder:

- Es wird eine sprachlich und inhaltlich einfache Zusammenfassung erstellt, die auch für medizinische Laien verständlich ist (siehe 1.1).
- Durch eine Voreklärung des Auftrags (siehe 3.) wird eine ausreichende Spezifizierung der Fragestellung erreicht.
- Der Gutachtenauftrag wird strikt entsprechend der mit dem Auftraggeber abgestimmten Fragestellung erarbeitet. Form und Inhalt von Gutachten sind streng daraufhin zu überprüfen, ob sie für die Beantwortung der gestellten Fragestellung relevant sind. Passagen z.B. zur Darlegung existierender Studiendesigns oder sozialgesetzlicher Grundlagen haben sich auf den Begutachtungsanlass zu beschränken.

Zum Verständnis der nachfolgenden Ausführungen mögen folgende Erläuterungen beitragen:

- Bei der Bearbeitung und der gutachtlichen Darstellung wird das Ziel höchstmöglicher Transparenz verfolgt. Sachbezogene Gutachten sind so zu verfassen, dass sie, ggf. teilweise, öffentlich gemacht werden können. Dies gilt jedenfalls für die gesamte Darstellung des Sachverhaltes, nicht unbedingt für die sozialmedizinischen Empfehlungen an den Auftraggeber.
- Je nach Themenstellung werden Teile der hier vorgelegten Inhalte nicht immer bearbeitet werden müssen. Soweit vorhersehbar, ist kenntlich gemacht, welche Abschnitte *[optional]* sind bzw. zu welchen Punkten **obligat** (ggf. im Sinne einer Fehlanzeige) Stellung genommen werden muss.
- Die Abschnitte 4. bis 8. umfassen die nüchterne Darstellung von Sachverhalten. Autoren sollen sich hier weitgehend Wertungen enthalten.

- Für die Struktur einer medizinischen Verfahrensbewertung ist es unerheblich, welche spezifischen Inhalte (Medikamente, Operation, Psychotherapie, usw.) mit welchen rechtlichen Einordnungen (z. B. Zulassungsstatus) oder anderen Aspekten (Einzelinterventionen oder komplexe Leistungen, indikationsspezifische Bewertung mit gleichzeitiger Begutachtung verschiedener Maßnahmen) behandelt werden. Im Folgenden werden daher die Begriffe Maßnahme, Methode, Verfahren, Arzneimittel, Produkt u.ä. gleichsinnig für die Beschreibung verwendet.
- Fragestellungen von sachbezogenen Gutachten werden ein breites Spektrum von Themen und Verfahren umfassen. Die vorgelegten Beispiele können daher nur einen sehr begrenzten Eindruck von Inhalten vermitteln. Sie sind auftragsabhängig stark zu variieren. Die präsentierten Texte sind nicht als standardmäßig zu verwendende Textbausteine gedacht.

1 Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung für den raschen Überblick

obligat

Hintergrund / Motivation

Die Ergebnisse des Auftrags sollten in einer Form zusammengefasst werden, die es auch medizinischen Laien erlaubt, das Vorgehen und die wesentlichen Ergebnisse schnell zu erfassen.

Umsetzung

An den Anfang eines Gutachtens wird eine sprachlich vereinfachte Zusammenfassung gesetzt, die für medizinische Laien verständlich ist, und soweit möglich, auf medizinische Fachbegriffe und Abkürzungen verzichtet.

Beispiel

Fragestellung: Im Auftrag des Bundesverbandes der Innungskrankenkassen sollte die Frage beantwortet werden, ob eine ambulante Behandlung mit Magnetfeldern für die Patienten von Nutzen ist, indem sie die Zeit bis zur Abheilung eines komplizierten Knochenbruchs verkürzt. Für diese Behandlung werden von mehreren Herstellern Geräte angeboten, die nach verschiedenen physikalischen Prinzipien arbeiten. Solche Verfahren sind bisher vom Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen nicht behandelt worden.

Vorgehen: Für die Bewertung des Nutzens der Behandlung wurden Studien herangezogen, die eine Magnetfeldtherapie mit einer üblichen Knochenbruchbehandlung verglichen. Besonderer Wert wurde dabei auf eine zufällige Zuteilung der Patienten zu den beiden Behandlungsgruppen gelegt (Randomisierung). Es erfolgte eine umfassende Recherche in elektronischen Datenbanken. Zusätzlich wurden Herstellerfirmen angeschrieben und um Material gebeten. Es wurden nur Studien berücksichtigt, die den Effekt der Therapie bei Patienten untersucht haben. Tierexperimentelle Studien wurden nicht berücksichtigt.

Ergebnisse: Es wurden 5 randomisierte Studien identifiziert, von denen eine aus sprachlichen Gründen (russisch) nicht berücksichtigt werden konnte. Außerdem wurden 10 Berichte über Einzelfälle gefunden. Von den Herstellern wurde eine umfangreiche Auswertung eines Produktregisters vorgelegt. Die inhaltliche Bewertung stützt sich vorrangig auf die 4 randomisierten Studien. Die Ergebnisse dieser 4 Studien wurden in einer gemeinsamen Analyse (Metaanalyse) ergänzend ausgewertet.

Zwei der vier identifizierten Studien erfüllen nicht die für die Beantwortung der Frage notwendige Qualität. Die übrigen zwei Studien an 200 bzw. 400 Patienten lassen erkennen, dass sich die Zeit bis zur Abheilung eines Knochenbruches unter der Magnetfeldtherapie leicht verkürzt und zwar um im Mittel 3 Tage. Wesentliche Nebenwirkungen werden durch die Therapie nicht hervorgerufen.

Fazit: Die identifizierten Studien zeigen, dass die Magnetfeldtherapie in der Lage ist, die Zeit bis zum Abheilen einer Fraktur um einige Tage zu verkürzen. Dieser Effekt reicht jedoch, auch bei einer sehr risikoarmen Behandlung, nicht aus, um zu einer positiven Bewertung des Nutzens zu kommen. Dabei sind auch die hohen Kosten zu berücksichtigen sowie der Umstand, dass die Sorgfalt, mit der die Patienten die Therapie zu Hause durchführen, nicht kontrolliert werden kann.

Besondere Hinweise

Je nach Fragestellung, die z. B. auch ökonomische Aspekte umfassen kann, werden die Ausführungen zu den Ergebnissen sehr unterschiedlich ausfallen.

Für die Formulierung dieser Zusammenfassung kann auch die Hinzuziehung von Fachleuten mit publizistischer Erfahrung sinnvoll sein.

1.2 Fachlich detaillierte Zusammenfassung

obligat

Hintergrund/Motivation

Es sollte einem fachkundigen Leser ermöglicht werden, sich schnell einen Überblick über Methoden und Ergebnisse des Gutachtens zu verschaffen. Eine starke, einheitliche Strukturierung erleichtert dabei die Orientierung.

Umsetzung

Es wird eine strukturierte Zusammenfassung in Deutsch und optional in Englisch erstellt. Die Zusammenfassung enthält alle wesentlichen Informationen in kurzer aber aussagekräftiger Form, so dass eine Bewertung des Gutachtens bezüglich Vorgehen und Ergebnissen möglich ist.

Beispiel

Das folgende Beispiel ist umfangreich. Häufig werden knappere Zusammenfassungen möglich sein.

Titel	Donepezil, Rivastigmin und Galantamin in der Therapie der Demenz vom Alzheimer-Typ
Erstellt durch	Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V., Fachbereich Evidenz-basierte Medizin
Indikation	Alzheimer-Krankheit
Maßnahme	Donepezil (Aricept®), Rivastigmin (Exelon®) oder Galantamin (Reminyl®)
Fragestellung	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit der Cholinesterasehemmer Donepezil (Aricept®), Rivastigmin (Exelon®) und Galantamin (Reminyl®) in der Therapie der Alzheimer-Demenz
Vorgehen	Systematische Bewertung der Evidenzlage auf der Basis von Sekundärliteratur (Reviews), bestehend aus folgenden Arbeitsschritten: Erstellung eines Kurz-Protokolls Durchführung einer systematischen Recherche Entscheidung über Ein- und Ausschluss der Reviews Datenextraktion und kritische Bewertung der Reviews Erstellung des Berichtes. Ergänzt durch: Untersuchung der Langzeiteffekte (Wirksamkeit / Sicherheit bei 1-jähriger oder längerer Einnahme) der 3 Cholinesterasehemmer anhand nicht-randomisierter Studien
Auswahlkriterien	Bei der systematischen Bewertung der Evidenzlage wurden Daten aus systematischen Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichten (kurz: Reviews) von <i>randomisierten</i> , klinischen Studien zum Vergleich von Donepezil, Rivastigmin bzw. Galantamin mit Placebo bei Alzheimer-Patienten berücksichtigt. Der Schweregrad der Demenz, das Dosierungsschema und die Dauer der Medikation waren kein Bestandteil der Einschlusskriterien.
Datenlage	Reviews: Es wurden 13 Reviews aufgefunden, die die definierten Einschlusskriterien erfüllen. Diese werden hier als Informationsgrundlage verwendet. 7 der Reviews beschäftigen sich unter anderem mit Rivastigmin, 7 mit Donepezil und 4 mit Galantamin. Studien: Durch diese 13 Reviews und weitere Recherchen wurden insgesamt zu Rivastigmin: 7 randomisierte Studien mit 3370 Patienten, zu Donepezil: 12 randomisierte Studien mit 3610 Patienten, zu Galantamin: 8 randomisierte Studien mit 3799 Patienten identifiziert. Mit Ausnahme einer Donepezil-Studie schließen alle Studien Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz ein. Die Behandlungsdauer beträgt in den meisten Studien ½ Jahr, in 2 Studien wurde länger beobachtet (bis zu 1 Jahr) und in 11 Studien lag die Behandlungsdauer unter ½ Jahr. Datenverfügbarkeit: Unter den 13 Reviews findet sich zu jedem der 3 Medikamente ein Cochrane-Review. Auf diesen 3 Cochrane-Reviews basieren die hier dargestellten Ergebnisse größtenteils. In den Cochrane-Review zu Rivastigmin wurden alle 7 Studien eingeschlossen, in den Cochrane-Review zu Donepezil wurden 8 der 12 Studien mit insgesamt 2664 Patienten (74% aller Patienten) eingeschlossen und in den Cochrane-Review zu Galantamin wurden 7 der 8 Studien mit insgesamt 3460 Patienten (85% aller Patienten) eingeschlossen. Zu 3 der 4 im Cochrane-Review unberücksichtigten Donepezil-Studien liegen Studienpublikationen vor. Die Ergebnisse dieser Studien wurden extrahiert und in die Auswertungen des Cochrane-Reviews integriert. Somit werden hier 11 der 12 Donepezil-Studien mit insgesamt 3571 Patienten (99% aller Patienten) berücksichtigt.

Ergebnisse	<p>Wirksamkeit: Alle 3 Wirkstoffe verbessern (in der empfohlenen Dosierung) im Vergleich zu Placebo die kognitive Leistungsfähigkeit, den klinischen Gesamteindruck und die Alltagsaktivitäten der Patienten. Galantamin wirkt sich auch günstiger als Placebo auf die Verhaltensauffälligkeiten der Patienten aus; für die anderen beiden Produkte liegen hierzu keine Daten vor. Donepezil (empfohlene Höchstdosis) scheint hinsichtlich der Lebensqualität tendenziell Placebo – im Unterschied zu den anderen Wirkungsparametern – unterlegen zu sein; für eine abschließende Klärung werden weitere Daten benötigt. Für die anderen beiden Produkte liegen keine Lebensqualitäts-Daten vor.</p> <p>Sicherheit/Verträglichkeit: Jedes der 3 Antidementiva führt (in der empfohlenen Dosierung) deutlich häufiger zu Nebenwirkungen als Placebo, wobei es sich um die typischen, überwiegend gastrointestinalen Nebenwirkungen von Cholinesterasehemmern handelt.</p> <p>Langzeiteffekte: Die beschriebenen Wirksamkeits- und Sicherheits-Ergebnisse gelten nur für Behandlungsdauern von maximal ½ Jahr (Rivastigmin, Galantamin) bzw. 1 Jahr (Donepezil), da in den randomisierten Studien längere Behandlungsdauern nicht untersucht wurden. Ergebnisse von (nicht-randomisierten) Studien ohne Kontrollgruppe geben erste Hinweise darauf, dass möglicherweise auch die längere Einnahme (maximal 1 Jahr für Rivastigmin und Galantamin, maximal 3 Jahre für Donepezil) die kognitive Leistungsfähigkeit, bei Galantamin auch die Alltagsaktivitäten, im Vergleich zu Placebo verbessert. Zu Nebenwirkungen liegen nur wenige Informationen vor; diese geben keinen Hinweis auf schwerwiegenden Nebenwirkungen. Ein abschließender Nachweis der Langzeit-Wirksamkeit und –Sicherheit ist nur durch randomisierte Studien möglich.</p> <p>Klinische Relevanz: Bei allen Wirkungsparametern (Kognition, Alltagsaktivitäten, Gesamtzustand) ist die Überlegenheit der Cholinesterasehemmer über Placebo trotz statistischer Signifikanz eher gering. Sie werden jedoch als klinisch relevant angesehen. Die Beurteilung wird dadurch zusätzlich behindert, dass Daten zu Zielgrößen, die klinisch relevante Verbesserungen unmittelbar abbilden würden (Angehörigen-Belastung, Zeit bis zur Aufnahme in eine Pflegeeinrichtung), bislang fehlen.</p>
Fazit	<p>Die Wirksamkeit von Donepezil, Rivastigmin bzw. Galantamin ist durch zahlreiche qualitativ hochwertige, randomisierte, placebokontrollierte Studien bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz recht gut belegt – allerdings nur für die Einnahme über maximal ½ bzw. 1 Jahr. Alle 3 Antidementiva weisen deutlich häufiger Nebenwirkungen auf als Placebo, welche jedoch überwiegend als nicht sehr schwerwiegend zu bewerten sind.</p> <p>Die Überlegenheit der 3 Medikamente über Placebo ist von eher geringem Ausmaß, werden aber als klinisch relevant beurteilt.</p> <p>Wünschenswert sind Studien, die relevantere Zielgrößen, wie z.B. die Angehörigen-Belastung, den Zeitaufwand für die Betreuung oder die Zeit bis zur Aufnahme in eine Pflegeeinrichtung untersuchen. Solche Studien wurden offenbar bereits durchgeführt, Ergebnisse zu diesen Zielgrößen wurden jedoch noch nicht publiziert. Ebenfalls wünschenswert sind randomisierte Studien mit längerer Behandlungsdauer, Studien, die untersuchen, welche Behandlungsdauer sinnvoll ist, Studien, die die Kombination der Cholinesterasehemmer mit anderen, insbesondere nicht-medikamentösen Maßnahmen untersuchen.</p>
sozialmed. Empfehlung	«entfällt hier»
Datum des Berichtes	30.11.2001

Besondere Hinweise

Die Texte sollen grundsätzlich für eine Veröffentlichung geeignet sein (z. B. auch Internetseiten) mit Ausnahme der sozialmedizinischen Empfehlungen an den Auftraggeber. Es ist darauf zu achten, dass deutsche und englische Fassung sinngleich sind. Das Datum des Berichts sollte auch an anderen Stellen (z.B. Titelblatt, Fußnoten) genannt werden.

