



## **Arthrofibrose (überschießende Narben- bildung) im Knie**

**Können operative Verfahren  
Bewegungseinschränkungen und Schmerzen  
reduzieren?**

**THEMENCHECK-BERICHTSPROTOKOLL**

Projekt: T23-02

Version: 1.0

Stand: 27.09.2023

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

## Thema

Arthrofibrose (überschießende Narbenbildung) im Knie: Können operative Verfahren Bewegungseinschränkungen und Schmerzen reduzieren?

## Projektnummer

T23-02

## Beginn der Bearbeitung

04.07.2023

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [themencheck@iqwig.de](mailto:themencheck@iqwig.de)

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

### **Autorinnen und Autoren**

- Vitali Gorenoi, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- Christian Sturm, Klinik für Rehabilitations- und Sportmedizin der Medizinischen Hochschule Hannover
- Marcel Mertz, Institut für Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
- Hannes Kahrass, Institut für Ethik, Geschichte und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
- Christian Krauth, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- Susanne Beck, Lehrstuhl für Strafrecht, Strafprozessrecht, Strafrechtsvergleichung und Rechtsphilosophie an der juristischen Fakultät der Leibniz Universität Hannover
- Anja Hagen, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule

### **Schlagwörter**

Arthrofibrose, Chirurgische Verfahren – Operative, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

### **Keywords**

Arthrofibrosis, Surgical Procedures – Operative, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag.....</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Medizinischer Hintergrund.....</b>	<b>8</b>
<b>1.3 Versorgungssituation .....</b>	<b>11</b>
<b>1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden .....</b>	<b>12</b>
<b>2 Fragestellungen .....</b>	<b>13</b>
<b>3 Projektverlauf.....</b>	<b>14</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>15</b>
<b>4.1 Nutzenbewertung.....</b>	<b>15</b>
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien.....	15
4.1.1.1 Population.....	15
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention.....	15
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte.....	15
4.1.1.4 Studientypen.....	16
4.1.1.5 Studiendauer.....	17
4.1.1.6 Publikationssprache .....	17
4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	17
4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	17
4.1.2 Informationsbeschaffung .....	18
4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten...	18
4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien .....	18
4.1.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene.....	19
4.1.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung.....	20
4.1.3 Informationsbewertung und -synthese.....	20
4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien .....	20
4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	21
4.1.3.3 Metaanalysen.....	22
4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen.....	23

4.1.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	23
4.1.3.6	Aussagen zur Beleglage.....	24
4.1.4	Ergänzende Darstellungen.....	24
<b>4.2</b>	<b>Gesundheitsökonomische Bewertung .....</b>	<b>25</b>
4.2.1	Interventionskosten.....	25
4.2.2	Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen.....	25
4.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht..	25
4.2.2.1.1	Studientypen .....	25
4.2.2.1.2	Publikationssprache .....	25
4.2.2.1.3	Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug .....	26
4.2.2.1.4	Tabellarische Darstellung der Kriterien.....	26
4.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung .....	26
4.2.2.3	Selektion relevanter Publikationen.....	27
4.2.2.4	Informationsbewertung.....	27
4.2.2.5	Informationsanalyse und -synthese.....	27
<b>4.3</b>	<b>Ethische Aspekte.....</b>	<b>27</b>
4.3.1	Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung ethischer Aspekte ....	27
4.3.2	Informationsbeschaffung .....	28
4.3.3	Informationsaufbereitung .....	29
<b>4.4</b>	<b>Soziale Aspekte.....</b>	<b>30</b>
4.4.1	Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung sozialer Aspekte.....	30
4.4.2	Informationsbeschaffung .....	30
4.4.3	Informationsaufbereitung .....	31
<b>4.5</b>	<b>Rechtliche und organisatorische Aspekte .....</b>	<b>31</b>
4.5.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung rechtlicher und organisatorischer Implikationen.....	31
4.5.2	Informationsbeschaffung .....	32
4.5.3	Informationsaufbereitung .....	33
<b>4.6</b>	<b>Domänenübergreifende Zusammenführung.....</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>34</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken .....</b>	<b>37</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	17
Tabelle 2: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	24
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung.....	26

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
BIA	Budget-Impact-Analysis (Ausgaben-Einfluss-Analyse)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
ITT	Intention to Treat
IGES	Institut für Gesundheits- und Sozialforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MUA	Manipulation under anaesthesia (Narkose-Mobilisation)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRS	Numerische Rating-Skala
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
ROM	Range-of-motion (Schweregrad der Bewegungseinschränkung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SÜ	Systematische Übersicht
VAS	Visuelle Analogskala

## 1 Hintergrund

### 1.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund und Auftrag

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Vorschläge für diese ThemenCheck-Berichte können auf der Website des IQWiG eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und -vertretern sowie Bürgerinnen und Bürgern bis zu 5 Themen für die Erstellung von ThemenCheck-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG veröffentlicht.

Die ThemenCheck-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die z. B. über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Der Fachöffentlichkeit wird der ThemenCheck-Bericht über die Website des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)) zur Verfügung gestellt. Ebenso wird eine allgemein verständliche Darstellung der Ergebnisse mit dem Titel „ThemenCheck kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt“ veröffentlicht.

### 1.2 Medizinischer Hintergrund

#### Krankheitsbild der Knie-Arthrofibrose

Als Arthrofibrose wird eine überschießende Vermehrung von Bindegewebe (Fibrose; häufig auch „Narbgewebe“ genannt) an einem der großen Gelenke bezeichnet. Eine solche pathologische Vermehrung von Bindegewebe wird meistens durch inflammatorische Prozesse, meistens nach Gewebeerletzungen ausgelöst [1]. Bei der Knie-Arthrofibrose geht es um die Arthrofibrose des Kniegelenkes. Die pathologische Vermehrung von Bindegewebe führt zu schmerzhafter Bewegungseinschränkung und oft zu zunehmender Einsteifung des Kniegelenks, somit zur Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens wie Laufen und Treppensteigen.

