

Methodenplan

zur

**Entwicklung der evidenzbasierten Leitlinie der
Stufe 3 zur Therapie der Psoriasis vulgaris
im Auftrag der DDG und in Kooperation mit dem BVDD**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Verantwortlichkeiten	5
1.1 ZUSAMMENSETZUNG DER LL-GRUPPE.....	7
2 Prozess der LL-Erstellung	8
2.1 ZEITPLAN	8
2.2 FESTLEGUNG DER ZIELE.....	9
2.3 ADAPTATION DER NIEDERLÄNDISCHEN LEITLINIE	9
2.3.1 <i>Auswahl einer Vorlage zur Adaptation</i>	9
2.3.2 <i>Bewertung der niederländische Leitlinie</i>	9
2.3.3 <i>Modifikationen und Erweiterung der niederländischen Leitlinie</i>	10
2.4 SYSTEMATISCHE LITERATURRECHERCHE.....	10
2.4.1 <i>Durchführung der Literatursuche zur systemischen Therapie und Fototherapie</i>	11
2.4.2 <i>Durchführung der Literatursuche topische Therapie und sonstige Therapien</i>	12
2.4.3 <i>Kritische Bewertung der Literatur</i>	13
2.4.4 <i>Dokumentation der bewerteten Literatur</i>	15
2.5 VERFASSEN DER FREITEXTE	16
2.5.1 <i>Integration der bewerteten Literatur in die Leitlinie</i>	16
2.5.2 <i>Festlegung der konsensuspflichtigen Passagen</i>	16
2.5.3 <i>Verfassen der Freitexte</i>	16
2.5.4 <i>Interner Review-Prozess der Leitlinienkapitel</i>	16
3 Arbeitstreffen der 5+5 Gruppe	17
3.1 ERSTES TREFFEN (30.06.2004) DER 5+5 GRUPPE UND DER PATIENTENVERTRETER.....	17
3.2 ZWEITES TREFFEN (22. BZW. 29.09.2004).....	17
3.3 DRITTES TREFFEN (24.11. BZW. 01.12.2004)	17
3.4 VIERTES TREFFEN (26.01. BZW. 09.02.2005)	18
3.5 FÜNFTES TREFFEN (01.04.2005)	18
3.6 KONSENSUSFINDUNG BEI DEN ARBEITSTREFFEN DER „5+5-GRUPPE“	18
4 Konsensusfindung I	18
4.1 ERSTE KONSENSUSKONFERENZ (10./11.06.2005 BZW. 26./27.08.2005).....	18
4.2 DELPHI VERFAHREN.....	19
5 Externe Begutachtung	19
5.1 REDIGIEREN	19
5.2 PEER REVIEW	19
5.3 BEGUTACHTUNG DURCH EXTERNEN METHODIKER	19
5.4 BEGUTACHTUNG DURCH PATIENTEN.....	19
5.5 BEGUTACHTUNG DURCH ANDERE FACHBEREICHE	19
6 Konsensusfindung II	20
6.1 ZWEITE KONSENSUSKONFERENZ (13./14.01.2006)	20
7 Tabellarische Bewertung	20
7.1 WIRKSAMKEIT.....	20
7.2 SICHERHEIT, VERTRÄGLICHKEIT BEI INDUKTIONSTHERAPIE BZW. ERHALTUNGSTHERAPIE, PRAKTIKABILITÄT FÜR ARZT BZW. PATIENT UND KOSTEN/NUTZEN	21
8 Implementierung	23
9 Evaluation der Leitlinie	23

9.1	EVALUATIONSPLAN	24
9.2	AUSWERTUNG DER EVALUATION	25
10	Einbindung aller betroffenen Gruppen	26
10.1	EINBINDUNG VON PATIENTEN.....	26
10.2	EINBINDUNG ANDERER FACHBEREICHE.....	26
10.3	SCHNITTSTELLENABGRENZUNG.....	27
11	Finanzierung	27
12	Aktualisierung der Leitlinie	27
13	Literatur	28
14	Bisher im Rahmen des Leitlinienprojektes erschienene Publikationen	29
15	Anlagen	30
15.1	ERKLÄRUNG DER UNABHÄNGIGKEIT FÜR EXPERTEN DER LEITLINIENERSTELLUNG.....	31
15.2	EXEMPLARISCHE SUCHSTRATEGIEN	33
15.3	LITERATURBEURTEILUNGSFORMULAR (LBF)	37
15.4	BEWERTUNGSBOGEN FÜR ÜBERSICHTSARBEITEN UND METAANALYSEN NACH SIGN	43