2 Verzeichnisse

2.1 Inhaltsverzeichnis

obligat

Hintergrund / Motivation

Ein aussagefähiges Inhaltsverzeichnis dient der leichten Orientierung im Haupttext.

Umsetzung

Ein Inhaltsverzeichnis wird erstellt. Es kann sich an den Unterpunkten dieser Vorlage orientieren und sollte weder zu grob noch zu fein ausfallen.

Beispiel

s. das Inhaltsverzeichnis dieses Berichts

Besondere Hinweise

Bei der Erstellung des Inhaltsverzeichnisses sind entsprechende Software-Routinen der Textverarbeitungsprogramme hilfreich.

2.2 Abkürzungsverzeichnis

obligat

Hintergrund / Motivation

Zur besseren Lesbarkeit ist es allgemein üblich, Maßeinheiten oder häufig wiederkehrende zusammengesetzte Begriffe als Abkürzungen zu verwenden. Um Missverständnisse zu vermeiden ist es sinnvoll, die verwendeten Abkürzungen mit Erklärungen zusammenzufassen.

Umsetzung

Es wird ein Abkürzungsverzeichnis erstellt, das alle im Gutachten verwendeten nicht-trivialen Abkürzungen enthält.

Beispiel

ACVB	aorto-coronarer Venenbypass
SENS	Sensitivität

nicht:

usw.	und so weiter
mm	Millimeter

Besondere Hinweise

Es ist sinnvoll, sich bei Abkürzungen möglichst an (international) gebräuchlichen Begriffen zu orientieren.

2.3 Abbildungs-/Tabellenverzeichnis

[optional]

Hintergrund / Motivation

Es kann sinnvoll sein, Abbildungen und Tabellen, die in einem Gutachten enthalten sind, zentral zu sammeln, um einen leichteren Zugriff zu ermöglichen.

Umsetzung

Das Gutachten kann ein Abbildungs- und / oder Tabellenverzeichnis enthalten, die fortlaufend nummeriert und mit Seitenzahlen versehen sind.

Beispiel

entfällt

keine

3 Fragestellung / Auftrag

obligat

Hintergrund / Motivation

Der Leser soll erfahren, welche Fragestellung mit dem folgenden Gutachten beantwortet werden soll. Informationen sollen ihn in die Lage versetzen, die Relevanz des Auftrags sowie die Angemessenheit von Bearbeitung und Ergebnissen zu beurteilen.

Umsetzung

Es wird – auch für einen medizinischen Laien verständlich – die zu bearbeitende Fragestellung exakt wiedergegeben. Der Auftraggeber wird benannt. Soweit bekannt, werden Anlass und Kontext des Auftrags umrissen.

Beispiel

Die DAK hatte die Arbeitsgruppe M5 am 01. Juni 2001 beauftragt, ein Grundsatzgutachten über die inhalative Therapie des Nierenzellkarzinoms mit Interleukin für eine abschließende leistungsrechtliche Beurteilung durch die DAK zu erstellen, da sie vermehrt mit Anträgen auf Kostenübernahme für das Präparat xxx® konfrontiert sei. Die medizinischen Dienste waren in der Vergangenheit mit zahlreichen Einzelfall-Begutachtungsaufträgen mit hohem Bearbeitungsaufwand zu diesem Thema konfrontiert. Die Arbeitsgruppe M5 hatte deshalb bereits am 01. Juni 1998 eine Stellungnahme dazu abgegeben. Mittlerweile neu vorgestellte Studien, eine aktuelle Übersichtsarbeit im Deutschen Ärzteblatt mit maßgeblichen Aussagen zum therapeutischen Standard der Therapie des Nierenzellkarzinoms, die Einführung des Orphan-Drug-Status in der EU und eine modifizierte BSG-Rechtsprechung zu Arzneimitteln erfordern eine Modifizierung der MDK-Stellungnahme.

Besondere Hinweise

Es ist sinnvoll, die endgültige Fragestellung des Auftrags möglichst wörtlich zu zitieren. Sollte der ursprüngliche Auftrag nach Rücksprache mit dem Auftraggeber modifiziert worden sein, kann es sinnvoll sein, die erfolgten Absprachen zu beschreiben. Der Abschnitt soll möglichst knapp und prägnant gehalten werden.

4 Beschreibung des medizinischen Hintergrundes

obligat

Hintergrund / Motivation

Dieses Kapitel soll den Leser in die Lage versetzen, das zu begutachtende Verfahren in einen Gesamtzusammenhang einordnen zu können. Hierzu gehört ein kurzer Abriss der Bedeutung, die das medizinische Problem und seine Folgen haben, für deren Diagnostik oder Therapie das zu begutachtende Verfahren vorgeschlagen wird. Ebenso sollte an dieser Stelle ein knapper Überblick darüber gegeben werden, welches Ziel ein Verfahren bei der zu begutachtenden Indikation verfolgen könnte, welche Verfahren in der gesetzlichen Krankenversicherung zur Verfügung stehen und wie die Versorgungssituation der Versicherten in diesem Indikationsbereich einzuschätzen ist. Dabei geht es ausdrücklich um

einen Überblick im Zusammenhang mit der zu bearbeitenden Fragestellung und nicht um eine umfassende wissenschaftliche Ausarbeitung.

Umsetzung

Es wird umrissen, welche Bedeutung das medizinische Problem und dessen Folgen allgemein und für individuelle Patienten haben (z.B. bzgl. Morbidität, Behandlungsbedürftigkeit, Pflegebedürftigkeit oder Behinderung). Angaben zur Häufigkeit des medizinischen Problems sind notwendig (z.B. Inzidenz, Prävalenz). Weitere Angaben zur Epidemiologie können problembezogen gemacht werden.

Es wird kurz das übliche Prozedere (z.B. Diagnostik, Verlaufskontrolle) beschrieben.

Dargestellt wird, welche Zielsetzung (z.B. „Krankheit zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern“, § 27 SGB V) Interventionen bei der genannten Indikation haben können oder haben sollten. Die Zielsetzung wird konkretisiert durch z.B. Verlängerung der Überlebenszeit, Rezidivprophylaxe, Ausgleich einer Behinderung, Verbesserung der Activities of daily living (ADL) oder Quality Adjusted Life Years (QALY) etc. Es wird darauf hingewiesen, für welche Zielsetzungen Verfahren etabliert sind und wo Lücken bestehen.

Die Darlegung der bereits im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung zur Verfügung stehenden etablierten Verfahren behandelt – soweit möglich – die verfügbare medizinische Versorgung für die Versicherten der GKV, Stärken und Defizite solcher Verfahren (z. B. Mängel in der Aussagekraft) in orientierender Form.

Möglichst ist auch darzustellen, inwieweit das medizinische Problem über die medizinische Fachbene hinaus diskutiert wird. Hier kommen z.B. Anfragen im Bundestag oder in den Landtagen in Frage, die Diskussion in Selbsthilfegruppen oder auch ein Hinweis auf eine breitere Resonanz in den Medien.

Beispiel

Seit Anfang der 60er Jahre werden Silikonimplantate im Bereich der Brust verwandt. Alle Implantate werden von einer Silikonelastomerhülle ummantelt. Diese kann einfach oder auch doppelumig beschaffen sein. Die Oberfläche der Hüllen ist glatt oder texturiert. 90 % der Implantate sind mit Silikongel, der Rest mit Kochsalz, Ölen oder Hydrogelen gefüllt.

Seit 1962 sollen zwischen 1 und 1,2 Mio. Silikon-Brustimplantate in den USA und Kanada eingesetzt worden sein. Nach den Ausführungen des BMG gibt der zuständige Industrieverband an, dass 15.000 Silikonelastomerhüllen jährlich in Deutschland verwandt werden. Nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Plastische Chirurgie werden jährlich bei uns 13.000 Brustimplantate implantiert, im Vergleich dazu etwa 10.000 Intraokularlinsen pro Jahr.

Während in den USA davon ausgegangen wird, dass 80 % der Brustimplantate aus kosmetischer Indikation und lediglich 20 % zur Rekonstruktion der weiblichen Brust nach Mammakarzinomentfernung oder kongenitalen Defekten durchgeführt werden und 65 % der Patientinnen unter 35 Jahre alt sind, wird für Deutschland davon ausgegangen, dass lediglich 15 % der Implantate aus rein kosmetischer Indikation und entsprechend 85 % aus medizinischen Gründen implantiert werden.

Silikon galt über Jahre hinweg als gesundheitlich weitgehend unbedenklich und im Körper inert. Heute wird die Injektion von freiem Silikon vom hiesigen Gesundheitsministerium als Kunstfehler betrachtet.¹ Zunehmend wurde von einzelnen Patientinnen mit Silikon-Brustimplantaten in der Literatur berichtet, die Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, wie primär chronische Polyarthritis (echtes Rheuma), Sklerodermie, Lupus erythematoses, oder aber auch sehr unspezifische Krankheitssymptome aufwiesen. Aufgrund dieser kausalistischen Beobachtungen, die mittlerweile bis zu 1.000 Fälle annehmen sollen, wurde dann von manchen Autoren eine Korrelation zwischen Silikonimplantaten und dem Auslösen von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises gesehen.

Von 1993 bis 1995 sind dem zuständigen Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 34 Risikomeldungen zu Silikon-Brustimplantaten übermittelt worden. Nach Inkrafttreten des Medizinproduktegesetzes 1998 sollen weitere 56 Berichte eingegangen sein. Zwischen dem 01. Januar 1985 und dem 17. Dezember 1996 erreichten die US-amerikanische Behörde 103.343 Berichte über Nebenwirkungen, davon betrafen 23.454 kochsalzgefüllte Implantate.

In den USA klagten eine Vielzahl von Frauen auf Schadensersatz gegen die Hersteller von Implantaten. Vor einem Bezirksgericht in Birmingham/Alabama wurde im September 1993 ein Vergleich geschlossen, in dem die Industrie sich bereit erklärte, den Betroffenen 4,2 Mrd. US-Dollar zur Verfügung zu stellen.

Zuvor hatte die FDA im April 1992 die Herstellung und den Gebrauch von Silikon-Brustimplantaten eingeschränkt. Alle Patientinnen sollen bezüglich der gesundheitlichen Nutzen und Risiken aufgeklärt werden. Außerdem sollten im Rahmen von Studien die Patientinnen fünf Jahre nachverfolgt werden. Diese wurden 1992 initiiert und hatten bis 1997 bereits über 14.000 Patientinnen aufgenommen. In einer dritten Phase waren die sogenannten COR-Studien vorgesehen, um die Sicherheit der Implantate, Rupturraten, Behinderungen der Mammographie und ähnliches zu untersuchen.

Auch in Deutschland wurde die Bundesregierung 1998 von einer Abgeordneten zur Problematik der Anwendung von Silikon in der Medizin befragt.

¹Probleme der medizinischen Verwendung von Silikon: Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Marion Caspers-Merk... Drucksache 13/10407 vom 14.04.1998.

Besondere Hinweise

Besonders dieses Kapitel soll sich knapp auf die relevanten Eckpunkte beschränken, die für eine Bearbeitung der Fragestellung und eine Einordnung der Antwort nötig sind. Es ist als Einstieg zu konzipieren. Informationen von Anwender/Anbieter sollten einbezogen werden. Bewertungen sollten der Diskussion vorbehalten bleiben.

Wenn relevante Daten (z.B. zur Epidemiologie und zum Spontanverlauf) einer Erkrankung nicht ermittelbar sind, ist es sinnvoll, ausdrücklich auf das Fehlen solcher Daten hinzuweisen.

5 Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens

Hintergrund/Motivation

In diesem Abschnitt soll das zu begutachtende Verfahren näher beschrieben werden. Die Darstellung soll alle für das Verständnis wichtigen Punkte enthalten. Sie soll knapp ausfallen und sich Wertungen möglichst enthalten.

Zu bearbeitende Themenbereiche sind:

- Pathophysiologische / technische Grundlagen (5.1)
- Verbreitung und Anerkennung des Verfahrens (5.2)
- Anforderungen an die Durchführung des Verfahrens (5.3)
- Bisherige Erfahrungen im MDK (5.4)
- Rechtliche Aspekte (5.5).

5.1 Pathophysiologische / technische Grundlagen

obligat

Hintergrund/Motivation

Der Leser des Gutachtens soll verstehen, um was für ein Verfahren es sich handelt. Die Wirkmechanismen des Verfahrens sollten skizziert werden, jedoch keine "Lehrbücher" hierüber verfasst werden.

Umsetzung

Es werden medizinisch-technische und gegebenenfalls pathophysiologische Aspekte, auf denen ein Verfahren beruht, dargelegt. Bei Arzneimitteln können auch Aspekte der Pharmakologie angesprochen werden.

Beispiel

Der humanisierte monoklonale Antikörper richtet sich mit hoher Spezifität gegen den XY-Rezeptor, wobei der genaue Wirkmechanismus auf die Zelle noch nicht vollständig erforscht ist. Es werden sowohl zytotoxische (zellvernichtende) als zytostatische (das Zellwachstum hemmende) Effekte diskutiert.

Das Ausmaß der Expression des Rezeptors ist mit dem Verlauf der Erkrankung assoziiert.

Besondere Hinweise

Dieses Kapitel soll lediglich einen Kurzeinstieg darstellen und keinen Ersatz für ein pathophysiologisches Lehrbuch und keine Auflistungen sämtlicher Details anbieten. Die Länge dieses Absatzes sollte dahingehend überprüft werden, ob die Aussagen für das Verständnis des Verfahrens und die Beantwortung der im Gutachten zugrunde liegenden Anfragen notwendig ist. Angaben, die darüber hinausgehen, sollten nicht aufgenommen werden.

5.2 Verbreitung und Anerkennung

[optional]

Hintergrund/Motivation

Es soll dem Leser ermöglicht werden, die Relevanz der zu begutachtenden Fragestellung zu beurteilen, sowie sich zu informieren, was als der „allgemein anerkannte Stand“ der medizinischen Erkenntnisse anzusehen ist.

Umsetzung

Es wird zur Frage Stellung genommen, welche Verbreitung das zu begutachtende Verfahren, insbesondere in Deutschland, hat und welche Anerkennung es durch die Fachwelt erfährt.

Hier können u.a. KV-/KBV-Statistiken zu Leistungen, Krankenhausstatistiken, Umsätze von Firmen insbesondere in Deutschland, herangezogen werden.

Im Hinblick auf das grundlegende Kriterium im Sozialgesetzbuch „allgemein anerkannter Stand“ kann es von Interesse sein, Standardlehrbücher und Leitlinien zu recherchieren. Neben einer Recherche in bibliographischen Datenbanken ist es möglich, z.B. über die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) oder bei der Arzneimittelkommission der

Deutschen Ärzteschaft zu recherchieren. Auch internationale Leitlinien kann man über die ÄZQ finden.

Beispiel

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie (DGOT) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVÄO) zur bandscheibenbedingten Ischialgie finden sich unter ‚Konservativer Therapie‘ auch epidurale Injektionen und Infiltrationen. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft hat in der Therapieempfehlung ‚Arzneiverordnung in der Praxis‘, Sonderheft 6: Empfehlungen zur Therapie von Rückenschmerzen, 1. Aufl., Mai 1997, unter Pharmakotherapie auch zur lokalen Injektionsbehandlung Stellung genommen. Hier wird die gezielte Injektionsbehandlung des Epiduralraumes, von Nervenwurzeln, Wirbelgelenken beziehungsweise die Versorgung der Rami dorsales und der Iliosakralgelenke aufgeführt. Allerdings findet in der US-amerikanischen Leitlinie zu LWS-Beschwerden im Erwachsenenalter für die ambulante Praxis dieses Verfahren keine Erwähnung.