Die Einteilung der Arthrofibrose ist uneinheitlich. Laut des Konsenspapiers von Kalson et al. 2016 ist die Knie-Arthrofibrose nur extrem selten „primär“, d.h. entsteht spontan ohne bekanntes vorheriges Ereignis, und ist fast immer „sekundär“, d.h. entsteht durch Trauma,



Infektion oder eine chirurgische Intervention wie Gelenkbandrekonstruktion oder Einsetzen eines künstlichen Kniegelenks [1]. Aussagekräftige Prädiktoren für Entstehung der Knie-Arthrofibrose bei einzelnen Patienten sind bislang nicht identifiziert.

Pathogenetisch werden verschiedene Krankheitsmodelle wie das ursprüngliche „Verklebungsmodell“ und das neue „Zelluläres, zytokinbasiertes Krankheitsmodell“ genannt [2]. Der natürliche Verlauf der Erkrankung kann in die Stadien Proliferation (Vermehrung der Fibroblasten und der extrazellulären Matrix), Apoptose (Apoptose von Fibroblasten und Abbau der extrazellulären Matrix) und Adhäsion (Adhäsion der Synovialblätter) aufgeteilt werden [2].

Aus klinischer Sicht gibt es keine breit akzeptierte Definition der Knie-Arthrofibrose [1]. Der histologische Nachweis des Bindegewebeüberschusses kann nach einer Operation erbracht werden, ist aber grundsätzlich für die Diagnosestellung nicht erforderlich [1]. Die Diagnose wird daher meistens klinisch gestellt und ist somit ähnlich zur Diagnosestellung der Kniegelenksteifigkeit. Das Ziel ist dabei, andere Gründe für eine schmerzhafte Kniegelenksteifigkeit wie z. B. eine mechanische Blockade einer Gelenkprothese bzw. Reizung der Gelenkinnenhaut durch eine Gelenkinfektion auszuschließen. Weitere mögliche klinische Zeichen einer Arthrofibrose sind ein von Betroffenen berichtetes „Schraubstockgefühl“, Anlaufschmerz, Überwärmung und auffällige Kniescheiben-Immobilität.

Der Schweregrad der Bewegungseinschränkung („range-of-motion“, ROM) bei Arthrofibrose wurde 2016 von der „Knee Joint Fibrosis Working Group“ [1] in „milde“, „moderate“ und „schwere“ Einschränkungen eingeteilt. Bei der jeweils „milden“, „moderaten“ und „schweren“ Bewegungseinschränkung beträgt die Flexion entsprechend 90° bis 100°, 70° bis 89° und bzw. unter 70°, der Extensionsverlust beträgt jeweils entsprechend 5° bis 10°, 11° bis 20° und bzw. über 20° [1]. Die Klassifikation des Schweregrads der Arthrofibrose nach Shelbourne 1999 berücksichtigt Extensionsverlust (<10° bei Typ 1 und >10° ab Typ 2), Flexionsverlust (>25° bei Typ 3 und ≥30° bei Typ 4) sowie Kniescheiben-Anspannung (ab Typ 3) und Kniescheiben-Fehlstellung (sog. „Patella baja“; Kniescheibe fußwärts verschoben; bei Typ 4) [3].

Aufgrund fehlender breit akzeptierter Definition der Knie-Arthrofibrose unterscheiden sich die Angaben zur Inzidenz der Erkrankung. So wird diese Häufigkeit nach komplettem Kniegelenkersatz auf 1% bis 15% geschätzt [1]. In Deutschland wird die Rate der Knie-Arthrofibrose nach Kniegelenkersatz mit 6% bis 10% angegeben; es werden in Deutschland jährlich etwa 50.000 neue Erkrankte mit Arthrofibrose geschätzt, darunter 18.000 Erkrankte nach Kniegelenkersatz [2]. Ein Häufigkeitsspiegel liegt zwischen 20 und 30 Jahren (meist Kreuzbandersatz nach Sportverletzungen) und ein zweiter zwischen 55 und 65 Jahren (meist Gelenkersatz bei degenerativen Veränderungen); Frauen sind etwas häufiger betroffen (ca. 60%) [2].

## **Vorbeugung und Behandlung der Knie-Arthrofibrose**

Bei Vorbeugung der Knie-Arthrofibrose wird der optimierten postoperativen Schmerzkontrolle zugeschrieben; medikamentös werden Steroid-Antiphlogistika und Interleukin-1 Rezeptor-Antagonisten eingesetzt, die die Entzündung (mit u.a. Freisetzung der Wachstumsfaktoren für Fibroblasten) und die Bildung der fibrotischen Gewebe mindern sollen [1]. Der Vermeidung von Stress und schwierigen emotionalen Situationen vor der Operation, während des klinischen Aufenthaltes und in der Rehabilitationsphase (Effekt von Stresshormonen auf Vermehrung von Fibroblasten) wird neuerdings ebenfalls eine Rolle hinsichtlich der Prävention der Arthrofibrose zugeschrieben [2].

Bei Behandlung der Knie-Arthrofibrose werden verschiedene Interventionen eingesetzt [1,2,4,5]. Zur Verbesserung der Knie-Beweglichkeit wird Krankengymnastik empfohlen, ggf. in Kombination mit einer Lymphdrainage. Eine weitere Option der Mobilisation für das Kniegelenk ist eine elektrisch angetriebene Bewegungsschiene. Oft wird bei der Behandlung der Arthrofibrose die sogenannte MUA (Narkose-Mobilisation; engl. „manipulation under anaesthesia“, auch als „Brisement force“ bezeichnet) eingesetzt. Bei dieser erhalten Betroffene eine kurze Vollnarkose, während der das Kniegelenk durch den Behandelnden intensiv bewegt wird mit dem Ziel, die fibrotischen „Vernarbungen“ zu zerreißen und damit die Gelenkbeweglichkeit wiederherzustellen. Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind arthroskopische und offene Arthrolyse (Entfernung des fibrotischen Gewebes), ebenfalls mit dem Ziel der Wiederherstellung der Gelenkbeweglichkeit. Bei Arthrofibrose aufgrund von mechanischen Komplikationen nach der Implantation eines künstlichen Kniegelenkes kann auch ein Wechsel der Endoprothese erfolgen. Alle invasiven Maßnahmen beinhalten grundsätzlich das Risiko, dass durch das erneute Trauma wieder eine Arthrofibrose auftritt bzw. gefördert wird.