Abkürzungsverzeichnis

AGREE:	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation in Europe
AWMF:	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ:	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BVDD:	Berufsverband der Deutschen Dermatologen
CBO:	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (NL)
CSA:	Ciclosporin
CT:	Controlled Trial (Kontrollierte Studie)
D-LL:	Deutsche Leitlinie
DDG:	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
LBF:	Literaturbeurteilungsformular
LL:	Leitlinie
MA:	Metaanalyse
MTX:	Methotrexat
NICE:	National Institute for Clinical Excellence
NL-LL:	Niederländische Leitlinie
PUVA:	Psoralen + UVA
RCT:	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR:	Systematischer Review
1+1 Gruppe:	Arbeitssteam aus je einem Experten aus der Klinik sowie einem Experten in Niederlassung, Untergruppen der 5+5 Gruppe
5+5 Gruppe:	Von der DDG sowie dem BVDD benannte Expertengruppe, bestehend aus 5 niedergelassenen Dermatologen sowie 5 in der Klinik tätigen Dermatologen

1 Verantwortlichkeiten

<p>Projektleitung</p> <p>Projektkoordination</p> <p>Sekretariat</p> <p>Medizinische Dokumentation</p> <p>Studentische Mitarbeiter</p>	<p>Prof. Dr. med. B. Rzany ScM</p> <p>Dr. med. A. Nast Dr. med. Ch. Kahl (seit 01/2005) Dr. med. M. Follmann MPH MSc (02/2004 bis 01/2005)</p> <p>Frau M. Bollerhoff Frau S. Rosumeck</p> <p>S. Axelrod, K. Hartwig, B. Weikert</p>	<p>Division of Evidence Based Medicine (dEBM) Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, CCM</p>
<p>„5+5 – Gruppe“</p> <p><i>Methotrexat, Biologics</i></p> <p><i>Acitretin, Tazaroten, Psychosoziale Therapie</i></p> <p><i>Fototherapie, Klima-/Balneotherapie, Steinkohlenteer</i></p> <p><i>Fumarsäureester, Dithranol, Calcineurin-Inhibitoren</i></p> <p><i>Ciclosporin, Glukokortikosteroide, Vitamin D₃ und Analoga</i></p>	<p><i>Dermatologen aus der Klinik (benannt von der DDG)</i></p> <p>Prof. Dr. med. J. Prinz, München</p> <p>Dr. med. M. Friedrich, Berlin</p> <p>Prof. Dr. med. W.-H. Boehncke und Dr. med. T. Weberschock, Frankfurt</p> <p>Prof. Dr. U. Mrowietz und Dr. med. I. Kreiselmaier, Kiel</p> <p>Prof. Dr. med. K. Reich (Hamburg/ Göttingen) und Dr. med. J. Mohr, Göttingen</p>	<p><i>Niedergelassene Dermatologen (benannt vom BVDD)</i></p> <p>Dr. med. V. Streit, Buchholz</p> <p>Dr. med. M. Sebastian, Mahlow</p> <p>Dr. med. M. Schlaeger, Oldenburg</p> <p>PD Dr. med. H.-M. Ockenfels, Hanau</p> <p>PD Dr. med. Th. Rosenbach, Osnabrück</p>
<p>Erweiterte, multidisziplinäre Gruppe</p>	<p>Prof. Dr. med. M. Augustin, Hamburg, Dr. med. R. Cummerow (Stellvertreter) (Pharmakoökonomie, benannt von der DDG)</p> <p>PD H.-D. Orzechowski, Berlin, Dr. med. M. Huber (Stellvertreter) (klinische Pharmakologie, benannt von der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie)</p>	