Freundlicherweise wurde eine Auswertung von dem Landesverband XY zu der entsprechenden EBM-Ziffer beigefügt. Hierbei zeigte sich, dass 115 Ärzte während des IV. Quartals 1999 diese EBM-Ziffer 1713 Mal angesetzt haben.

Besondere Hinweise

Hoher Verbreitungsgrad, breite Anerkennung oder Aufnahme in Leitlinien sind nicht gleichzusetzen mit ausreichenden Wirksamkeitsbelegen. Das Gleiche gilt im Hinblick auf Lehrbücher. Dies wird auch reflektiert durch unterschiedliche Ausgestaltung von Leitlinien sowohl innerhalb von Deutschland als auch international. Leitlinien sollten daher kritisch auf ihre Evidenzbasierung geprüft werden. Angaben zur Verbreitung sind in vielen Fällen auf gesicherter Basis für Deutschland nicht zu erhalten. Nicht für jeden Bereich und damit für jede Fragestellung ist eine Beantwortung dieses Punktes notwendig, während sie für einige Fallgestaltungen von zentraler Bedeutung sein kann.

5.3 Personelle und strukturelle Anforderungen, Einsatzbereich

obligat

Hintergrund/Motivation

Hersteller, Leitlinien, Anwender oder andere legen manchmal Einsatzbereiche fest. Auch werden bei manchen Methoden spezifische Qualifikationen in fachärztlicher Hinsicht oder darüber hinaus zur Anwendung des Verfahrens gefordert.

Umsetzung

Es wird dargelegt, ob gegebenenfalls spezifische personelle und strukturelle Qualifikationsanforderungen an Erbringer einer Methode gestellt werden.

Außerdem ist darzulegen, in welchem Versorgungsbereich die Methode angewandt wird (stationäre Krankenhausbehandlung, ambulante Versorgung, stationäre oder ambulante Rehabilitation etc.).

Beispiel

Gemäß Fachinformation des Herstellers ... zu dem Arzneimittel ... ist das Medikament ausschließlich vorgesehen zur Anwendung unter stationärer Überwachung. Notfallmaßnahmen sollten bereitgestellt sein. Die Injektion sollte nur durch einen erfahrenen Onkologen und unter laufender Kontrolle des kolloidosmotischen Druckes stattfinden.

Besondere Hinweise

Entsprechende Hinweise werden bei der Durchsicht der Literatur ausgewertet und Hersteller-Manuale berücksichtigt. Es können darüber hinaus auch berufsrechtliche Regelungen existieren (z.B. entsprechende Hinweise in den Richtlinien der Bundesärztekammer).

5.4 Bisherige Erfahrungen im MDK

obligat

Hintergrund/Motivation

Der MDK besitzt in vielen Bereichen bereits umfangreiche Vorerfahrungen bezüglich Anwender, Argumentationsstrategie, Preisen etc. Häufig wurden Vorgutachten erstellt.

Umsetzung

Es wird auf bisherige Erfahrungen der MDK-Gemeinschaft im Zusammenhang mit dem zu begutachtenden Verfahren hingewiesen.

Um Gutachten, die in der MDK-Gemeinschaft bisher erstellt wurden, zu finden, werden die Informations- und Organisationsstrukturen des einzelnen Dienstes genutzt und darüber hinaus das gemeinsame Informationssystem der MDK-Gemeinschaft InfoMeD recherchiert.

Beispiel

Im Jahr 1990 hat bereits der MDK in Bayern hierzu ein Grundsatzgutachten erstellt. Durch die Einfügung des § 499 in das SGB V ist es zu einer wesentlichen Änderungen im Sozialrecht gekommen. Darüber hinaus hat sich durch die Einführung des Medizinproduktgesetzes eine Veränderung der rechtlichen Einordnung solcher Produkte ergeben. Die zuständige Arbeitsgruppe M 25 für den Bereich ... hat sich in den letzten beiden Jahren mehrfach über diese Methode ausgetauscht. Hierbei zeigte sich, dass außer in den Bereichen Hamburg und Westfalen-Lippe in allen anderen Diensten eine Vielzahl von einzelfallbezogenen Gutachten erstellt wurden. Die Anträge zur Kostenübernahme wurden überall auf dem gleichen Formblatt gestellt. Sowohl im Widerspruch als auch in den Sozialgerichtsfällen wurde in allen Diensten beobachtet, dass die Anwaltskanzlei S und P in Bielefeld mit der Vertretung beauftragt wurde.

Besondere Hinweise

Es empfiehlt sich die gezielte Nachfrage bei zuständigen Arbeitsgruppen etc. auf Bundesebene, da durch den Austausch in den betreffenden Gruppen häufig erkenntlich wird, inwieweit Einzelfallanfragen in den verschiedenen MDK zu spezifischen Anfragen bisher durchgeführt wurden, sodass zumindest in qualitativer Hinsicht hierzu eine Einschätzung vorgelegt werden kann.

Sollten spezielle Erfahrungen mit Herstellern oder Anwälten vorliegen, könnte dies im Gutachten niedergelegt werden.

Bereits früher in der MDK-Gemeinschaft erstellte Gutachten sollten Erwähnung finden. Sollte im Gutachten hiervon abgewichen werden, hat der Gutachter sich vor Abgabe seiner Stellungnahme mit dem Verfasser der bereits vorliegenden Gutachten ins Benehmen zu setzen (vergleiche Codex für die Gutachter der MDK-Gemeinschaft und des MDS, § 9).

5.5 Rechtliche Aspekte

obligat

Hintergrund/Motivation

Die Begutachtung in der gesetzlichen Kranken- / Pflegeversicherung betrifft auch sozialrechtliche und produktrechtliche Aspekte des zu begutachtenden Verfahrens.

Umsetzung

Es wird dargestellt, von welchen rechtlichen Regelungen das zu begutachtende Verfahren betroffen ist. Soweit Rechtsprechung bereits bekannt ist beziehungsweise vorliegt, ist diese in Abhängigkeit von der Ebene der Entscheidung (Land, Bund) einzubeziehen.

Je nach Fragestellung ist eine Klärung hilfreich, ob es sich bei ambulanten Leistungen um eine vertragsärztliche Leistung (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) handelt.

Daneben sind die produktrechtlichen Einordnungen und Bestimmungen zu beachten, zum Beispiel, ob es sich um ein in Deutschland zugelassenes Arzneimittel oder ein Medizinprodukt oder ein Lebensmittel handelt. Wenn deutsche Zulassungen / Zertifizierungen nicht vorliegen, sollte der Zulassungsstatus im Ausland recherchiert werden. Auch die Aufnahmen in das Hilfsmittelverzeichnis sowie Entgeltregelungen im stationären Bereich könnten hier recherchiert und niedergelegt werden.

Beispiel

Bei Alips handelt es sich um ein Arzneimittel, dass individuell für jeden Patienten hergestellt wird und nicht um ein zulassungspflichtiges Fertigarzneimittel. Ausgangsmaterialien sind körpereigene Tumorzellen. Der Hersteller, die Firma Apolilei verfügt über eine Herstellungs- und Vertriebsgenehmigung nach dem Arzneimittelgesetz. Gemäß Begutachtungsanleitung UUB handelt es sich um ein sogenanntes Rezepturarzneimittel im Sinne der Rechtsprechung. Es ist daher als Methode vom Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen nach § 135 BUB-Richtlinie zu bewerten.

Das LSG Nordrhein-Westfalen hat am 20.11.2005 und am 23.07.2006 unter dem Aktenzeichen ... die Kostenübernahme abgelehnt, während das LSG in Bayern am 20.03.2005 eine Kostenübernahme als gerechtfertigt angesehen hat. Ein weiterer Fall ist beim Bundessozialgericht anhängig und gemäß Pressevorbericht auf den 13.03.2008 terminiert.

Besondere Hinweise

Die sozialrechtliche und bei Produkten auch die produktrechtliche Einordnung ist unverzichtbar. Neben der Benutzung von Datenbanken, zum Beispiel für Arzneimittel, ist es hilfreich, sich an den Hersteller zu wenden. Hierbei sollte darauf geachtet werden, dass entsprechende Unterlagen amtlichen Charakter haben, wie zum Beispiel Fachinformationen, Zulassungsbescheid, Kopie des Zertifizierungsbescheids etc. Soweit Begutachtungsanleitungen existieren, die explizit zu diesem Bereich Stellung nehmen, sind diese auch bei Grundsatzbegutachtungen zu diesem Punkt anzuwenden.

6 Beschreibung des Vorgehens

Hintergrund / Motivation

Das zentrale Anliegen dieser Empfehlung ist die Schaffung größtmöglicher Transparenz in der Begutachtung. Der Leser muss daher die einzelnen Arbeitsschritte, die bei der Erstellung des Gutachtens zur Methodenbewertung durchgeführt wurden, nachvollziehen können.

Eine kurze Planungsphase, in der ggf. ein Auftragsclearing vorgenommen und ein kurzes Protokoll erstellt wird, ist i.a. sinnvoll, da sie zu einer effizienten Erstellung des Gutachtens beiträgt. In dem kurzen Protokoll werden die Fragestellung, die Auswahlkriterien und die Eckpunkte des Vorgehens festgelegt. Im Kontext von systematischen Reviews wird die Erstellung eines Protokolls als Qualitätskriterium angesehen (Egger u. Smith, 2001). Soweit zutreffend, soll das Gutachten daher einen Hinweis auf das Kurzprotokoll enthalten.

Die weiteren Arbeitsschritte sind:

1. Recherche (6.1)
2. Auswahl der Studien anhand der Auswahlkriterien¹ (6.2)
3. Datenextraktion, Bewertung der Einzelstudien, (6.3.2)
4. Zusammenfassende Bewertung (6.3.3)

Die Arbeitsschritte 1-4 sind so darzustellen, dass der fachkundige Leser anhand dieser Beschreibung in der Lage ist, das Gutachten im Detail nachzuvollziehen. Hierdurch wird es ermöglicht, die methodische Qualität des Gutachtens zu beurteilen.

6.1 Recherche

Hintergrund / Motivation

Der Recherche kommt eine besondere Bedeutung zu, da sie die Datenbasis und damit die Informationsgrundlage für das Gutachten liefert. Werden wichtige Arbeiten übersehen, kann dies zu verzerrten Ergebnissen und damit zu unangemessenen Schlussfolgerungen führen. Die Recherche muss deshalb mit großer Sorgfalt durchgeführt und im Gutachten präzise beschrieben werden. Die Beschreibung sollte so transparent sein, dass der Leser die Recherche im Prinzip selbst reproduzieren kann. Dadurch wird die Beurteilung der Qualität der Recherche ermöglicht und die Transparenz des Gutachtens gewährleistet.

Umsetzung

Es wird die Recherche detailliert beschrieben, indem die Punkte 6.1.1 – 6.1.3 dargestellt werden.

¹ Im allgemeinen gehen nicht alle durch die Recherche gefundenen Quellen in die Gesamtbewertung ein. Die Kriterien, nach denen entschieden wird, ob eine Quelle in die Gesamtbewertung einfließt oder nicht, werden hier „Auswahlkriterien“ genannt.

Beispiel

siehe 6.1.1 – 6.1.3

Besondere Hinweise

keine

6.1.1 Vorgelegte Unterlagen

obligat

Hintergrund / Motivation

siehe 6.1

Umsetzung

Hier werden die Unterlagen beschrieben, die vom Auftraggeber zusammen mit dem schriftlichen Auftrag übersandt wurden.

Beispiel

Vom Auftraggeber wurden ein unpubliziertes Manuskript und das Buch „Herlein C. (Hrsg.), Kardiovaskuläre Strahlentherapie - Ein multidisziplinäres Lehrbuch, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2000“ zur Verfügung gestellt.

Besondere Hinweise

Falls bei Beginn der Gutachtenerstellung keine Unterlagen vorlagen, wird dies kurz erwähnt.

6.1.2 Systematische Recherche

obligat

Hintergrund / Motivation

siehe 6.1

Umsetzung

In diesem Abschnitt wird detailliert beschrieben, auf welche Weise die Recherche durchgeführt wurde.

Es werden genaue Angaben zu den durchsuchten Datenbanken gemacht. In der Regel wird die Datenbank Medline durchsucht. Ggf. müssen noch weitere Datenbanken durchsucht werden, z.B. Cochrane Library, HTA-Datenbanken, MDK-Wissensdatenbank InfoMeD, EMBASE, Current Contents (siehe Anhang). Es wird auch angegeben, über welchen Zugang (z.B. Internetadresse) in den Datenbanken recherchiert wurde.

Verwendete Suchstrategie und Recherchedatum werden in Textform und/oder tabellarischer Form beschrieben. Die Suchstrategie orientiert sich an den Auswahlkriterien (siehe 6.2.1), denn es ist das Ziel, alle Studien zu finden, die die Auswahlkriterien erfüllen.

Beispiel

Es erfolgte eine hierarchische Durchführung der Literaturrecherche, d.h. systematische Reviews lieferten im wesentlichen die Grundlage für die Literaturübersicht. Die Recherche wurde nur ergänzt hinsichtlich fehlender Zeiträume sowie nicht berücksichtigter inhaltlicher Aspekte.

Eine systematische Literaturrecherche wurde in den folgenden Datenbanken vorgenommen: MEDLINE, HTA, DARE, NHS EED, Cochrane Library, deutsche, amerikanische und schottische Leitlinien und Current Contents. Die Recherche in den Datenbanken wurde im August 2001 durchgeführt. Genauere Angaben zu den

Datenbanken, zu ihren Zugängen, der Anzahl der Treffer und den Suchstrategien finden sich in Abschnitt Auf eine mehrfache Anpassung der Suchstrategie wurde verzichtet. Es wurde keine Einschränkung bezüglich des Publikationsjahres und des Dokumententyps vorgenommen.

Besondere Hinweise

- Die computerbasierte Recherche kann durch eine Handsuche ergänzt werden. Dies wird dann im Gutachten niedergelegt.
- Häufig wird eine Suchstrategie entwickelt, indem zunächst eine orientierende Recherche durchgeführt wird und auf der Basis der dabei gesichteten Unterlagen die Suchbegriffe formuliert werden. Die orientierende Recherche kann entfallen, falls beispielsweise vom Auftraggeber Unterlagen zur Verfügung gestellt wurden.

Meist setzt sich die Suchstrategie zusammen aus

- (1) verschiedenen Suchbegriffen zum zu begutachtenden Verfahren und
- (2) verschiedenen Suchbegriffen zur Indikation.

Die Suchpfade (1) und (2) werden dabei mit „UND“ verknüpft. Gelegentlich ist es sinnvoll, die Suchstrategie weiter einzuschränken, z.B. hinsichtlich Studentyp, Publikationsjahr oder Publikationssprache. Nach der ersten Recherche kann eine mehrfache Anpassung der computerbasierten Literaturrecherche erfolgen. Hierbei wird ausgehend von den bereits gefundenen Publikationen die Suchstrategie modifiziert (meist erweitert).

- Die durch die Recherche gefundene Literatur kann durch ein EDV-gestütztes Literaturverwaltungssystem und sollte in einer Literaturablage archiviert werden, so dass sie jederzeit eingesehen werden kann.