Die Auswahl jeweiliger Therapieoptionen hängt entsprechend dem Konsensuspapier der „Knee Joint Fibrosis Working Group“ von Krankheitsstadium ab [1], wobei zunächst nicht-chirurgische Interventionen wie Physiotherapie, Dehnung, Bewegungsübungen und Relaxation eingesetzt werden. Ein stärkerer Effekt wird eher in der Frühphase der Krankheit erwartet. In dieser Phase kann bei fehlendem Effekt der obengenannten nicht-chirurgischen Interventionen eine MUA erfolgen. Chirurgische Maßnahmen wie arthroskopische Arthrolyse (bevorzugte, d.h. first-line Therapie) und offene Arthrolyse werden meistens erst eingesetzt, wenn nicht-chirurgische Maßnahmen keinen Erfolg zeigen. Bei Bedarf erfolgt ggf. der Ersatz der Knie-Endoprothese oder einzelner Komponenten [1]. Die MUA kann trotz fehlendem Schnitt der Haut als eine „quasi-chirurgische“ Intervention angesehen werden, da sie unter Anwendung der Anästhesie mit dem Ziel der Zerstörung des überschüssigen Bindegewebes erfolgt. Außerdem hat die MUA auch einen eigenen OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel) Kode. Daher wird die MUA bei dem vorliegenden Bericht ebenfalls als Prüfintervention betrachtet.

Heutzutage wird von einigen Autoren der frühe Beginn der kausalen antifibrotischen medikamentösen Therapie in der proliferativen Phase der Erkrankung den anderen Therapieformen wie intensiven Dehnübungen vorgezogen [2]. Die konservative Therapie kann 6 bis 12 Monate dauern. Chirurgische Interventionen sind nach diesem Konzept erst in der Adhäsionsphase der Erkrankung notwendig. Die Arthrolyse und vor allem die MUA werden bei Knie-Arthrofibrose zunehmend kritisch gesehen, da sie nur eine kurzfristige Verbesserung der Beweglichkeit mit einer Rezidivrate von ca. 70% erreichen. Als Erklärung für das neuerliche Auftreten der Arthrofibrose wird bei diesem Konzept ein Wiederaufflammen der arthrofibrotischen Prozesse durch das erneute Trauma infolge dieser Intervention gesehen [2].

### **1.3 Versorgungssituation**

#### **Voraussetzungen für die Nutzung der operativen Verfahren zur Behandlung der Knie-Arthrofibrose**

Die operativen Verfahren zur Behandlung der Knie-Arthrofibrose (arthroskopische und offene Arthrolysen, Kniegelenkersatz) werden unter der Leitung von Fachärztinnen bzw. Fachärzten für Orthopädie und Unfallchirurgie bzw. vergleichbaren Qualifikationen überwiegend in spezialisierten orthopädischen Versorgungseinrichtungen durchgeführt. Für die Durchführung der MUA wird ebenfalls eine vergleichbare Fachqualifikation benötigt. Dieses „quasi-operative“ Verfahren erfolgt aufgrund der notwendigen Anästhesie ebenfalls in entsprechenden orthopädischen Einrichtungen.

#### **Regulatorischer Status der operativen Verfahren zur Behandlung der Knie-Arthrofibrose**

Alle obengenannten operativen Verfahren zur Behandlung der Knie-Arthrofibrose sind seit langem in Deutschland durchgeführte Interventionen und haben spezielle OPS Kodierungen. So werden offen-chirurgische und arthroskopische Arthrolyse unter den jeweiligen OPS-2023-Kodes 5.800.6h bzw. 5-810.2h geführt, ein Wechsel einer Endoprothese am Kniegelenk unter OPS-2023-Kode 5-823. Für die MUA wird der OPS-2023 Kode 8-210 „Brisement force“ in der Rubrik „Forcierte Korrektur von Adhäsionen und Deformitäten“ verwendet. Alle aufgeführten Interventionen können daher über die gesetzlichen Krankenkassen abgerechnet werden.

#### **Inanspruchnahme der operativen Verfahren zur Behandlung der Knie-Arthrofibrose**

Es gibt keine genauen Daten zur Häufigkeit der Anwendung operativer Verfahren bei der Behandlung der Knie-Arthrofibrose in Deutschland. Auch für die MUA fehlen solche Daten. Die MUA und die arthroskopische Arthrolyse können ambulant erbracht werden. Die offene Arthrolyse und ein Endoprothesenwechsel erfolgen stationär. Laut Datenanalysen des IGES (Institut für Gesundheits- und Sozialforschung) für das Jahr 2019 wurden als vollstationäre Behandlungen am Knie mehr als 6.000 offene und mehr als 9.000 arthroskopische Arthrolysen (OPS-Kode 5.800.6h bzw. 5-810.2h) sowie mehr als 10.000 MUA abgerechnet [6]. Es ist

allerdings unklar, wieviel von den jährlich mehr als 20.000 durchgeführten Endoprothesenwechseln (OPS-Kode 5-823, Vielzahl an unterschiedlichen Unterkodes) durch Arthrofibrose bedingt sind.

#### **1.4 Anliegen des Themenvorschlagenden**

Der Themenvorschlagende ist selber von der Erkrankung betroffen und leidet stark unter den Beeinträchtigungen, die mit der Erkrankung einhergehen können. Er interessiert sich für die Frage, ob operative Behandlungsverfahren zu einer Entlastung beitragen können.