	<p>Prof. Dr. med. G. Schmid-Ott, Hannover (Psychosoziale The- rapien, benannt von dem Ar- beitskreis Psychosomatische Dermatologie der DDG)</p> <p>K.-B. Banditt, B. Sc., Berlin (Fachvertreterin Pflege, benannt von der Pflegedirektion der Cha- rité - Universitätsmedizin Berlin)</p> <p>Herr J. Klaus, Herr J. Koza (Stellvertreter), Hamburg, (Pati- entenvertreter benannt vom Deutschen Psoriasisbund)</p>	
--	--	--

Tabelle 1: Mitglieder der Arbeitsgruppen

1.1 Zusammensetzung der LL-Gruppe

Grundsätzlich bestehen **drei Arbeitsgruppen mit folgenden Aufgaben:**

- **Projektleitung und Projektkoordination**

Projektleiter, Projektkoordination, Sekretariat, Med. Dokumentation

Koordination der Projektgruppe, methodische Betreuung, systematische Literaturrecherche, Literaturbeschaffung, Verwaltung der Daten, strukturelle und redaktionelle Vereinheitlichung der Leitlinientexte, Organisation der Treffen, Monitoring

- **5+5 Gruppe**

10 Dermatologen (5 niedergelassene Dermatologen und 5 Dermatologen aus der Klinik)

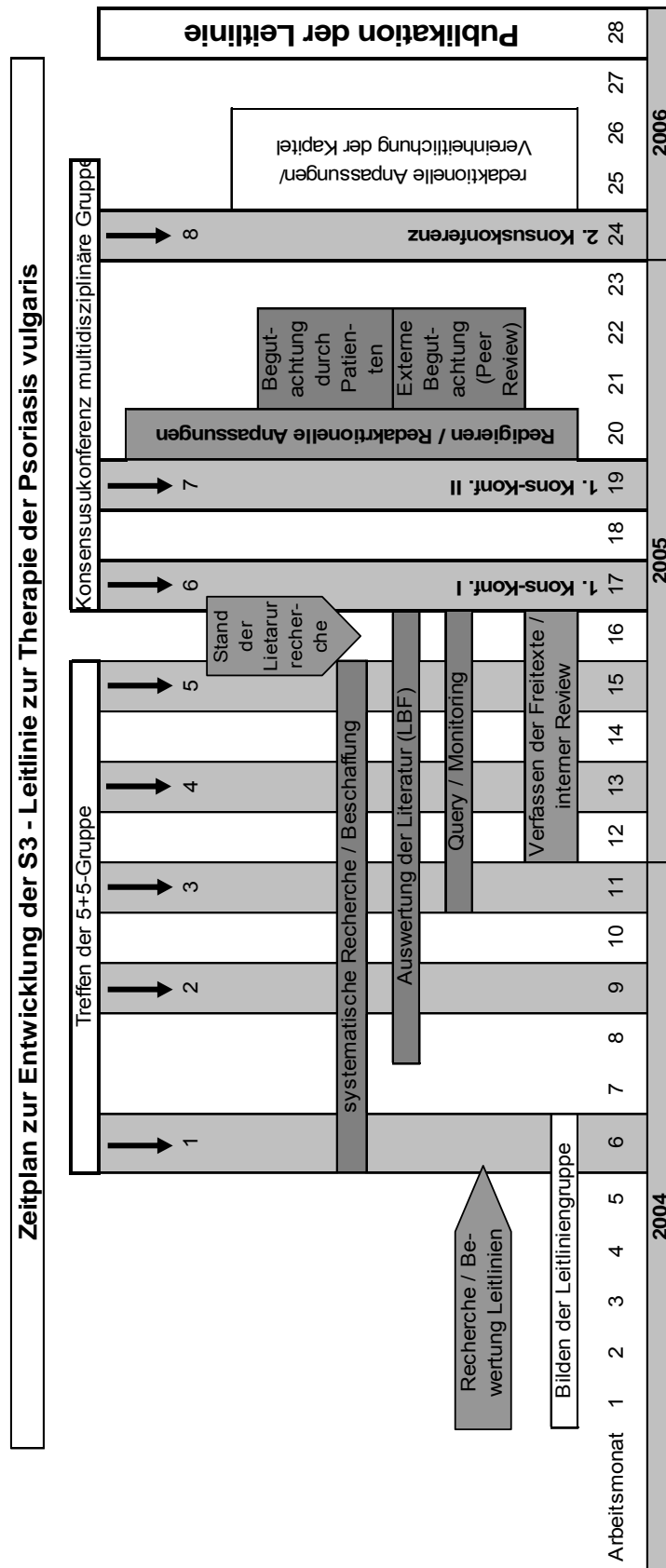
Festlegung der Inhalte der LL, Sichtung und Beurteilung der Literatur zu den verschiedenen Therapieoptionen, Erarbeitung der Leitlinientexte zu den Therapieoptionen, je ein Dermatologe aus der Klinik arbeitete mit einem Kollegen aus einer Praxis zusammen an festgelegten Themen (1+1 Gruppe)