Neben der Beschreibung der Recherche im Abschnitt „Recherche“ des Gutachtens empfiehlt sich eine tabellarische Darstellung der systematischen Recherche im Anhang.

Bei Bedarf kann auf die detaillierte Beschreibung der Recherche (als Text und/oder Tabelle) verzichtet werden, sofern die Recherche-Protokolle ausgedruckt und aufbewahrt werden und im Gutachten darauf hingewiesen wird, dass die Recherche-Protokolle beim Autor oder anderer benannter Stelle verfügbar sind.

6.1.3 Umfeld-Recherche

[optional]

Hintergrund / Motivation

siehe 6.1

Umsetzung

Es wird dargelegt, ob und in welcher Form weitere Quellen genutzt wurden (z.B. Internet, Kontaktaufnahme zu Firmen). Eine solche Umfeldrecherche wird nur durchgeführt, falls die Fragestellung im Auftrag sie erforderlich macht. Finden sich bei der Literaturrecherche beispielsweise Hinweise auf unveröffentlichte Publikationen, dann kann es sinnvoll sein, die entsprechende Herstellerfirma o.ä. anzuschreiben. Auch eine allgemeine Recherche im

Internet (z.B. mit Google, siehe Anhang) oder eine Recherche auf den Homepages der Leistungserbringer oder der Herstellerfirmen kann von Fall zu Fall nützlich sein.

Beispiel

Darüber hinaus wurde auf den Internetseiten des Deutschen Herzzentrums Berlin nach Hinweisen auf weitere Studien oder auf weitere relevante Publikationen recherchiert. Ferner wurde die Firma Cardiotechnica GmbH (Berlin), die das Berliner IMEG-System vertreibt, mit der Bitte angeschrieben, die Liste der aufgefundenen Publikationen gegebenenfalls zu ergänzen.

Besondere Hinweise

Ein potentieller „Publikationsbias“ (Studien mit positivem Ergebnis werden eher publiziert als Studien mit negativem Ergebnis) kann die Aussage eines Gutachtens verfälschen. Um diesem zu begegnen, sollte sorgfältig die gefundene Literatur durchsucht werden, ob dort nicht vollständig publizierte Studien erwähnt werden. Es kann auch hilfreich sein, elektronische Datenbanken, die auch Kurzberichte von Kongressen enthalten (zum Beispiel AIDSLINE, CANCERLIT) beziehungsweise speziell auf Webseiten von Kongressberichten zu recherchieren. Angesichts des Aufwandes wird man diese Recherche sinnvollerweise nicht in allen Fällen durchführen. Bei hoch aktuellen Fragestellungen und bei bestimmten Fachgebieten kann das Recherchieren nach unpublizierten Studien jedoch wichtig sein.

6.2 Auswahl der Studien anhand der Auswahlkriterien

Hintergrund / Motivation

Alle Arbeitsschritte, die bei der Erstellung des Gutachtens durchgeführt wurden, müssen transparent und nachvollziehbar dargestellt werden. Hierzu ist es auch erforderlich, zu beschreiben, welche Arbeitsschritte vor bzw. nach der Recherche durchlaufen wurden. Insbesondere sollte deutlich werden, dass die Recherche nur einen „Vorfilter“ bildet, an den sich ein systematischer Auswahlprozess anschließt.

6.2.1 Benennung von Auswahlkriterien

obligat

Hintergrund / Motivation

siehe 6.2

Umsetzung

Es werden die Kriterien beschrieben, nach denen entschieden wird, ob eine Quelle in die Bewertung einfließt oder nicht. Hierzu werden sogenannte „Auswahlkriterien“ formuliert. In die Gesamtbewertung gehen nur diejenigen Quellen ein, die die Auswahlkriterien erfüllen, alle anderen Quellen werden „ausgeschlossen“.

Auswahlkriterien können z.B. sein:

- Zu bewertende Maßnahme
- Indikation

- Publikationsart (z.B. nur Publikationen einzelner Studien oder nur Sekundärliteratur (systematische Reviews, HTA-Berichte))
- Studiendesign (Randomisierung, Verblindung)
- Kontrollgruppe
- Publikationssprache (z.B. Englisch, Deutsch)
- Publikationsjahr
- Zielkriterien
- Verfügbare Informationen.

Auswahlkriterien sind zu begründen.

Beispiel

Beispiel 1

Eine Studie wurde berücksichtigt, falls sie jede der folgenden Bedingungen hinsichtlich (1) Design, (2) Verfahren und (3) Indikation erfüllte:

Design: Randomisierte, kontrollierte klinischen Studien zum Vergleich von Donepezil (Aricept[®]) mit Placebo
Verfahren: Jede Form der Therapie mit dem Cholinesterasehemmer Donepezil (Aricept[®]), unabhängig vom Dosierungsschema oder der Dauer der Medikation.

Indikation: Berücksichtigt wurden Studien, in die Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ eingeschlossen wurden. Sowohl Studien, die Einschränkungen hinsichtlich des Schweregrades der Demenz vorsehen, als auch Studien, die keine solchen Einschränkungen vorsehen, wurden berücksichtigt.“

Beispiel 2

Eine Studie wurde berücksichtigt, falls sie jede der folgenden Bedingungen hinsichtlich (1) Design, (2) Verfahren, (3) Indikation, (4) verfügbarer Informationen erfüllte:

Design: Klinische Studien zur Evaluation der diagnostischen Güte eines IMEG-Systems in der Diagnostik von akuten Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation wurden berücksichtigt, und zwar sowohl Diagnosestudien der Phase 3 als auch Diagnosestudien der Phase 2 (siehe Abschnitt ... für eine Erläuterung der Phaseneinteilung). Ebenfalls wurden klinische Studien zur Bewertung des therapeutischen Nutzens eines IMEG-Systems (im Vergleich zum Standardvorgehen zur Überwachung von Abstoßungsreaktionen nach Herztransplantation) berücksichtigt; hierbei wurden sowohl randomisierte als auch nicht-randomisierte Studien berücksichtigt. Tierversuche, In-vitro-Experimente und reine Erfahrungsberichte (d.h. Beschreibungen von routinemäßig – nicht im Rahmen einer Studie – behandelten Patienten) wurden nicht berücksichtigt.

Verfahren: Jedes IMEG-System (siehe Seite ...)

Indikation: Studien mit Patienten, bei denen nach einer Herztransplantation eine Überwachung/Diagnostik potentieller Abstoßungsreaktionen durchgeführt wurde

Verfügbare Inform.: Eine Studie wurde berücksichtigt, sofern zu dieser Studie Informationen über die diagnostische Güte oder den therapeutischen Nutzen des IMEG-Systems aufgefunden wurden.

Besondere Hinweise

- Falls bei Beginn der Gutachtenerstellung ein kurzes Protokoll erstellt wurde, in dem die wichtigsten Eckpunkte der Methodik und insbesondere die Fragestellung und die Auswahlkriterien vorab festgelegt wurden, so wird dies kurz erwähnt. Die Erstellung eines kurzen Protokolls ist empfehlenswert, aber nicht obligat.
- Vielfach ist es hilfreich, vor der Formulierung der Auswahlkriterien eine orientierende Recherche durchzuführen, um sich einen ersten Überblick darüber zu verschaffen, welche Studiendesigns zur vorliegenden Fragestellung verwendet wurden. Dadurch wird es vermieden, Auswahlkriterien zu formulieren, die von keiner Studien erfüllt werden.
- Die Auswahlkriterien dienen dazu, aus den durch die Recherche aufgefundenen Quellen eine Auswahl zu treffen. Sie können sich auch auf die Suchstrategie bei der Recherche auswirken, dies muss aber nicht der Fall sein. Beispielsweise könnten Auswahlkriterien

nur randomisierte, doppelblinde Studien vorsehen, die Suchstrategie jedoch nicht auf solche Studien eingeschränkt, sondern weiter gefasst sein.

-

6.2.2 Vorgehensweise

obligat

Hintergrund / Motivation

siehe 6.2

Umsetzung

Es wird dargestellt, wie mit den durch die Recherche gelieferten Unterlagen (meist: bibliographische Angaben, Titel, Abstract) verfahren wurde. Hierbei sind folgende Aspekte zu erwägen:

- Auf der Basis der durch die Recherche gelieferten Unterlagen wird entschieden, welche Artikel die Auswahlkriterien sicher nicht erfüllen (siehe auch „Besondere Hinweise“). Diese Artikel werden ausgeschlossen, die restlichen Artikel werden als Volltexte beschafft.
- Jeder Volltext-Artikel wird gelesen und es wird anhand der Auswahlkriterien entschieden, ob er berücksichtigt wird oder nicht.
- Die Entscheidung darüber, ob die Auswahlkriterien erfüllt sind, kann durch eine Person erfolgen oder etwa durch 2 oder mehr Personen unabhängig voneinander mit anschließender Klärung diskrepanter Entscheidungen.
- Falls die nötigen Ressourcen vorhanden sind, können die Literaturverzeichnisse der Artikel (bzw. eines Teils der Artikel, z.B. diejenigen, die die Auswahlkriterien erfüllen) daraufhin geprüft werden, ob sie Hinweise auf weitere relevante Quellen enthalten. Werden solche Quellen identifiziert, werden die Artikel beschafft und es wird entschieden, ob sie die Auswahlkriterien erfüllen.
- Die ausgeschlossenen Studien werden zusammen mit dem Grund für ihren Ausschluss dokumentiert. Diese Dokumentation kann tabellarisch erfolgen (siehe 7.2).
- Die im Gutachten dargelegte Bewertung basiert i.R. ausschließlich auf den Studien, die die Auswahlkriterien erfüllen. Auf welche Weise diese Studien zur Gesamtbewertung führen, ist in 6.3 niedergelegt.

Beispiel

Die Literaturangaben und Abstracts der durch die Recherche identifizierten Literaturstellen wurden gelesen, und Arbeiten, die ganz offensichtlich die Auswahlkriterien (Abschnitt ...) nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die restlichen Artikel wurden beschafft, durchgearbeitet und es wurde entschieden, ob sie die obigen Auswahlkriterien erfüllen oder nicht. Diese Entscheidung, die kritische Bewertung und die Datenextraktion wurde aus Ressourcengründen von nur einer Person durchgeführt. Die Literaturverzeichnisse der ausgewählten Publikationen wurden auf weitere relevante Arbeiten hin überprüft. Die Arbeiten, die nach Durchsicht des Volltextes ausgeschlossen wurden, wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes in einer Tabelle (Abschnitt ...) dokumentiert.

Besondere Hinweise

- Ein Artikel wird nur dann auf der Basis der durch die Recherche gelieferten Unterlagen – also ohne Vorliegen des Volltextes – ausgeschlossen, wenn aus diesen Unterlagen klar hervorgeht, dass die Auswahlkriterien nicht erfüllt sind. Ist z.B. die Verblindung ein Auswahlkriterium, so kann ein Artikel nicht deshalb ausgeschlossen werden, weil im Abstract keine Verblindung erwähnt ist. Sollen hingegen z.B. nur klinische Studien ausgewählt werden und aus dem Abstract geht eindeutig hervor, dass es sich um einen Tierversuch handelt, so wird dieser Artikel ausgeschlossen.
- Die zeitnahe Beschaffung von Publikationen im Volltext ist über Dienstleister möglich, siehe Anhang „Internetzugänge“. Ferner sind die Artikel einiger Journals als Volltexte im Internet kostenlos abrufbar (Anhang „Internetzugänge“).
- Es kann hilfreich sein, die identifizierte Literatur in einem EDV-gestützten Literaturverwaltungssystem zu erfassen und zu organisieren.
- Bei Bedarf können ausgeschlossene Quellen für über die Hauptfragestellung hinausgehende Fragen, wie z.B. die Bewertung von Nebenwirkungen oder Kosten, herangezogen werden. Dies wird dann ggf. im Gutachten erwähnt.

6.3 Bearbeitung der ausgewählten Studien

Hintergrund / Motivation

Für den Leser muss erkennbar sein, auf welche Art und Weise die ausgewählten Arbeiten bis hin zur abschließenden Bewertung im Gutachten bearbeitet wurden. Dabei kommt der Bewertung der Qualität der einzelnen Studien besondere Bedeutung zu, denn es gibt aus empirischen Untersuchungen gute Anhaltspunkte dafür, dass die Berücksichtigung qualitativ schlechter Studien das Ergebnis eines systematischen Reviews verzerren kann.

Umsetzung

Hier wird beschrieben, wie nach der Entscheidung darüber, ob die Auswahlkriterien erfüllt sind, mit den ausgewählten Arbeiten weiter verfahren wurde. Dabei wird das Prozedere vom Bearbeiten der einzelnen ausgewählten Studie bis zur Gesamtbewertung der Studien dargestellt.

Beispiel

siehe 6.3.1, 6.3.2

Besondere Hinweise

siehe 6.3.1, 6.3.2

6.3.1 Datenextraktion, Bewertung der Einzelstudien

obligat

Hintergrund / Motivation

siehe 6.3

Umsetzung

Es wird beschrieben, welche

- (weiteren) Qualitätsmerkmale,
- weiteren Merkmale, die nicht unmittelbar mit der Qualität der Studie zu tun haben,
- Ergebnisse

aus den Studien extrahiert wurden.

In der nachfolgenden Liste sind beispielhaft Qualitätsmerkmale von Therapie- bzw. Diagnosestudien zusammengestellt, die hierbei berücksichtigt werden können (für Therapiestudien können auch die CONSORT-Kriterien (Moher et al. 2001) oder andere Quellen herangezogen werden).

Therapie:

- Kontrollgruppe
- Kontrollintervention (aktive Kontrolle (welche?) / unbehandelte Kontrolle / Placebo)
- Randomisierung
- Randomisationstechnik adäquat / Concealment²
- Verblindung
- Anzahl Patienten
- Protokoll erwähnt
- Hinweis auf Ethikkommission, Hinweis auf schriftliches Einverständnis der Patienten
- Fallzahlplanung erwähnt/beschrieben
- Intention-to-treat Auswertung
- Ausschlüsse nach Randomisation; Drop-out Rate
- Hauptzielgröße(n)
- Nebenwirkungen
- Auswertung adäquat
- Zielkriterien relevant
- ggf. wichtige Ein- und Ausschlusskriterien
- Beobachtungsdauer, Behandlungsdauer

Diagnose:

- Kann der zu begutachtende diagnostische Test überhaupt einen Nutzen bringen? (Gibt es eine wirksame Therapie?)
- Studientyp (Phase 2 Diagnosestudie (eine Gruppe von Personen mit Zielerkrankung und eine Gruppe von Personen ohne Zielerkrankung); Phase 3 Diagnosestudie (nur eine Gruppe von Personen; bei allen ist bei Studienbeginn unbekannt ist, ob die Zielerkrankung vorliegt))
- Referenztest (Goldstandard) adäquat
- Anwendung des zu begutachtenden Tests und des Referenztests bei allen Patienten
- wechselseitige Verblindung
- Klare Definition eines positiven/negativen Befundes beim zu begutachtenden Test (Schwellenwert)

² Unter Concealment wird die Geheimhaltung der Randomisation verstanden. Durch ein adäquates Concealment soll sichergestellt werden, dass beim Einschluss eines Patienten in die Studie unbekannt ist, welcher Gruppe er zugewiesen wird.