## 2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind:

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit operativen Verfahren im Vergleich zu einer Behandlung ohne diese Verfahren bei Patientinnen und Patienten mit Arthrofibrose im Knie,
- die Bestimmung der Kosten (Interventionskosten) und die Bewertung der Kosteneffektivität sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der medizinischen Intervention verbunden sind.

### 3 Projektverlauf

Aus den im Vorschlagszeitraum von August 2021 bis Juli 2022 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten sowie Bürgerinnen und Bürgern besetzten Auswahlbeirats das Thema „Arthrofibrose (überschießende Narbenbildung) im Knie: Können operative Verfahren Bewegungseinschränkungen und Schmerzen reduzieren?“ für die Erstellung eines ThemenCheck-Berichts ausgewählt.

Die Erstellung des ThemenCheck-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines ThemenCheck-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst das vorliegende Berichtsprotokoll.

Um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck zu gewinnen, wie Patientinnen und Patienten (oder ihre Angehörigen) die Erkrankung erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung wünschen, werden von den externen Sachverständigen Betroffene eingebunden.

Auf Basis des vorliegenden Berichtsprotokolls erstellen die externen Sachverständigen unter Anwendung der Methodik des IQWiG einen vorläufigen ThemenCheck-Bericht. Vor der Veröffentlichung wird ein Review des vorläufigen Berichts durch eine nicht projektbeteiligte Person durchgeführt. Der vorläufige Bericht wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an die Anhörung erstellen die externen Sachverständigen den ThemenCheck-Bericht. Dieser wird vom IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende ThemenCheck-Bericht mit dem Herausgeberkommentar sowie eine allgemein verständliche Version (ThemenCheck kompakt: Das Wichtigste verständlich erklärt), werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 2 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen Bericht veröffentlicht.

## **4 Methoden**

Dieser ThemenCheck-Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [7] erstellt.

### **4.1 Nutzenbewertung**

#### **4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien**

##### **4.1.1.1 Population**

In den ThemenCheck-Bericht werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit Arthrofibrose im Knie aufgenommen.

Da die Diagnosestellung der Knie-Arthrofibrose meistens rein klinisch erfolgt und der Diagnosestellung der Kniegelenksteifigkeit ähnelt, werden Evidenzquellen für Kniegelenksteifigkeit mit Arthrofibrose als wahrscheinliche Ursache für die Gelenksteifigkeit ebenfalls berücksichtigt.

##### **4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung mit operativen Verfahren bzw. MUA (s. Hintergrund, Abschnitt 1.2) dar.

Zu operativen Verfahren zählen vor allem die arthroskopische und die offene Arthrolyse (jeweils Entfernung des fibrotischen Gewebes) sowie der Ersatz einer Knie-Endoprothese. Die häufig angewendete MUA erfolgt zwar ohne Eröffnung der Haut, aber unter Anwendung von Anästhesie, bezweckt die Zerreißung des entstandenen Bindegewebes und kann somit als eine „quasi-chirurgische“ Intervention angesehen werden, weshalb Evidenzquellen zur Anwendung dieser Intervention im vorliegenden Bericht ebenfalls berücksichtigt werden.

Als Vergleichsintervention gilt die Behandlung der Zielpopulation ohne Anwendung operativer Verfahren bzw. MUA. Zu den Vergleichsinterventionen zählen alleinige abwartende Strategien, nicht-operative Therapie und Sham-Intervention. Hinsichtlich der Vergleichsintervention bestehen keine weiteren Einschränkungen.

Es wird geprüft, ob die Anwendung der in den Studien gegebenenfalls eingesetzten medikamentösen Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgt.

##### **4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Morbidität, wie
  - Beweglichkeit des Gelenks (Grad oder Rating Score)

- Schmerzen (z.B. Visuelle Analogskala [VAS] oder Numerische Rating-Skala [NRS])
- Aktivitäten des täglichen Lebens
- Rezidiv
- Notwendigkeit erneuter Interventionen
- Mortalität
- unerwünschte Ereignisse, wie postoperative Infektionen, Hämarthrosen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

#### **4.1.1.4 Studientypen**

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

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

Falls keine RCTs in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorliegen, werden schrittweise auch Studien einer niedrigeren Evidenzstufe eingeschlossen:

- 1) RCTs,
- 2) quasirandomisierte kontrollierte Studien,
- 3) prospektive vergleichende Kohortenstudien.

Dabei erfolgt der Einschluss von nicht randomisierten vergleichenden Studien ausschließlich bei adäquater Confounderkontrolle. Eine adäquate Confounderkontrolle liegt vor, wenn das Problem einer möglichen Strukturungleichheit bei der Planung und Auswertung der entsprechenden Studien berücksichtigt wurde. Hierfür müssen Daten zu wesentlichen Basischarakteristika aller verglichenen Gruppen verfügbar sein, um den Einfluss wichtiger Confounder abschätzen zu können. Erforderlich sind hierfür Daten mindestens zu folgenden Confoundern: Alter, Geschlecht.



#### 4.1.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### 4.1.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### 4.1.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
EN1	Patientinnen und Patienten mit Arthrofibrose im Knie (siehe auch Abschnitt 4.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: Behandlung mit operativen Verfahren bzw. MUA (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN3	Vergleichsintervention: Behandlung ohne Anwendung operativer Verfahren bzw. MUA (siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
EN4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.1.3 formuliert
EN5	Studientyp (siehe auch Abschnitt 4.1.1.4)
EN6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EN7	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [8], TREND- [9] oder STROBE-Statements [10] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; EN: Einschlusskriterien Nutzenbewertung; MUA: Narkose-Mobilisation; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs	

#### 4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

## **4.1.2 Informationsbeschaffung**

### **4.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Parallel zur Erstellung des ThemenCheck-Berichtsprotokolls erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 12.07.2023 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrundeliegenden Studien bzw. Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des ThemenCheck-Berichtsprotokolls anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

### **4.1.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien**

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt 4.1.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien bzw. Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

### **Primäre Informationsquellen**

- Bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Aufgrund der separaten Suchen in ClinicalTrials.gov wird aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieses Registers entfernt.

### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- Anwendung weiterer Suchtechniken:
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen ThemenCheck-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

#### **4.1.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene**

##### **Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Die MEDLINE Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

##### **Umfassende Informationsbeschaffung von Studien**

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt 4.1.2.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [11] sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase Suche werden MEDLINE Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Suche Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

#### **4.1.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung**

##### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken**

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

##### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

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

- Studienregister

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

#### **4.1.3 Informationsbewertung und -synthese**

##### **4.1.3.1 Darstellung der Einzelstudien**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Je Endpunkt wird vorzugsweise der späteste Messzeitpunkt dargestellt.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt

und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.1.3.3 bis 4.1.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

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

#### **4.1.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

##### **A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

##### **B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

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

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

### 4.1.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [12] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.1.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.1.3.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools.

Wenn das Vorhandensein von Heterogenität nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann, wird für die Gesamteffektschätzung ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet. Dabei erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Knapp-Hartung-Verfahrens. Ist das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung schmäler als das Konfidenzintervall nach DerSimonian-Laird, wird die Knapp-Hartung-Schätzung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Ansonsten wird die Schätzung ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur betrachtet. Die Schätzung des Heterogenitätsparameters erfolgt nach Paule-Mandel [13]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt mit Konfidenzintervall im Forest Plot dargestellt, wenn die Schätzung informativ ist, also z. B. das Konfidenzintervall des gepoolten Effekts vollständig in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Zusätzlich wird ggf. zur Darstellung der Heterogenität das Prädiktionsintervall angegeben.

In Situationen, in denen die Schätzung von Knapp-Hartung nicht informativ ist oder bei statistisch nachgewiesener Heterogenität, ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll. In diesen Fällen erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse. Bei 4 oder mehr Studien wird hierzu das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

Da die Heterogenität im Fall sehr weniger (2 bis 4) Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wird im Fall von 2 Studien aus pragmatischen Gründen ein Modell mit festem Effekt verwendet, sofern keine deutlichen Gründe dagegensprechen. Im Fall von mehr als 2 Studien muss die Anwendung eines Modells mit festem Effekt explizit begründet werden. Ist die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) informativ, so wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird zusätzlich geprüft, ob das DerSimonian-Laird-Verfahren ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian-Laird nicht statistisch signifikant, wird die Knapp-Hartung-Schätzung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) verwendet. Ist die Schätzung nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht informativ, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst.

#### **4.1.3.4 Sensitivitätsanalysen**

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die bspw. durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.1.3.6).

#### **4.1.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- bzw. Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter,
- Krankheitsschweregrad,
- Zeit nach der Operation

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt ggf. eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Bspw. kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.1.3.6).

#### 4.1.3.6 Aussagen zur Beleglage

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

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 2 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 2: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte <sup>a</sup>	
			deutlich		mäßig	nein
<b>Qualitative Ergebnis- sicherheit</b>	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [7])						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

#### 4.1.4 Ergänzende Darstellungen

Falls weder RCTs noch quasirandomisierte kontrollierte Studien oder prospektiv vergleichende Kohortenstudien in ausreichender Zahl und Qualität vorliegen, werden



ergänzend die aktuellen systematischen Übersichten mit einbezogenen Studien niedrigerer Evidenzebenen dargestellt und zusammengefasst ohne Auswertung der einzelnen Studien. Diese zusammengefassten Ergebnisse fließen aufgrund der unzureichenden Aussagekraft der diesen systematischen Übersichten zugrundeliegenden Studiendesigns nicht in die Nutzenbewertung ein.

## **4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung**

### **4.2.1 Interventionskosten**

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die zusätzlich mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Sofern die Prüf- oder Vergleichsintervention aus mehreren Leistungen besteht, werden alle Komponenten dargestellt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, z. B. aus der Datenbank der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA), dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis-Related-Groups(DRG)-Katalog oder ähnlich geeignete Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Sofern notwendig, werden alternative Vorgehensweisen zur Bestimmung der Interventionskosten transparent dargestellt. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Patientin bzw. Patient und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten sowie Zuzahlungen werden getrennt ausgewiesen.

### **4.2.2 Systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Evaluationen**

#### **4.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht**

##### **4.2.2.1.1 Studientypen**

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien mit einer Aussage zur Kosteneffektivität einbezogen [14], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne). Werden diese Studientypen im Rahmen der Recherche nicht identifiziert, erfolgt der Einschluss vergleichender gesundheitsökonomischer Studien mit einer Aussage zu den Kosten der Prüfintervention und Vergleichsintervention, das heißt Kosten-Kosten-Analysen.

##### **4.2.2.1.2 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfügbar sein.

#### 4.2.2.1.3 Gesundheitssystem bzw. geografischer Bezug

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

#### 4.2.2.1.4 Tabellarische Darstellung der Kriterien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 1 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

Einschlusskriterien	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt 4.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar
EÖ3	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
EÖ: Einschlusskriterien ökonomische Bewertung	

#### 4.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

##### Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - HTA Database

##### Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörung zum vorläufigen ThemenCheck-Bericht
- Autorinnen- und Autorenanfragen

#### **4.2.2.3 Selektion relevanter Publikationen**

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 3) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

#### **4.2.2.4 Informationsbewertung**

##### **Datenextraktion**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

##### **Bewertung der Berichtsqualität**

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022-Statement) [15].

##### **Bewertung der Übertragbarkeit**

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [16].