- Klare Definition eines positiven/negativen Befundes beim Referenztest
- Anzahl Patienten
- Protokoll erwähnt
- Hinweis auf Ethikkommission, Hinweis auf schriftliches Einverständnis der Patienten
- Fallzahlplanung erwähnt/beschrieben
- Auswertung adäquat
- Anzahl der Personen, bei denen der zu begutachtende Test bzw. der Referenztest keinen bzw. einen unklaren Befund lieferte
- ggf. wichtige Ein- und Ausschlusskriterien

Diese Auflistung dient nur als Anhaltspunkt. So wären beispielsweise Qualitätsmerkmale, die bereits beim Überprüfen der Auswahlkriterien abgefragt wurden, hier herauszunehmen.

Sofern etablierte

- Qualitätsskalen oder -scores (ein Überblick über Qualitätsskalen findet sich z.B. in Moher et al. (1995) oder in Jüni et al. (2001)),
- Qualitäts-Checklisten oder
- Evidenzhierarchien (z.B. die vom Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen und vom Ausschuss Krankenhaus verwendeten Evidenzhierarchien für Therapie- bzw. Diagnosestudien, s. Anhang).

verwendet wurden, wird dies im Gutachten erwähnt. Die Verwendung von selbst erstellten Qualitätsscores ist nicht zu empfehlen.

Ferner wird kurz beschrieben, welche weiteren Merkmale der Studien, die nicht unmittelbar mit ihrer Qualität zu tun haben, extrahiert wurden. Hier einige Anhaltspunkte:

- ggf. Details zum zu begutachtenden Verfahren (z.B. bei Arzneimitteln: Dosis und Anzahl täglicher Applikationen)
- Publikationsstatus (z.B.: als Volltext publiziert / nur als Abstract publiziert / unpubliziert)
- Autoren, Jahr der Publikation

Anschließend wird dargestellt, auf welche Weise die Ergebnisse der Einzelstudien extrahiert wurden. Es wird beschrieben, welche Zielgrößen dabei berücksichtigt wurden (ggf. mit Begründung). Hierbei kann auch die „Strategie“ zur Auswahl der Zielgrößen kurz skizziert werden. Beispielsweise kann dargelegt werden, ob alle in den Publikationen berichteten Zielgrößen berücksichtigt wurden, oder ob – dies ist meist sinnvoller – nach einer ersten groben Sichtung der in den Publikationen berichteten Parameter eine inhaltlich motivierte Auswahl erfolgte. Niedergelegt wird auch, welche der Zielgrößen als besonders relevant erachtet werden. Hierbei kann auch vermerkt werden, welches die Hauptzielgrößen in den einzelnen Studien waren.

Danach wird beschrieben, welche Informationen zu den einzelnen Zielgrößen aus den Publikationen extrahiert wurden. Bei dichotomen Zielgrößen (Ereignis eingetreten: ja/nein) wird meist für jede Gruppe die Anzahl der Patienten, bei denen das Ereignis beobachtet wurde, und die Anzahl aller Patienten in der Gruppe über den Erhebungsbogen extrahiert. Bei stetigen Zielgrößen werden meist für jede Gruppe der Mittelwert und die zugehörige

Standardabweichung extrahiert. Zusätzlich wird – zumindest sofern keine eigene meta-analytische Auswertung der Daten durchgeführt wird – der Effektschätzer für den Unterschied zwischen den Gruppen (z.B. Odds Ratio bei dichotomen Zielgrößen, Mittelwertsdifferenz bei stetigen Zielgrößen) mit dem zugehörigen Konfidenzintervall sowie ggf. der p-Wert für den Unterschied zwischen den Gruppen (nicht nur Angabe, ob signifikant oder nicht) extrahiert. Das ausschließliche Extrahieren von p-Werten ohne Extraktion weiterer Informationen ist nicht zielführend.

Wurde ein Extraktionsbogen verwendet, um die Qualitätsmerkmale, die weiteren Merkmale und/oder die Ergebnisse der Studien zu extrahieren, so wird dies erwähnt und ein Exemplar des Bogens als Anhang o.ä. ins Gutachten aufgenommen. Die Verwendung eines Extraktionsbogens kann hilfreich sein, um eine systematische, strukturierte Datenextraktion zu gewährleisten. Im Anhang finden sich Vorschläge für Extraktionsbögen für Diagnose- und Therapiestudien.

Es wird beschrieben, ob die Extraktion durch eine Person, durch 2 oder mehr Personen unabhängig voneinander mit anschließender Klärung der Diskrepanzen oder etwa durch eine Person mit anschließender Diskussion bzw. Prüfung durch eine zweite Person erfolgte.

Beispiel

Die Qualität der ausgewählten Studien wurde mithilfe der Jadad-Skala (siehe ...) bewertet. Die Bewertung erfolgte durch eine Person und wurde durch eine zweite Person überprüft. Dabei aufgetretene Diskrepanzen wurden durch eine Diskussion geklärt.

Zielgrößen:

Nachfolgend werden die Zielgrößen benannt, die im vorliegenden Evidenzbericht zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rivastigmin, Donepezil bzw. Galantamin herangezogen werden. Die Auswahl der Zielgrößen muss sich natürlich an den Parametern orientieren, die in den ausgewählten Reviews dargestellt werden. Es wurde angestrebt, drei Hauptzielgrößen für die Wirksamkeit festzulegen, und zwar für alle 3 Produkte dieselben Hauptzielgrößen: eine für den kognitiven Bereich, eine für den funktionellen Bereich (ADL) und eine für den Bereich der Gesamtbewertung. Für den funktionellen Bereich war dies jedoch nicht möglich, da z.B. die in vielen Rivastigmin-Studien verwendete PDS-Skala in nur einer einzigen Donepezil-Studie verwendet wurde.

Hauptzielgrößen für die Wirksamkeit: ...

Zusätzliche Zielgrößen für die Wirksamkeit: ...

Hauptzielgröße für die Sicherheit/Verträglichkeit: ...

Zusätzliche Zielgrößen für die Sicherheit/Verträglichkeit: ...

Besondere Hinweise

Das Ziel der Extraktion von Qualitätsmerkmalen ist es, die Studienqualität und damit die Aussagekraft der Studien zu bewerten. Ein Standard hat sich hierfür bislang nicht etabliert. Es wird deshalb auch im Gutachten kaum möglich sein, formale Regeln niederzulegen, nach denen die Studien als qualitativ hochwertig o.ä. bewertet werden. Durch die Auswahlkriterien kann zwar in gewissem Maße eine Sortierung der Studien entsprechend ihrer Qualität erreicht werden, indem Anforderungen etwa an das Studiendesign formuliert werden. Aber es werden immer noch weitere Aspekte in die Bewertung der Studienqualität einfließen, wie etwa die klinische Relevanz der Zielgrößen und der beobachteten Effekte. Deshalb ist es besonders wichtig, die extrahierten (Qualitäts-) Merkmale der Einzelstudien (auch die

methodischen Mängel der Studien) ebenso wie die Gesamtbewertung aller Studien transparent darzustellen.

6.3.2 Zusammenfassende Bewertung

obligat

Hintergrund / Motivation

siehe 6.3

Umsetzung

Es wird beschrieben, auf welche Weise die Ergebnisse und Qualitätsbewertungen der einzelnen Studien zu einer gemeinsamen Bewertung zusammengeführt wurden. Es wird dargelegt, ob eine nicht-quantitative Zusammenfassung der Studien oder eine quantitative Zusammenfassung der Studienergebnisse (Meta-Analyse-Auswertung) erfolgte.

Falls eine nicht-quantitative Zusammenfassung der Studien erfolgte, wird die Vorgehensweise, soweit möglich, skizziert. Es wird etwa dargelegt, dass eine Gesamtschau aller Studien unter Berücksichtigung ihrer methodischen Qualität und ihrer Ergebnisse erfolgte. Eine besondere Schwierigkeit stellen dabei diejenigen Studien dar, die zwar die Auswahlkriterien erfüllten, aber (schwere) methodische Mängel besitzen. Es gibt bislang keinen Standard dafür, wie mit solchen Studien umzugehen ist. Der Umgang mit diesen Studien wird vielfach auch von der Schwere ihrer Mängel abhängen und davon, ob die Schwere der Mängel die in der Studie beobachteten Effekte in Frage stellt.

Falls eine quantitative Zusammenfassung der Studien erfolgte, werden hier nähere Informationen zur Methodik gegeben. Hierbei wird, soweit möglich, auch skizziert, inwieweit in diese Auswertungen solche Studien eingehen, die zwar die Auswahlkriterien erfüllen, aber dennoch (schwere) methodische Mängel besitzen. Eine etablierte Vorgehensweise gibt es auch hierfür nicht; möglich ist beispielsweise eine der folgenden Vorgehensweisen:

- Studien mit (schweren) methodischen Mängeln werden nicht in die gemeinsame Auswertung einbezogen.
- Es werden separate meta-analytische Auswertungen durchgeführt für die Studien mit (schweren) methodischen Mängeln und für die übrigen Studien.

Es wird auch hier von der Schwere der Mängel abhängen, für welche Vorgehensweise man sich entscheidet. Eine Regel, nach der aus den Einzelstudien eine Gesamtbewertung abzuleiten ist, gibt es nicht.

Beispiel

Die zusammenfassende Bewertung der Wirksamkeit von Donepezil erfolgt durch eine nicht-quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse der ausgewählten Studien. In diese narrative Zusammenfassung fließt auch die Qualität der einzelnen Studien ein.

Besondere Hinweise

keine

7 Ergebnisse

7.1 Ergebnis der Recherche

obligat

Hintergrund / Motivation

Der Leser des Gutachtens muss im Detail nachvollziehen können, welche Ergebnisse die Recherche erbracht hat und wie und warum sich aus diesen Ergebnissen die Menge der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ergibt. Nur so ist es dem Leser möglich, die Angemessenheit des Vorgehens zu beurteilen, evtl. Ausschlussgründe nachzuvollziehen und – im Extremfall – zu überprüfen, ob er entlang der dargestellten Vorgehensweise zum gleichen Ergebnis kommen würde.

Umsetzung

Der Abschnitt enthält eine genaue Darstellung der Zahl der Treffer einer oder mehrerer Recherchen. Wird die Recherche in mehreren unterschiedlichen Teilschritten durchgeführt oder zu einem späteren Zeitpunkt aktualisiert, so ist dies transparent zu beschreiben.

Zu den eingeschlossenen Studien ist darzustellen, inwieweit Informationen über ihre Ergebnisse publiziert sind, ggf. in welcher Form. So wird es insbesondere bei neuen Verfahren häufig vorkommen, dass zwar die Existenz von Studien bekannt ist, z. B. auch Publikationen über Zwischenauswertungen vorliegen, die Endergebnisse jedoch nicht oder möglicherweise nur in Abstract-Form veröffentlicht worden sind. Auch auf Doppelpublikationen von Studienergebnissen ist hinzuweisen.

Beispiel

Die Literatursuche in Medline lieferte 132 Literaturstellen (incl. Mehrfachnennungen), die Recherche in der Cochrane Library lieferte 96 Literaturstellen zu klinischen Studien. Die Medline-Recherche wurde zweimal ergänzt. In der ersten Ergänzung wurden die Begriffe „vascular“ und „intravascular“ berücksichtigt. In der zweiten Ergänzung wurde gezielt nach den Namen spezieller Studien recherchiert.

Die Suche in der Cochrane Library lieferte neben den genannten Literaturstellen zu klinischen Studien auch eine Literaturangabe zu einer ökonomischen Evaluation von Weintraub (1996). Außerdem wurde ein Hinweis auf das Projekt „Intracoronary radiation therapy“ des „Health Council of the Netherlands Gezondheidsraad (GR)“ gefunden. Der Hinweis wurde verfolgt, indem auf der dort angegebenen Internetseite (<http://www.gr.nl/>) nach diesem Projekt gesucht wurde. Dort fanden sich allerdings keine Angaben dazu. Es wurde ebenfalls ein Hinweis auf das französische Projekt „Endovascular brachytherapy“ des „Comité de Evaluation et de la Diffusion des Innovations Technologiques“ (CEDIT) in der Cochrane Library lokalisiert; Details zu diesem Projekt lagen nicht vor. Auf eine Anfrage bei diesen beiden Projektgruppen wurde aus Zeitgründen verzichtet.

Die Recherche in den HTA-Datenbanken DARE, NHS EED und HTA lieferte außer den bereits in der Cochrane Library gefundenen Hinweisen nur Literaturangaben bzw. Projektbeschreibungen zu Studien, die wegen einer anderen Indikation (Krebs) offensichtlich auszuschließen waren. Im „National Research Register“ (NRR) und im „MetaRegister of Controlled Trials“ (mRCT) wurden Beschreibungen zu 30 Projekten (incl. Mehrfachnennungen) identifiziert, darunter waren auch für den vorliegenden Evidenzbericht relevante Studien. Da diese Projektbeschreibungen jedoch keine Studienergebnisse enthielten und vielfach den Angaben nicht entnommen werden konnte, um welche Studie es sich handelt, konnten diese Informationen nicht verwendet werden.

Detailangaben zu den Recherchen finden sich im Anhang.

Vom Auftraggeber wurden ein unpubliziertes Manuskript und das Buch „Kardiovaskuläre Strahlentherapie“ (Hehrlein, 2000) zur Verfügung gestellt. In Kapitel 6 des Buches gibt Waksman einen Überblick über den Stand der klinischen Studien zur intrakoronaren Brachytherapie im letzten Viertel des Jahres 1999. Diese Quelle lieferte zahlreiche Hinweise auf ansonsten unpublizierte bzw. noch nicht abgeschlossene Studien.

Insgesamt wurden ca. 50 Arbeiten, darunter ca. 12 Tagungs-Abstracts, ein Buchkapitel und ein unpubliziertes Manuskript, im Volltext gelesen und bewertet. Die Studien, die nur in Form eines Abstracts publiziert sind, wurden ausschließlich durch das Überprüfen der Literaturverzeichnisse anderer Artikel entdeckt. Es wurde kein

systematischer Review, keine Meta-Analyse und kein HTA-Bericht identifiziert. In einigen der lokalisierten Publikationen fanden sich Informationen zu mehr als einer Studie. Für jede der so identifizierten Studien wurde geprüft, ob sie die oben angegebenen Einschlusskriterien erfüllte und es wurde über ihren Ein- bzw. Ausschluss entschieden. Der mit Abstand häufigste Ausschlussgrund war: Tierversuch. Andere Gründe für den Ausschluss von Studien waren: technische Untersuchung ohne Patienten, fehlende Kontrollgruppe.

Es wurden 25 Studien mit insgesamt 5141 Patienten eingeschlossen, darunter 14 Studien mit 2378 Patienten zu Brachytherapiesystemen mit Gamma-Strahlen und 11 Studien mit 2763 Patienten zu Brachytherapiesystemen mit Beta-Strahlen.

Die zum gegenwärtigen Zeitpunkt in der Literatur verfügbaren Informationen variieren teilweise von Studie zu Studie erheblich. Zur Mehrzahl der eingeschlossenen Studien wurden lediglich in den Übersichtsarbeiten einige Informationen gefunden. Zu vielen Studien stand zusätzlich zu diesen Übersichtsartikeln noch ein Tagungs-Abstract als Informationsquelle zur Verfügung. Nur zu einigen wenigen Studien wurden ausführliche Studienpublikationen, teilweise sogar mehrere, identifiziert. Diese sehr heterogene Informationslage ist der Grund dafür, dass zu einigen Studien keine Angaben über die Studienarme oder darüber, ob es sich um eine randomisierte oder eine nicht-randomisierte Studie handelt, gemacht werden können, während zu anderen Studien detaillierte Ergebnisse berichtet werden.

Im Anhang:

Recherche in DIMDI

Datum	07.05.02	
Datenbank(en)	Medline, Medline Alert, Oldmedline, Cancerlit, Euroethics, Gerlit, Medikat, Russmed Articles, Toxline, AnimAlt-ZEBET, Kluwer-Verlagsdatenbank f. Volltexte, Springer-Verlagsdatenbank f. Volltexte, Springer Pre Print	
Anzahl der Treffer	244	Abstracts: 113 Volltextbeschaffung: 9
Suchstrategie	1	brachytherap? OR brachy-therap? OR brachy therap? AND coronar? OR koronar? OR intracoronar? OR intrakoronar?
	3	radiation? AND coronar? OR koronar? OR intracoronar? OR intrakoronar?

Recherche in der Cochrane Library

Datum	03.05.02	
Datenbank(en)	The Cochrane Library, Issue 2, 2002	
Anzahl der Treffer	32 in "The Cochrane Database of Systematic Reviews Abstracts: 0 Volltextbeschaffung: 0 4 in „The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness“ Abstracts: 0 Volltextbeschaffung: 0 151 in "The Cochrane Controlled Trials Register" Abstracts: 3 Volltextbeschaffung: 0 4 in „Health technology assessment database (HTA)“ Abstracts: 0 Volltextbeschaffung: 0 5 in „NHS Economic evaluation database (NHS EED)“ Abstracts: 0 Volltextbeschaffung: 0	
Suchstrategie	radiation* OR irradiation* OR radiotherap* OR betaradiation* OR beta-radiation* OR beta radiation* OR brachy* OR strahlentherapie* OR strahlentherapie* AND coronar* OR vascular* OR koronar* OR vaskul* OR intracoronar* OR intravascular* OR intrakoronar* OR intravaskul*	

Recherche in Current Contents Connect

Datum	06.05.02	
Datenbank(en)	ISI Current Contents connect	
Anzahl der Treffer	203 Abstracts: 55	Volltextbeschaffung: 5
Suchstrategie	radiation* OR irradiation* OR radiotherap* OR betaradiation* OR beta-radiation* OR beta radiation* OR brachy* OR strahlentherapie* OR strahlentherapie* AND coronar* OR vascular* OR koronar* OR vaskul* OR intracoronar* OR intravascular* OR intrakoronar* OR intravaskul*	

Besondere Hinweise

Details und Umfang werden stark von der jeweiligen Fragestellung abhängen.

7.2 Darstellung und Begründung ausgeschlossener Studien

obligat

Hintergrund/Motivation

Es muss für den Leser erkennbar sein, dass und aus welchen Gründen ihm bekannte Studien aus der Bewertung ausgeschlossen worden sind.

Umsetzung

Es wird eine Liste von Quellen erstellt (sinnvollerweise nur von solchen, die das erste Filter passiert haben; siehe 6.3.2), in der die (wichtigsten) Ausschlussgründe genannt sind.

Beispiel

Publikation	Ausschlussgrund
Agid (1998)	keine Randomisierung
Anand (1996)	Ökonomische Evaluation inklusive Decision Analysis und Cost-Effectiveness Analysis
Bayer (2000)	Nicht verfügbar, da keine Veröffentlichungsangabe im National Research Register
Cutler (1998)	Es werden keine Studienergebnisse berichtet
Ferris (1999)	Nicht verfügbar, trotz E-mail-Anfrage bei Firma X
Fisk (2000)	Nur Teilergebnisse der Studie von Horton
Graf (2001)	Doppelpublikation (Miller)

Besondere Hinweise

Die Informationen sollten in minimaler Form verfügbar sein. Ggf. können diese Ergebnisse summarisch mitgeteilt werden mit einem Verweis, dass eine Einzelfallaufstellung bei den Autoren verfügbar ist.

7.3 Studiendaten

Die folgenden drei Unterabschnitte beschreiben drei verschiedene Formen der Darstellung. Diese sind anlassbezogen zu wählen und zu kombinieren. Falls dem Gutachten nur eine einzige Studie zugrunde liegt, oder wenn die eingeschlossenen Studien sehr heterogen sind, wird nur die Darstellung gem. 7.3.1. infrage kommen. Wo sinnvoll und möglich, sollte die Darstellung nach 7.3.2. (zusätzlich oder ggf. sogar ausschließlich) gewählt werden. Die Darstellung gem. 7.3.3. kann ergänzend sinnvoll sein.

7.3.1 Einzeldarstellung der Studien

obligat

Hintergrund / Motivation

Um dem Leser die Bewertung der Studien transparent zu machen und ihm auch eine eigene Bewertung zu ermöglichen, ist es notwendig, dass die eingeschlossenen Studien in ihren wesentlichen Charakteristika dargestellt werden. Die Darstellung dient gleichzeitig der Extraktion von Informationen und als Unterstützung der Qualitätsbewertung. Sie sollte aus Lesbarkeits- und Effizienzgründen knapp aber informativ sein.

Umsetzung

Die aus den Publikationen entnommenen Informationen über die einzelnen Studien werden – sinnvollerweise tabellarisch mit textlicher Ergänzung - dargestellt. Soweit Studiendaten in Extraktionsbogen (s. 6.3.1 - Anhang) übertragen wurden, können diese in den Anhang aufgenommen werden. Die Tabellen müssen nicht unbedingt alle extrahierten Informationen enthalten. Die tabellarische Darstellung soll die Übersichtlichkeit der Darstellung erhöhen und auch einen Vergleich der Studien untereinander leichter möglich machen.

Beispiel

Autor	Indikation	Physikalische Daten ^{a,b,c}	n Verum Placebo	/	Alter Jahre (Range)	Geschlecht	Behandlungszeit
Sharrard WJW 1990 UK	Tibiaschaft- frakturen: verzögerte Knochenheilung	a) 2mT b) 15 Hz c) 5-50 ms	30 / 21		35 (18-84)	32 m 19 w	Bis 12h/Tag 12 Wochen
Mooney V 1990 USA	Ventrale Spondylodese	a) 0,18 mT b) 1,5 Hz c) -	150 / 136		45 (21 – 67)	200 m 86 w	8 h/Tag Dauer ?
Barker AT 1984 ⁸ UK	Tibiapseudarthrosen	a) 1,5 mT b) 15 Hz c) 5 ms	12 / 12		51 (30 – 65)	18 m 6 w	13-14h/Tag 24 Wochen

Studie	Ergebnisse			
WRIST / Gamma- WRIST (Waksman, 2000)		Brachytherapie (n=65)	Placebo (n=65)	p
	Restenose (6 Monate)	22% (n=59)	60% (n=59)	<0.001
	In-Stent-Rostenose (6 Monate)	19% (n=59)	58% (n=59)	<0.001
	Tod, MI oder TVR (6 Monate)	19/65 (29.2%)	44/65 (67.6%)	0.001*
	Tod, MI oder TVR (12 Monate)	23/65 (35.3%)	44/65 (67.6%)	0.001*
	late loss index (6 Monate)	0.16 ± 0.73 (n=59)	0.70 ± 0.46 (n=59)	<0.001

* Die p-Werte wurden von den Autoren des vorliegenden Gutachtens berechnet (Chiquadrat- bzw. Fisher-Test).

Besondere Hinweise

Bei der Darstellung der Studiencharakteristika sind besonders solche Punkte zu beschreiben, die über die Vergleichbarkeit der Studien untereinander Auskunft geben (z.B. Ein- / Ausschlußkriterien, Dauer, Dosierungen).

Bei der Darstellung der Ergebnisse ist es in der Regel sinnvoll, sich auf klinisch relevante, als primär (Haupt-) charakterisierte oder solche Zielkriterien zu beschränken, die in mehreren Studien verwendet wurden.

7.3.2 Zusammenfassende Darstellung

obligat

Hintergrund/Motivation

Es ist grundsätzlich sinnvoll, über die Beschreibung einzelner Studien hinaus die Ergebnisse von Studien zusammenfassend darzustellen, so dass eine Bewertung von Ergebnissen zu einem Verfahren erleichtert wird.

Umsetzung

Soweit sinnvoll und möglich werden die Ergebnisse der Studien – z.B. tabellarisch – bezüglich der relevanten Zielkriterien zu Wirksamkeit und Sicherheit dargestellt und mit einer ergänzenden textlichen Bewertung versehen. Dabei sollten die oben bereits genannten quantitativen Angaben verwendet werden.

Beispiel

Ergebnisse der Einzelstudien:

Vergleich	Studie	Anzahl Patienten		Mittelwert (SD)*		Mittelwertsdifferenz (95% KI)
		Rivastigmin	Placebo	Rivastigmin	Placebo	
Niedrig-Dosis vs Placebo	B 303	242	238	1.40 (6.90)	1.30 (7.00)	0.10 (-1.14;1.34)
	B 351	175	171	1.70 (5.00)	2.40 (5.00)	-0.70 (-1.75;0.35)
	B 352	233	234	2.40 (6.00)	4.10 (6.00)	-1.70 (-2.79;-0.61)
Hoch-Dosis vs Placebo	B 303	242	238	-0.30 (6.80)	1.30 (7.00)	-1.60 (-2.83;-0.37)
	B 304	228	220	1.20 (7.20)	2.80 (7.20)	-1.60 (-2.93;-0.27)
	B 351	353	171	1.00 (5.00)	2.40 (5.00)	-1.40 (-2.31;-0.49)
	B 352	231	234	0.30 (6.00)	4.10 (6.00)	-3.80 (-4.89;-2.71)

* Mittelwert der oben genannten Veränderungen im ADAS-cog über alle Patienten der Rivastigmin- bzw. Placebo-Gruppe; SD = Standardabweichung dieser Werte

Zusammenfassung:

In fast allen Studien war der ADAS-cog-Wert sowohl in der Placebo- als auch in der Rivastigmin-Gruppe im Mittel nach 6 Monaten *schlechter* als zu Beginn der Studie. Alle Studien mit „Hoch-Dosis“ zeigen eine Überlegenheit von Rivastigmin gegenüber Placebo.

Besondere Hinweise

Solche Darstellungen sind nur sinnvoll, wenn die einzelnen Studien in medizinisch als relevant erachteten Punkten nicht als zu heterogen eingestuft werden. Wie in dem Beispiel, kann es sinnvoll sein, die Studien nach relevanten Charakteristika (hier: Dosis) zu unterteilen.

7.3.3 Zusammenfassende Auswertung (Metaanalyse)

[optional]

Hintergrund/Motivation

Es ist grundsätzlich sinnvoll, die Darstellung der Einzelstudien durch eine gemeinsame Auswertung zu ergänzen. Ihr Sinn ist einerseits, zu einem gemeinsamen Effektschätzer zu kommen, der aufgrund der höheren Fallzahl eine höhere Genauigkeit aufweist als die Effektschätzer der Einzelstudien. Ihr Sinn ist aber insbesondere, Hinweise auf Unterschiede zwischen den Studien zu erhalten (Heterogenität).

Umsetzung

Unter der Voraussetzung, dass in den Publikationen die entsprechenden Daten vorliegen, ist es grundsätzlich sinnvoll, eine Metaanalyse dieser Daten durchzuführen. Zu dieser Analyse gehört zwingend ein Heterogenitätstest.

Beispiel

Ergebnisse der Meta-Analyse:

Vergleich	Anzahl Studien	Anzahl Patienten	gewichtete (95% KI)	Mittelwertsdifferenz	p	p (Heterogenität)
Niedrig-Dosis vs Placebo	3	1293	-0.84 (-1.48;-0.19)	0.01	0.10	
Hoch-Dosis vs Placebo	4	1917	-2.09 (-2.65;-1.54)	<0.001	0.01	

Die gemeinsame Auswertung der Studien zeigt, dass die *Verschlechterung* der kognitiven Leistungen (bewertet durch die ADAS-cog-Skala) über die 6 Monate sowohl unter Hochdosis-Rivastigmin als auch unter Niedrigdosis-Rivastigmin signifikant *geringer* ist als unter Placebo (signifikante Überlegenheit von Rivastigmin).

Hochdosis-Rivastigmin ist dem Placebo deutlich stärker überlegen als Niedrigdosis-Rivastigmin.

Die Studien zur Niedrig-Dosis weisen allerdings ein erhebliches Maß an Heterogenität auf, so dass die Validität dieses Ergebnisses zweifelhaft ist.

Besondere Hinweise

keine

8 Kosten, Wirtschaftlichkeit [optional]

Hintergrund / Motivation

Das Wirtschaftlichkeitsprinzip in der gesetzlichen Krankenversicherung führt zu der Frage, welche Kosten, gegebenenfalls auch im Vergleich, und insgesamt welcher Ressourceneinsatz für ein Verfahren in Ansatz zu stellen sind beziehungsweise verbraucht werden.

Umsetzung

Kosten von Verfahren sind manchmal aus Stellungnahmen von Anbietern beziehungsweise Begutachtungen von Einzelfallanträgen bekannt oder können auch bei Anbietern ermittelt werden. Je nach Bereich, in dem das Verfahren eingesetzt wird, müssen hier gegebenenfalls jedoch weitere Modifikationen beziehungsweise Anmerkungen im Hinblick auf das Vergütungssystem der GKV stattfinden.

Auch gesundheitsökonomische Studien bedürfen einer differenzierten Bewertung.

Beispiel

Medylal® ist gemäß Roter Liste, Stand: 2005, zu Kosten von 125 € für eine Ampulle mit 500 mg im Markt. Daraus errechnen sich für die ambulante Versorgung Therapiekosten von 24 Millionen € pro Jahr ohne Apothekenrabatt und ohne Zuzahlung.

Besondere Hinweise

Die Gesundheitsökonomie ist eine relativ neue Disziplin. Es gibt mittlerweile eine Reihe von Lehrbüchern. Internationale Standards sind gesetzt. Die Analyse von gesundheitsökonomischen Studien erfolgt analog der Evidenzbewertung von Studien zur Untersuchung der

Wirksamkeit beziehungsweise Wertigkeit von diagnostischen Verfahren. Sie orientiert sich an den publizierten Standards.

Weit verbreitet sind Modellrechnungen, welche kritisch bezüglich ihrer Datenbasis und Validität zu hinterfragen sind. In der Regel sind sie weniger aussagekräftig als gute, empirisch fundierte Daten zu einem Versorgungsproblem, die allerdings nur selten zur Verfügung stehen.

Die Übertragung von gesundheitsökonomischen Studien aus anderen Ländern ist vor dem Hintergrund gegebenenfalls differenter Morbidität, Krankheitskosten, anderer Versorgungsstrukturen etc. zu bewerten.

9 Diskussion

obligat

Hintergrund / Motivation

Nach Darstellung aller Sachverhalte in den Kapiteln 4 bis 8 muss dem Leser eine Gesamtsicht und –bewertung vorgelegt werden.

Umsetzung

Nach erneuter Nennung der Fragestellung und kurzer Beschreibung der Ergebnisse werden diese einer Bewertung unterzogen, wobei die in den Kapiteln 4 und 5 einleitend dargestellten Sachverhalte berücksichtigt werden. Wegen der großen Heterogenität der Fragestellungen können hierzu keine konkreteren Vorgaben gemacht werden.