#### **4.2.2.5 Informationsanalyse und -synthese**

Es werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen. Ergänzend können auch vergleichende gesundheitsökonomische Studien mit Aussagen ausschließlich zu den Kosten der Prüfindervention und Vergleichsintervention betrachtet werden.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität bzw. der in den Studien berichteten Kosten und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im ThemenCheck-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

### **4.3 Ethische Aspekte**

#### **4.3.1 Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung ethischer Aspekte**

Die Bearbeitung der ethischen Domäne zielt darauf ab, die Frage zu beantworten, wie verschiedene operative Verfahren (z. B. arthroskopische und offene Arthrolyse, Ersatz einer Knie-Endoprothese bzw. MUA) bei der Behandlung von Arthrofibrose am Knie ethisch zu bewerten sind.

Diese Bewertung erfolgt vor dem Hintergrund der Informationen aller Domänen des HTA-Berichts (Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie sowie soziale, organisatorische und rechtliche Aspekte). Für die Bearbeitung der ethischen Aspekte wird methodisch einem *Prinzipienansatz* gefolgt. Inhaltlich werden die Prinzipien über das Public Health Ethik-Rahmengerüst von Strech und Marckmann (2010) [17] bestimmt, dem ein Prinzip zur Abdeckung umweltethischer Aspekte hinzugefügt wird; bei Bedarf werden weitere Prinzipien, z.B. anhand des Hofmannschen Fragenkatalogs [18], ergänzt. Zusätzlich werden die Folgen des HTA-Berichts berücksichtigt, wodurch mögliche ethische Aspekte des HTA-Berichts selbst (wie durch die Veröffentlichung, Disseminierung oder Implementierung der Ergebnisse) berücksichtigt werden sollen.

Anhand von recherchierter Fachliteratur und eigener theoretischer Reflexion werden Spezifizierungen der Prinzipien (= *ethische Aspekte*) herausgearbeitet, die für die Planung (inkl. Informierung von Patientinnen und Patienten), Anwendung und Evaluation eines operativen Verfahrens bei Arthrofibrose am Knie bedeutsam sind. Die Spezifizierungen bzw. Aspekte ermöglichen es, die empirischen Ergebnisse (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Soziales, Organisatorisches) und die hermeneutischen Ergebnisse (teilweise Soziales, teilweise Organisatorisches, Recht) ethisch einzuordnen und so die operativen Verfahren anschließend zusammenfassend zu bewerten.

Für ethische Aspekte, die von keiner anderen Domäne direkt (v.a. empirisch) adressiert werden, werden von der Ethik-Domäne auch eigenständige Ergebnisse (wiederum auf Basis von Fachliteratur oder theoretischer Reflexion) erarbeitet; für die Abschätzung und Einordnung möglicher Folgen des HTA-Berichts selbst wird auf (diskursive) theoretische Reflexion zurückgegriffen.

#### **4.3.2 Informationsbeschaffung**

##### **Orientierende Recherche**

Fachliteratur für die Spezifizierungen bzw. für die ethischen Aspekte werden durch zwei Strategien gewonnen: 1) orientierende Literaturrecherche zu ethischen Aspekten von Gelenkchirurgie, und 2) orientierende Literaturrecherche zu ethischen Aspekten bei den für den Bericht ausgewählten operativen Verfahren für die Behandlung von Arthrofibrose (am Knie), v.a. auch allgemein zu Arthrolyse und Arthroskopie bzw. Knie-Endoskopie. Für beide Strategien werden die folgenden Datenbanken verwendet: PubMed/MEDLINE, PhilPapers und BELIT. Die Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu ethischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Für die Beschaffung der erforderlichen (oder zumindest wünschenswerten) Informationen zu Aspekten, die von keiner anderen Domäne adressiert werden, werden bei Bedarf ebenfalls orientierte Recherchen durchgeführt, die auf dieselben Datenbanken zurückgreifen können.

### **Weitere Informationsquellen**

Die im Rahmen dieses Berichts durchgeführten Treffen mit Betroffenen werden im Hinblick auf weitere ethische Aspekte sowie auf (empirische) Informationen zu bereits identifizierten Aspekten ausgewertet. Ebenso wird geprüft, ob relevante Selbsthilfegruppen oder Patientenorganisationen u.Ä. für ethische Aspekte relevantes Material zur Verfügung stellen. Die Prüfung der Dokumente erfolgt ebenfalls durch 1 Person und wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert. Für die Erarbeitung ethischer Aspekte auf Grundlage einer theoriebasierten Reflexion durch die Berichtsautoren wird ausschließlich der oben erwähnte Prinzipienansatz verwendet.

Es wird auch Literatur aus den anderen Domänen des Berichts berücksichtigt, wenn diese gemäß Einschätzung der jeweiligen Berichtsautorinnen und Berichtsautoren Hinweise auf mögliche ethische Aspekte enthalten.

### **4.3.3 Informationsaufbereitung**

#### **Informationsextraktion/Sammlung ethischer Aspekte**

Die ethischen Aspekte werden in einer Tabelle extrahiert, in der sie als Spezifizierungen der Prinzipien des erweiterten Public Health Ethik-Rahmengerüsts ausgewiesen werden [17,18]. Ebenso wird die Informationsquelle (Literaturrecherche, Interview-Transkripte, theoretische Reflexion) festgehalten. Das Vorgehen wird durch eine zweite Person qualitätsgesichert.

#### **Ethische Bewertung**

Die Informationen der anderen Domänen sowie die spezifisch gesuchten Informationen für die Ethik-Domäne werden anhand der ethischen Aspekte eingeordnet, um so eine (zusammenfassende) ethische Bewertung der operativen Verfahren bei der Behandlung von Arthrofibrose (am Knie) vornehmen zu können. Die ethischen Aspekte können dabei nach Relevanz gewichtet werden. Dies findet v.a. im Rahmen einer moderierten Diskussionsrunde mit den Vertreterinnen und Vertretern aller Domänen des HTA-Berichts statt; dabei werden auch die Formulierungen der (zusammenfassenden) ethischen Bewertung geprüft.