Wichtige Themen, die in der Diskussion angesprochen werden können, umfassen:

- Bewertung der Evidenz, insbesondere unter Berücksichtigung einer möglichen Qualität und, soweit möglich, unter Berücksichtigung der Qualität für andere Verfahren für die zu begutachtende Indikation.
- Bewertung der Mängel von Studien in Relation zur Größe und Relevanz der beobachteten Ergebnisse.
- Klinische Relevanz der Ergebnisse
 - bezüglich der Größe der beobachteten Effekte
 - bezüglich der verwendeten Zielkriterien.
- Hinweis auf und Kommentierung von unangemessenen Surrogatkriterien
- Relevanz für die Gestaltung der Versorgung (ggf. im Vergleich zu konkurrierenden Verfahren).
- Bedingungen einer qualitätsgesicherten Umsetzung.
- Offene Fragen (z. B. zum Nebenwirkungsprofil, zu Langzeiteffekten)

Beispiel

entfällt

Besondere Hinweise

Die Diskussion dient primär der Verbindung zwischen der Darstellung der Ergebnisse (Abschnitt 7) und dem Fazit (Abschnitt 10). Vor diesem Hintergrund kann auch für diesen Abschnitt die Darstellung knapp ausfallen.

9.1 Erforderliche Studienqualität

[optional]

Hintergrund/Motivation

Bei der Grundsatzbegutachtung von medizinischen Untersuchungs- und Behandlungsmaßnahmen tritt häufig die Situation auf, dass die vorgelegte Evidenz unbefriedigend ist. Ein Gutachten kann daher Aussagen dazu enthalten, welche Kriterien methodisch aussagekräftige Studien erfüllen müssen.

Umsetzung

Das Gutachten beschreibt Eckpunkte (und soweit wie möglich und sinnvoll, Details) von methodisch aussagefähigen, zur Beantwortung der zu begutachtenden Frage geeigneten und praktikablen Studien. Die Ausführungen umfassen insbesondere folgende Punkte:

1. Design (kontrollierte Studie, Randomisierung?, Verblindung? usw.)
2. Zielkriterium (z. B. Mortalität, Zeit bis zur Progression, Schmerztagebuch usw.)
3. Dauer der Beobachtung (z. B. mindestens 6 Monate)
4. Vergleichsgruppen (Placebokontrolle?, Vergleich mit (welcher?) Standardmethode usw.)
5. Studienpopulation/Versorgungspopulation (Definition der Patienten nach Alter, Indikationsstellung Stadieneinteilung, Erkrankungsdauer usw.).

Beispiel

Die bisherigen Darstellungen lassen erkennen, dass die Evaluierung der begutachteten Methode unzureichend ist, insbesondere, da die vorgelegten Studien zahlreiche methodische Mängel aufweisen. Als Grundlage für eine mögliche positive Bewertung der Wirksamkeit des Verfahrens müssen randomisierte Studien vorgelegt werden, die nach allgemeiner Einschätzung für die in Frage stehenden Indikationen durchgeführt werden können und, wie beschrieben, teilweise durchgeführt worden sind. Eine Verblindung der Behandlung ist nur sehr eingeschränkt möglich. Daher ist es notwendig, in solchen Studien dafür Sorge zu tragen, dass die Erfolgsbeurteilung zuverlässig verbindet gegenüber der Behandlung erfolgt. So sinnvoll einerseits für den spezifischen Wirksamkeitsnachweis des Verfahrens der Vergleich gegen eine Placebokontrolle ist (diese ist entsprechend mehrerer Beispielen praktisch umsetzbar!), so notwendig ist gleichzeitig der Vergleich gegen eine weitverbreitete Behandlungsalternative, insbesondere in der Indikation Spannungskopfschmerz, wo eine akzeptierte medikamentöse Therapie zur Verfügung steht. Die Beobachtungsdauer der Patienten sollte in solchen Studien mindestens 6 Monate betragen, um auch mittelfristige Besserungen der Symptomatik beurteilen zu können.

Besondere Hinweise

Der Inhalt dieses Abschnittes soll einen für die Bearbeitung einer Fragestellung gangbaren Weg im Sinne eines aussagekräftigen und praktikablen Studiendesigns vorschlagen. Einschlägige Empfehlungen (z. B. Note for Guidance) sollten erwähnt und ggf. berücksichtigt werden. Auf diesen Teil kann insbesondere dann verzichtet werden, wenn die im Gutachten bewerteten Studien von ausreichender Zahl und Qualität sind, um das zu begutachtende Verfahren zu beurteilen.

10 Fazit und zusammenfassende sozialmedizinische Empfehlung

obligat

Hintergrund/Motivation

Eingeordnet in den sozialmedizinischen Kontext sollen in diesem Abschnitt die Kernpunkte der bearbeiteten medizinischen Problematik sowie ihre sozialrechtlichen Implikationen so kurz und knapp wie für ein vollständiges Verständnis erforderlich dargelegt werden. Dabei muss konkret auf die Fragestellungen des Auftraggebers eingegangen werden.

Umsetzung

Es werden in konzentrierter Form die Ergebnisse der Begutachtung dargestellt. Die oft umfangreiche und detaillierte Auseinandersetzung mit medizinischen Inhalten ist hier möglichst in wenigen klar und prägnant formulierten Sätzen zusammenzufassen, zum Verständnis nicht erforderliche Details sind wegzulassen. Die Ergebnisse der Begutachtung sind im Lichte und soweit möglich der Systematik des Auftrags folgend darzustellen.

Die Fragestellung des Auftrags soll klar beantwortet werden.

Sozialmedizinische Bewertung erfolgt unter expliziter Benennung der einschlägigen Gesetze und anderer rechtlicher Bestimmungen, soweit diese für die Beurteilung erheblich sind.

Auf HTA-Berichte und qualitativ geeignete Leitlinien oder Empfehlungen von Fachgesellschaften kann hier ebenfalls verwiesen werden.

Zitate sind in diesem Abschnitt zu unterlassen. Es ist davon auszugehen, dass alle relevanten Rechtsnormen bereits vorher eingehend diskutiert worden sind.

Beispiel

Der Einsatz des Arzneimittels U.® bei der adjuvanten Therapie von Mammakarzinomen kann sozialmedizinisch nicht empfohlen werden.

Das Arzneimittel U.® ist in Georgien, Weißrussland und in der Ukraine, nicht jedoch in einem Mitgliedsstaat der Europäischen Gemeinschaften oder einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den europäischen Wirtschaftsraum zugelassen; die Zulassungsschreiben liegen vor. Ein beim BfArM gestellter Zulassungsantrag wurde zurückgezogen, ohne dass über ihn entschieden worden wäre. Die zuständigen Behörden Nordrhein-Westfalen haben auf Nachfrage eine Verkehrsfähigkeit gem. § 73 Abs. 3 AMG aufgrund dieser Zulassungen bejaht. Damit ist derzeit der Apothekenbezug in geringen Mengen und auf besondere Bestellung einzelner Personen aufgrund einer ärztlichen Verschreibung erlaubt.

Es konnten keine klinischen Studien gefunden werden, die dem international anerkannten Stand für die Planung, Durchführung, Dokumentation und Auswertung klinischer Studien entsprachen. Sämtliche untersuchten Publikationen weisen schwere methodische Mängel auf, welche die dargestellten Resultate entwerten. Keine der gefundenen randomisierten Studien wurde gemäß dem internationalen Stand publiziert, so dass die Validität der Ergebnisse nicht nachvollzogen werden konnte. Nach den gefundenen Studien muss der Wirksamkeitsnachweis nach den für Fertigarzneimittel bei einer so häufigen Erkrankung im Rahmen der Zulassung üblichen Kriterien als nicht erbracht gelten.

Aufgrund des fehlenden Wirksamkeitsnachweises wird daher das von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft als bedenklich eingeordnete Präparat regelmäßig als „für die adjuvante Therapie des Mammakarzinoms sozialmedizinisch nicht zu empfehlen“ einzustufen sein. Eine weitergehende Prüfung des Einzelfalls ist insoweit in der Regel entbehrlich. Die Tatsache, dass das Präparat verkehrsfähig ist, begründet ohne Wirksamkeitsnachweis noch keine Verordnungsfähigkeit in der GKV.

Die hier vorliegende Fragestellung, ob es Fallkonstellationen gibt, bei denen ein Heilbehandlungsversuch zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung berechtigt ist, ist zu verneinen. Zur adjuvanten Behandlung des Mammakarzinoms gibt es bzgl. ihrer Wirksamkeit geprüfte und zugelassene Arzneimittel in Deutschland.

Angesichts der Vielzahl der Optionen ist davon auszugehen, dass in der Regel die Versicherten auf andere Behandlungsformen zurückgreifen können. Somit sind bereits die Voraussetzungen für einen sogenannten Heilbehandlungsversuch (das Fehlen von Behandlungsstrategien) nicht erfüllt.

Besondere Hinweise

Dieser Abschnitt ist in dem Bewusstsein zu verfassen, dass er der einzige Teil des Gutachtens sein könnte, der vollständig gelesen wird.

Es sei nochmals auf die Notwendigkeit hingewiesen, bereits im Vorfeld der endgültigen Auftragerteilung mit dem – medizinisch ja oft nicht fachkundigen – Auftraggeber gemeinsam zu einer sinnvollen Formulierung des Auftrags zu kommen. Nur so kann sichergestellt werden, alle wesentlichen Aspekte in die Begutachtung einzubeziehen und dabei gleichzeitig Unnötiges weglassen zu können.

11 Review

obligat

Hintergrund / Motivation

Methodenbewertungen können eine hohe Relevanz für das GKV-System haben und gravierende Konsequenzen nach sich ziehen. Ein Review-Prozess soll dazu beitragen, die inhaltliche und strukturelle Qualität solcher Methodenbewertungen sicherzustellen.

Umsetzung

Es ist im Gutachten darzulegen, dass und durch wen ein Review erfolgt ist.

In der Regel werden ein oder zwei Reviewer benannt. Die Reviewer werden nach Möglichkeit bereits bei Auftragerteilung benannt und über die zugrundeliegende Fragestellung und die Bearbeitungsfristen informiert. Auf Anforderung stellt der Gutachter den Reviewern die Projektunterlagen, Literatur, Expertenauskünfte usw., die der Bearbeitung und Meinungsbildung des Gutachters zugrunde lagen, zur Verfügung. Um eine zeitgerechte Fertigstellung des Gutachtens zu gewährleisten, soll das Review-Verfahren innerhalb von 4 Wochen abgeschlossen sein. Ergebnisse des Reviews einschließlich Vorschlägen, Ergänzungen und Einwänden des/der Reviewer gehen direkt an den Gutachter. Überarbeitungen erfolgen durch den Gutachter in eigener Verantwortung. Falls Vorschläge des/der Reviewer vom Autor nicht berücksichtigt werden, muss dies von ihm im einzelnen begründet werden.

Beispiel
entfällt

Besondere Hinweise

Es wurde in der MDK-Gemeinschaft festgelegt, dass, falls zu Kernaussagen - ggf. mit/trotz Moderation der AG-Leitung/MDS - kein Konsens zu erzielen ist, AG-Leitung/MDS über den Lösungsweg entscheiden (z. B. Zweitgutachten, Darlegung evtl. Meinungsdifferenzen gegenüber dem Auftraggeber in einem gesonderten Anschreiben oder einer Präambel,

Einbringen in eine Arbeitsgruppe bzw. Unterarbeitsgruppe, Projektgruppe, Neuvergabe des Auftrages).

Beim Review-Verfahren hat sich - analog den Review-Verfahren in Fachzeitschriften - ein strukturiertes Vorgehen anhand einer Abfrage-Liste bewährt. Danach können eine Reihe von Elementen und Qualitätskriterien aufgelistet werden. Als Vorlage für die Erstellung einer solchen Liste wird die in der Arbeitsgruppe M5 verwendete Check-Liste angesehen.

12 Literaturverzeichnis

obligat

Hintergrund/Motivation

Aus Gründen der umfassenden Darstellung und der Nachvollziehbarkeit sind für alle relevanten Aussagen, insbesondere die recherchierten und bewerteten Quellen, genaue Literaturangaben notwendig. Dies gilt auch für Internetseiten.

Umsetzung

Es wird ein Literaturverzeichnis erstellt, das alle relevanten Quellen in alphabetischer Reihenfolge (Nachname des Erstautors) enthält. Der Verweis im Hauptdokument erfolgt über arabische Zahlen. Auf Textformatierungen (Fettdruck, Kursiv) sollte aus Aufwandgründen verzichtet werden.

Beispiel

1. Alfirevic Z. Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling for prenatal diagnosis. The Cochrane Library 2001; 3.
2. Altman DG. Statistics in medical journals: some recent trends. Stat Med 2000; 19: 3275-89.
3. anonym. Aricept patient information leaflet. www.eisai.com 2000, 23.04.2001
4. Jüni P, Altman DG, Egger M
Assessing the quality of randomised controlled trials. In: Egger M.; Smith GD, Altman DG Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. BMJ Books, 2001: 87-108.
5. Viehweg B, Spätlung L, Faber R, Hutzler D. Schwangerenvorsorge. Leitfaden der ärztlichen Schwangerenbetreuung. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2000.
6. Warner J, Butler R. Alzheimer's disease. Clinical Evidence, 493-500. 2000.

Besondere Hinweise

Es gibt eine Reihe akzeptierter Zitierweisen. In einem Gutachten sollte nur eine Zitierweise verwendet werden. Quellen ohne Autor sollten einheitlich (z.B. mit der Autorenkennung „anonym“) gekennzeichnet werden. Internet-Seiten sollten mit der Datumsangabe des Zugriffs versehen werden. (Es empfiehlt sich ein Ausdruck und Archivierung, da diese Seiten häufigen Änderungen unterliegen.)

13 Aktualisierung

[optional]

Hintergrund / Motivation

Für ein Gutachten, das in der MDK-Gemeinschaft verbreitet und benutzt wird, muss sichergestellt sein, dass seine Inhalte und Aussagen nicht überholt sind („Stand der

medizinischen Wissenschaft“). Im Zweifelsfall muss seine weitere Benutzung unterbunden werden.

Umsetzung

Es soll angegeben werden, in welchem zeitlichen Raster eine Überprüfung der Aktualität des Gutachtens stattfindet, in welcher Form, durch wen (Person / Institution) und mit welchen Konsequenzen dies erfolgt.

Beispiel

entfällt

Besondere Hinweise

Das Prozedere ist im „Konzept zur Sicherstellung der Aktualität der InfoMeD-Wissensdaten“ der Arbeitsgruppe M15 niedergelegt

14 Anhang

- 14.1 Bogen zur Datenextraktion für Therapiestudien
- 14.2 Bogen zur Datenextraktion für Diagnosestudien
- 14.3 Vom Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ sowie vom Ausschuss Krankenhaus verwendete Evidenzhierarchien
- 14.4 Internetzugänge (Auswahl)
- 14.5 Ablaufschema
- 14.6 Literatur
- 14.7 Übersicht: Sachbezogene Gutachten der MDK-Gemeinschaft

14.1 Datenextraktion für Therapiestudien (Vorschlag)

Quelle	
Indikation	
Fragestellung / Zielsetzung	
relevante Ein-, Ausschlusskriterien	
Behandlung Verum	
Behandlung Kontrolle	
evtl. weitere Behdlgs.-gruppen	
Design	
Zahl der Zentren	
Details, falls >1	
Randomisierung	
Concealment	
Verblindung	
Beobachtungsdauer	
prim. Zielkriterien	

sekundäre Zielkriterien	
Anzahl zu behandelnder Patienten	
Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	
Vergleichbarkeit der Gruppen	
Ergebnisse	
Bemerkungen	
Bewertung	

für quantitative Zielkriterien

Zielkriterium	Verum			Kontrolle			Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
	n	\bar{x}	SD*	n	\bar{x}	SD*			

für dichotome Zielkriterien

Zielkriterium	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten			Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
	Verum		Kontrolle			

Hinweise: Datenextraktion für Therapiestudien

Feld	Hinweise	Beispiel
Quelle	Titel meist verzichtbar bibliogr. Angaben sorgfältig prüfen	Kruis W et al., Z. f. Gastroenterol. 23 (1997) 12-18
Indikation		Rezidivprophylaxe der Colitis ulcerosa
Fragestellung / Zielsetzung	Überlegenheit / Äquivalenz Nutzen / Risiko	Nachweis der Äquivalenz von Mesalazin und Mutaflor
relevante Ausschlusskriterien	Ein-, wichtig: Stadium und Dauer der Erkrankung; ein Abschreiben sämtlicher Kontraindikationen ist nicht sinnvoll	Patienten ab 18 Jahren, in Remission bei histologisch und endoskopisch gesicherter Erkrankung, Ausschluss von Patienten mit den üblichen Kontraindikationen
Behandlung Verum	Art, Dosis und Dauer	Mutaflor, 100 mg an den Tagen 1-4, danach 200 mg /die
Behandlung Kontrolle	dito	Mesalazin (Salofalk 1500 mg / die) über 12 Wochen
evtl. weitere Behandlungsgruppen	dito	
Design	z.B. parallel / crossover	parallel, zweiseitig
Zahl der Zentren		12
Details, falls >1	Planung (Randomisierung) und Auswertung unter Berücksichtigung mehrerer Zentren ? (informativ, kein Bewertungskriterium)	keine Angabe, ob zentrenbalancierte Randomisierung keine zentren-stratifizierte Auswertung
Randomisierung	wichtig: Angabe nur als Begriff (wo ?) oder detaillierte Beschreibung ?	detailliert beschrieben, bzgl. Zentren balanciert
Concealment	Angaben insbesondere bei nicht vollständig doppel-blinden Studien notwendig	durch telefonische Randomisierung gewährleistet
Verblindung	wer ? bzgl. was? Bei nicht vollständig doppel-blinden Studien ist die verblindete Bewertung des Zielkriteriums von besonderer Bedeutung	doppelblind (double dummy), („did not differ .. with regard to appearance, smell and taste“)
Beobachtungsdauer	für den einzelnen Patienten, i.d.R. ist der Endzeitpunkt die Erhebung des prim. Zielkriteriums	6 Monate
prim. Zielkriterien	vorzugsweise aus Fallzahlabschnitt entnehmen nur dann nennen, wenn Zielkriterium ausdrücklich als primär oder „Haupt“ gekennzeichnet ist Zielkriterien klinisch relevant? Wie erfolgte Erfassg. des Zielkriteriums (z.B. Interview, Untersuchung, retrospektiv)?	Rezidive: Veränderung des CAI um mindestens 5 („exceeding 4“) Punkte
sekundäre Zielkriterien	kann i.d.R. auf Auswahl beschränkt werden	

Anzahl zu behandelnder Patienten	geplante Fallzahl gem. Abschnitt zur Fallzahlplanung auf Konsistenz des genannten Zielkriteriums zur Auswertung achten; Power dokumentieren; weitere Angaben nur bei Bedarf	geplanter Stichprobenumfang: 126 / Gruppe Power 85%
Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	nach Gruppen unterteilt Wie wurde in der Analyse mit den drop-outs verfahren? CONSORT-Flussdiagramm vorh. ? adäquat?	216 (Verum: 111, Placebo 105) Patienten randomisiert, 46 (20, 26) drop-outs, 205 (107,98) Patienten ausgewertet (11 drop-outs vor dem ersten Follow-up Termin)
Vergleichbarkeit der Gruppen	wichtig: Liegen Angaben in tab-Form nachvollziehbar vor? Liegen Angaben nur als summarisches Statement der Autoren vor ? Gibt es Anhaltspunkte für relevante Unterschiede („signifikant“ ist hier uninteressant) ? Gibt es Angaben zu Baseline-Werten von Zielkriterien ? Wurden die Gruppen bis auf die Intervention gleich behandelt?	tabellarisch dargestellt (z.B. Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, SKT, NAB), keine relevanten Unterschiede zu erkennen
Ergebnisse	vorrangig sollten hier die Ergebnisse aus der ITT-Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden; zusätzlich klinisch besonders relevante ZK sowie solche, die in mehreren Studien erhoben wurden; Angaben soweit verfügbar, eigene Berechnungen kennzeichnen für mehrere Studien mit gleichen Zielkriterien kann es sinnvoll sein, eine gemeinsame Tabelle anzulegen Vergleich zu Annahmen bei Fallzahlplanung ? Nebenwirkungen ?	s. Tabelle
Bemerkungen		Die in der Planung angegebene Äquivalenzauswertung wird nicht vorgelegt
Bewertung		Offenbar sorgfältig durchgeführte und beschriebene Studie mit Planungs- (unklarer Status der mitgeteilten Skalen, unangemessene Planung hinsichtlich multipler Vergleiche) und Darstellungsmängeln.

für quantitative Zielkriterien

Zielkriterium	Verum			Kontrolle			Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
	n	\bar{x}	SD*	n	\bar{x}	SD*			
VAS	117	20.4	7.4	123	15.6	4.5	Differenz**	4.8 (3.25 ; 6.35)	

* ggfs. aus SE umrechnen: $SD = SE \cdot \sqrt{n}$

** Es kann u.U. notwendig sein, die Richtung des angegebenen Unterschieds deutlich zu machen (z.B. „negative Angaben kennzeichnen eine Überlegenheit von Verum“)

für dichotome Zielkriterien

Zielkriterium	Anzahl Patienten mit Ereignis / Anzahl aller Patienten			Maß für Gruppenunterschied	Schätzer und 95% Konfidenzintervall für Gruppenunterschied	p-Wert (optional)
	Verum		Kontrolle			
Erfolg	12 / 120 (10%)		8 / 127 (6.3%)	Odds Ratio	1.65 (0.65 ; 4.2)	

14.2 Datenextraktion für Diagnosestudien (Vorschlag)

Quelle	
Indikation	
Fragestellung / Zielsetzung	
Anwendungssituation	
zu prüfendes Verfahren	
Referenzverfahren (Goldstandard)	
evtl. weitere Verfahren	
Design	
Zahl der Zentren	
Details, falls >1	
Patientenauswahl	
wechselseitige Verblindung	
Work-up / Verification	
Anzahl zu behandelnder Patienten	
Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	

Ergebnisse	
Konsequenzen	
Bemerkungen	
Bewertung	

Folgende Tabelle (Vierfeldertafel) muss angegeben oder aus den vorgelegten Daten ableitbar sein:

Referenzverfahren zu prüfendes Verfahren	positiv (pathologisch)	negativ	Summe
positiv (pathologisch)	a Anzahl Patienten mit richtig positiven Ergebnissen	b Anzahl Patienten mit falsch positiven Ergebnissen	a+b
negativ	c Anzahl Patienten mit falsch negativen Ergebnissen	d Anzahl Patienten mit richtig negativen Ergebnissen	c+d
Summe	a+c	b+d	a+b+c+d

Daraus berechnen sich:

	Schätzer	95%-Konfidenz-Intervall*
Sensitivität:	$a / (a+c)$	
Spezifität:	$d / (b+d)$	
positiver prädiktiver Wert:	$a / (a+b)$	
negativer prädiktiver Wert:	$d / (c+d)$	
Prävalenz:	$(a+c) / (a+b+c+d)$ (Vortest-Wahrscheinlichkeit)	

*Die 95%-KI für die Raten (p) kann man grob durch folgende Rechnung abschätzen:

$$p \pm 1.96 * SE \quad \text{mit} \quad SE = \sqrt{p(1-p)/n}$$

Hinweise: Datenextraktion für Diagnosestudien

Quelle	Titel meist verzichtbar bibliogr. Angaben sorgfältig prüfen
Indikation	
Fragestellung / Zielsetzung	evtl. Bestätigungs- vs. Ausschlussdiagnostik, Ersetzen eines Standards
Anwendungssituation	Praxis / Klinik; Screening u.ä.; Kombination mit weiteren Tests
zu prüfendes Verfahren	Beschreibung inkl. des Cut-off-Punktes (in Phase 3 Studien vorher festgelegt) und genauer Angaben, was als positiver (pathologischer) und negativer Befund zu werten ist Bestandteil einer Strategie ?
Referenzverfahren (Goldstandard)	Beschreibung inkl. des Cut-off-Punktes und genauen Angaben, was als positiver (pathologischer) und negativer Befund zu werten ist
evtl. weitere Verfahren	dito
Design	insbes. Phase 2 oder Phase 3
Zahl der Zentren	
Details, falls >1	stratifizierte Auswertung ?
Patientenauswahl	typisch für die Anwendungssituation, z.B. Krankheitsstadium ? insbes. bei Phase 3: konsekutive Patienten ? Zufallsauswahl ?
wechselseitige Verblindung	Vorgehen beschreiben
Work-up / Verification	Wurden alle Patienten mit dem zu prüfenden und dem Referenzverfahren untersucht; wenn nein, warum nicht ? Wurde versucht, bei den Patienten, bei denen die Anwendung des Referenzverfahrens nicht möglich war oder nicht vertretbar erschien, Informationen über den „wahren“ Krankheitsstatus zu erhalten ? Wenn ja, wie ?
Anzahl einzuschließender Patienten	Fallzahlplanung (z.B. über Breite eines Konfidenzintervalls)

Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	Die „Einheit“ ist bei solchen Studien immer der einzelne Patient, also nicht Blutproben, Röntgenbilder, EKGs, Biopsien o.ä., wenn nicht unmissverständlich dargelegt ist, dass jeweils ein Bild/Probe/EKG von einem Patienten stammt.
Ergebnisse	
Konsequenzen	(wirksame) Behandlung möglich ? weitere diagnostische Abklärung möglich / nötig ? Risiko der weiteren Abklärung ?
Bemerkungen	
Bewertung	

14.3 Vom Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ sowie vom Ausschuss Krankenhaus verwendete Evidenzhierarchien

(a) Für Therapiestudien:

- I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z. B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort)
- II a: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien
- II b: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe
- II c: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen.
- III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte

(b) Für Diagnosestudien:

- I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht gemäß international anerkannten Standards (z. B.: „Gute klinische Praxis“ (GCP), Consort).
- II a: Evidenz aufgrund prospektiver Diagnose-Studien mit validierten Zielgrößen (sog. Goldstandards), die unter klinischen Routine-Bedingungen durchgeführt wurden und in denen Berechnungen von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen wurden
- II b: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand validierter Zielgrößen (sog. Goldstandards) bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben.
- II c: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand einer nicht validierten diagnostischen Referenzgröße bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben.
- III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte.

14.4 Internetzugänge (Auswahl)

	Adresse	Inhalte	Zugang	User-ID / Password
Recherche	PubMed	Medline (Studien, Originalliteratur)	www.pubmed.de/data/nlm.link.html	nein
	DIMDI	Medline (Studien, Originalliteratur)	gripsdb.dimdi.de/	nein
	Dimdi	Evaluation / HTA (HTA-Berichte, Sekundärliteratur)	gripsdb.dimdi.de/	nein
	Cochrane Library	Reviews (Sekundärliteratur) Studien (Originalliteratur) HTA-Berichte u. lfd. HTA-Projekte (Sekundärliteratur)	www.update-software.com/clibhome/clib.htm	ja
	EMBASE	EMBASE (EM74) (EM83) (EM90) (Studien, Originalliteratur)	gripsdb.dimdi.de/	ja
		EMBASE Alert (EA08) (Studien, Originalliteratur)	gripsdb.dimdi.de/	ja
	Current Contents	Aktuelle Originalliteratur, Studien, die in noch keiner anderen Datenbank vorhanden sind	go.isiproducts.com/	ja
	HTA-Datenbanken	DARE (syst. Reviews, Sekundärliteratur)	www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm	nein
		NHS EED (ökonomische Auswertungen)	www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm	nein
		HTA (HTA-Berichte, Sekundärliteratur)	www.york.ac.uk/inst/crd/welcome.htm	nein
Literaturbeschaffung	ÄZQ Leitlinien (deutsch)	Leitlinien-Datenbank	www.leitlinien.de/	nein
	Leitlinien (schottisch)	Leitlinien-Datenbank	www.show.scot.nhs.uk/sign/index.html	nein
	Leitlinien (amerikanisch)	Leitlinien-Datenbank	www.guidelines.gov/index.asp	nein
	AWMF	Leitlinien, Empfehlungen	www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/	nein
	Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft	Empfehlungen, Publikationen zu Arzneimitteln	www.akdae.de/	nein
	Google	Sehr gute Suchmaschine	www.google.de/	nein
	Free Medical Journals	Zugriff auf verschiedene Journals	www.freemedicaljournals.com/	nein
	Multimedica	Zugriff auf verschiedene Journals	www.multimedica.de/public/navigation/index.html	ja
	Subito	Literaturbestellung	www.subito-doc.de/	ja
	Deutsche Zentralbibliothek für Medizin	Literaturbestellung	www.zbmed.de/	nein

14.5. Ablaufschema



14.6. Literatur

Egger M & Smith GD

Principles of and procedures for systematic reviews. In: Egger M, Smith GD, Altman DG
Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. BMJ Books, 2001: 23-42.

Jüni P, Altman DG; Egger M

Assessing the quality of randomised controlled trials. In: Egger M, Smith GD, Altman DG
Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. BMJ Books, 2001: 87-108.

Moher D, Schulz KF, Altman DG

The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials

Ann Int Med 134 (2001) 657-662

Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S

Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists

Control Clin Trials 16 (1995) 62-73

14.7. Sachbezogene Gutachten der MDKGemeinschaft zu medizinischen Grundsatzfragen

TYP	BEZEICHNUNG	DEFINITION	ZEITDAUER	AUTOR	REVIEW	RECHERCHE
G-1	Gutachtliche Stellungnahme	Sozialmedizinische Kommentierung eines gut abgrenzbaren, einfachen Sachverhalts	bis zu 14 Tagen	1 - 2 Mitarbeiter im MDK oder MDS oder KC	Intern (innerhalb des MDK / MDS / KC)	Wenige, rasch verfügbare Fundstellen
G-2	Eingehende gutachtliche Stellungnahme	Fachliche Bewertung eines Verfahrens, eines Projektes o.ä.	8 Wochen	1 oder mehrere Mitarbeiter aus MDK / MDS / KC / M- oder P-Gruppe	1 - 2 Mitarbeiter, zu benennen durch Leiter der zuständigen M-Gruppe / des zuständigen KC / in Absprache mit dem	Eine Datenbank: Leitlinien, Reviews, Originalarbeiten
G-3	Grundsatz-gutachten	Wissenschaftlich fundierte Bewertung einer Frage grundsätzlicher Bedeutung unter Berücksichtigung inhaltlicher, methodenbewertender und sozialmedizinischer Aspekte; Zuarbeit Bundesausschüsse / NUB, aufwändige neue Verfahren	6 Monate		FB EbM beim MDS	Umfassende Recherche: Mehrere Datenbanken, incl. Forschergruppen