Die ethische Bewertung erfolgt auch in Hinblick auf die Vergleichsinterventionen (abwartende Strategien, nicht-operative Behandlung, Sham-Intervention), wengleich diese nicht systematisch ethisch bearbeitet werden. Wenn geeignet, wird auch die Qualität der verfügbaren Evidenz (gemäß Beurteilung der jeweiligen Domänen) für die ethische Bewertung aufgegriffen.

## Informationsdarstellung

In tabellarischer Form dargestellt werden a) die verwendeten Prinzipien, b) die ethischen Aspekte (Spezifizierungen der Prinzipien) und c) die jeweils verwendete Informationsquelle. Die (zusammenfassende) ethische Bewertung der operativen Verfahren bei der Behandlung von Arthrofibrose (am Knie) auf Grundlage der identifizierten und gegebenenfalls gewichteten ethischen Aspekte erfolgt narrativ.

### 4.4 Soziale Aspekte

#### 4.4.1 Ziele und theoretische Grundlage der Berücksichtigung sozialer Aspekte

Soziale Aspekte beschreiben empirische Sachverhalte, die mit gesellschaftlichen oder soziokulturellen Zuständen, Zusammenhängen und/oder (möglichen) Folgen einer Erkrankung und/oder einer Gesundheitstechnologie zusammenhängen. Das Ziel der Bearbeitung sozialer Aspekte ist daher die Beantwortung der Frage, welche *soziale Determinanten* (soziodemographische Charakteristika der Betroffenen), *soziale Implikationen* (z.B. Handlungskontexte, Präferenzen und Meinungen, etablierte soziale Normen) und *soziale Folgen* (mögliche Effekte auf – zukünftige – Gesundheitsversorgung, therapeutische Beziehung oder Finanzierung der Technologie etc.) bei der im Bericht betrachteten operativen Verfahren bei der Behandlung von Arthrofibrose am Knie festzustellen sind.

Determinanten, Implikationen und Folgen werden über eine Matrix miteinander in Beziehung gebracht (z.B. unterschiedliche soziale Implikationen je nach Betrachtung des Geschlechts oder der Ethnizität der Betroffenen). Für die inhaltliche Bestimmung (welche Determinanten, Implikationen und Folgen können/sollen betrachtet werden?) wird auf bereits existierende Methodenliteratur zurückgegriffen [19-21].

So werden bei der Bearbeitung der sozialen Aspekte neben 1) der Berücksichtigung soziodemographischer Charakteristika und der Lebenssituation (soziale Determinanten) von Patientinnen und Patienten, die an Arthrofibrose am Knie leiden, u.a. folgende soziale Implikationen und Folgen betrachtet: 2) Präferenzen/Einstellungen und Meinungen/Überzeugungen (inkl. Erfahrungen) von (potenziell) mit verschiedenen operativen Verfahren (Arthrolyse, Narkose-Mobilisation, Ersatz Knie-Endoprothese) behandelten Personen, 3) Zugang zu den verschiedenen operativen Verfahren und 4) Folgen für das Sozialleben bei Inanspruchnahme bestimmter operativer Verfahren.

#### 4.4.2 Informationsbeschaffung

Soziale Aspekte finden sich vornehmlich in empirisch-sozialwissenschaftlichen Studien, können aber auch in anderen wissenschaftlichen Publikationen angesprochen werden. Wichtig ist hierbei die Unterscheidung von Aspekten, die empirisch (hinreichend) durch

geeignete Studien belegt sind, und von Aspekten, die auf theoretischen Erwägungen oder (Einzel-)Erfahrungen beruhen und daher nur einen hypothetischen Charakter haben.

Um Informationen zu sozialen Aspekten von operativen Verfahren zur Behandlung von Arthrofibrose am Knie zu gewinnen, werden orientierende Recherchen für die oben genannten Aspektbereiche durchgeführt. Hierbei wird vorrangig nach empirischen (sozialwissenschaftlichen) Studien gesucht, aber auch weitere wissenschaftliche (z.B. theoretische/konzeptuelle) Literatur einbezogen.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt: PubMed/MEDLINE, Google Scholar.

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von einer Person auf Aussagen zu sozialen Aspekten der zu untersuchenden Technologie oder der Erkrankung gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine zweite Person qualitätsgesichert.

### **Weitere Informationsquellen**

Als weitere Informationsquellen kommt die eingeschlossene Literatur aus den anderen Domänen des HTA-Berichts in Frage, so insbesondere jene der Nutzenbewertung, der Gesundheitsökonomie und der Ethik. Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu sozialen Argumenten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert. Zudem wird *ergänzend* das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und Autoren bezogene Nachdenken über mögliche soziale Aspekte („reflective thoughts“) genutzt [22].

### **4.4.3 Informationsaufbereitung**

Alle identifizierten sozialen Aspekte werden in Tabellen extrahiert. Hierbei wird neben der Kategorie des sozialen Aspektes (Determinante, Implikation, Folge oder ein Zusammenhang zwischen diesen) transparent festgehalten, aus welcher Informationsquelle der jeweilige Aspekt bezogen wurde, ob es sich um einen empirisch belegten Aspekt (und *kursorisch* wie die Evidenz angesichts der empirische[n] Studie[n] einzuschätzen ist) oder um einen hypothetischen Aspekt handelt, und ob der Aspekt (eher) auf der individuellen Ebene, der Ebene der sozialen Gruppe oder der (Gesamt-)Gesellschaft zu verorten ist.

## **4.5 Rechtliche und organisatorische Aspekte**

### **4.5.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung rechtlicher und organisatorischer Implikationen**

Im ThemenCheck-Bericht werden Argumente bzw. Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie beinhalten.

Entsprechende Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber bspw. auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

#### **4.5.2 Informationsbeschaffung**

##### **Orientierende Recherche**

Für die Aufarbeitung rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- nationale und regionale Register
- Gesetze, Verordnungen oder Richtlinien
- interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretungen

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von 1 Person auf Aussagen zu rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

##### **Weitere Informationsquellen**

Die folgenden Dokumente werden auf mögliche rechtliche und / oder organisatorische Argumente geprüft:

- in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien
- in die gesundheitsökonomische Bewertung eingeschlossene Studien
- das Protokoll zur Dokumentation der Diskussion mit den befragten Betroffenen

Die Prüfung der Dokumente auf Aussagen zu rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten der zu untersuchenden Technologie erfolgt durch 1 Person. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

Sollten sich in den vorgenannten Informationsquellen nur unzureichende Informationen finden, können ergänzend auch weitere Stakeholder befragt werden.

Zusätzlich können „reflective thoughts“, also das reflektierte und auf das Wissen der Berichtsautorinnen und -autoren bezogene Nachdenken über mögliche rechtliche oder organisatorische Argumente, als Informationsquelle genutzt werden [22].



### **4.5.3 Informationsaufbereitung**

#### **Datenextraktion**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

#### **Rechtliche Aspekte**

Rechtliche Aspekte im ThemenCheck-Bericht beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (z. B. Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (z. B. Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [23] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

#### **Organisatorische Aspekte**

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, welche durch eine Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [24] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden.

### **4.6 Domänenübergreifende Zusammenführung**

Die relevanten Argumentationsstränge und Ergebnisse aller Domänen (Nutzenbewertung, Gesundheitsökonomie, Ethik, Soziales, Recht und Organisation) werden abschließend qualitativ zusammengeführt. Dieser Schritt wird durch eine Diskussionsrunde mit allen Berichterstellerinnen und -erstellern, die sich für die Domänen verantwortlich zeichnen, unterstützt.

Für die Zusammenführung der Ergebnisse der Domänen des ThemenCheck-Berichts wird ggf. ein logisches Modell in Anlehnung an INTEGRATE-HTA erstellt [25].

## 5 Literatur

1. Kalson N, Borthwick L, Mann D, Deehan D, Lewis P, Mann C et al. International consensus on the definition and classification of fibrosis of the knee joint. *Bone Joint J* 2016; 98-B(11): 1479-1488.
2. Traut P. Klinische Diagnostik, Differenzialdiagnostik, Pathogenese- und Stadienmodell der Arthrofibrose. *Unfallchirurgie* 2022; (125): 839–848.
3. Shelbourne K, Patel D. Treatment of limited motion after anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1999; 7(2): 85-92.
4. Traut P, Rückert U. Mythos Verklebung - Update Arthrofibrose. *Physiopraxis* 2020; 18(1): 32-37.
5. Kieslich K, Rückert U. Prävention, physiotherapeutische prä- und postoperative Behandlung sowie Rehabilitation der Arthrofibrose. *Unfallchirurgie* 2022; 125: 849–855.
6. Albrecht M, Mansky T, Sander M, Schiffhorst G. Gutachten nach § 115b Abs. 1a SGB V [online]. 2022. [Zugriff: 20.08.2023]. URL: [https://www.iges.com/kunden/gesundheit/forschungsergebnisse/2022/erweiterter-aop-katalog/index\\_ger.html](https://www.iges.com/kunden/gesundheit/forschungsergebnisse/2022/erweiterter-aop-katalog/index_ger.html).
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. [Zugriff: 19.09.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-7-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf).
8. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
9. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
10. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP et al. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.
11. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N, Hausner E, Sauerland S, Haynes RB. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626.
12. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Chichester: Wiley; 2000.

13. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10 Suppl 1): 25-27.
14. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
15. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value Health* 2022; 25(1): 3-9.
16. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary [online]. 10.2011 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA\\_adptation\\_toolkit\\_2011\\_version\\_5.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2011/01/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011_version_5.pdf).
17. Strech D, Marckmann G. *Public Health Ethik*. Berlin/Münster: Lit-Verlag; 2010.
18. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. *Int J Technol Assess Health Care* 2014; 30(1): 3-9.
19. European Network for Health Technology Assessment. Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model; version 3.0 [online]. 25.01.2016 [Zugriff: 25.07.2022]. URL: <https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf>.
20. Gerhardus A, Stich AK. Die Bewertung sozio-kultureller Aspekte im HTA. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Lühmann D, Zentner A (Ed). *Health Technology Assessment; Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung*. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 312-320.
21. Mozygemba K, Hofmann B, Lysdahl KB, Pfadenhauer L, Van der Wilt G, Gerhardus A. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). *Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies*. 01.02.2016 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.

22. Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B. Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies [online]. 01.02.2016 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.

23. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Van der Wilt G, Buchner B. Guidance to assess legal aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns J, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/3.-Guidance-for-assessing-effectiveness-economic-aspects-ethical-aspects-socio-cultural-aspects-and-legal-aspects-in-complex-technologies.pdf>.

24. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M, Zentner A. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Zentner A (Ed). Health Technology Assessment; Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.

25. Wahlster P, Brereton L, Burns J, Hofmann B, Mozygemba K, Oortwijn W et al. Guidance on the integrated assessment of complex health technologies – The INTEGRATE-HTA Model [online]. [Zugriff: 08.11.2022]. URL: <https://validatehta.eu/wp-content/uploads/2022/07/2.-Guidance-on-the-integrated-assessment-of-complex-health-technologies-the-INTEGRATE-HTA-model.pdf>.

26. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

## Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

### Suche nach systematischen Übersichten

#### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 11, 2023

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [26] – High specificity strategy

#	Searches
1	arthrofibrosis.mp.
2	(knee* adj3 stiff*).ti,ab.
3	or/1-2
4	cochrane database of systematic reviews.jn.
5	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
6	meta analysis.pt.
7	or/4-6 [Wong - High specificity strategy]
8	7 not (exp animals/ not humans.sh.)
9	and/3,8
10	9 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

#### 2. International HTA Database

*Suchoberfläche: INAHTA*

#	Searches
1	arthrofibrosis
2	knee* AND stiff*
3	#2 OR #1