- **erweiterte, interdisziplinäre Gruppe (Konsensuskonferenz)**

Multidisziplinäres Team: 5+5 Gruppe, Patientenvertreter, Fachvertreter Pflege, Fachvertreter Psychosomatik, Fachvertreter Pharmakologie, Fachvertreter Pharmakoökonomie, Diskussion und Beschluss der konsensuspflichtigen Passagen im Rahmen der Konsensuskonferenzen.

2 Prozess der LL-Erstellung

2.1 Zeitplan



Grafik 1: Zeitplan

2.2 Festlegung der Ziele

Im Rahmen des ersten Treffens wurden die Ziele diskutiert und beschlossen (vgl. Leitlinientext Vollversion: Kapitel 1.2 Ziele der Leitlinie). Die 5+5 Gruppe legte unter Mitarbeit des Patientenvertreters die relevanten Therapieinterventionen fest, welche im Rahmen der Leitlinie behandelt werden sollten. Hierbei war die Gruppe frei in ihrer Auswahl der relevanten Interventionen, wobei jedoch nur Medikamente berücksichtigt wurden, die zu diesem Zeitpunkt in Deutschland zugelassen waren (jedoch unabhängig davon, ob für die Psoriasis vulgaris speziell eine Zulassung bestand).

2.3 Adaptation der niederländischen Leitlinie

2.3.1 Auswahl einer Vorlage zur Adaptation

Zu Beginn des Projektes wurde eine systematische Recherche zu bereits publizierten Leitlinien zur Psoriasis vulgaris in der G.I.N. Database (<http://www.g-i-n.net>) durchgeführt. Außerdem wurde über die Website (<http://www.leitlinien.de>) der AWMF und des ÄZQ in 27 nationalen Webseiten der medizinischen Fachgesellschaften von 12 Ländern nach bestehenden Leitlinien gesucht. Hierbei wurde die niederländischen S-3 Leitlinie zur Photo(Chemo-) Therapie und systemischen Therapie „Richtlijn foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis“ aus dem Jahr 2003 als aktuellste und qualitativ beste ausgewählt.^[1] Die Leitung der niederländischen Leitliniengruppe (Prof. Dr. P. I. Spuls) und das CBO (Dr. van Everdingen) wurden kontaktiert und ein schriftliches Einverständnis, diese Arbeit als Adaptationsgrundlage nutzen zu dürfen, eingeholt. Die niederländische Leitlinie wurde komplett ins Deutsche übersetzt.

2.3.2 Bewertung der niederländische Leitlinie

Es erfolgte eine Gliederung der gesamten Leitlinie in 61 zu bewertende Kapitel, welche anschließend von der 5+5 Gruppe anhand des modifizierten AGREE Instruments (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) beurteilt wurden^[2]. Das AGREE Instrument ist ein international etabliertes und validiertes Instrument zur Beurteilung der methodischen Qualität von Leitlinien. Insgesamt bestand zunächst Konsens in der 5+5 Gruppe, die Literaturbeurteilung, einige Freitextpassagen sowie die formale Struktur der NL-LL zu übernehmen.

2.3.3 Modifikationen und Erweiterung der niederländischen Leitlinie

Im weiteren Verlauf erwies sich die Übernahme der Literaturbeurteilung sowie ganzer Textabschnitte der NL-LL wie ursprünglich vorgesehen aus Sicht der 5+5 Gruppe als nicht zufrieden stellend. Da auch leichte Psoriasisformen sowie topische Therapien, Kombinationstherapien und neuere Therapieansätze wie Biologics mit in die Beurteilung der D-LL aufgenommen werden sollten und sich somit modifizierte Ein- und Ausschlusskriterien ergaben, musste die gesamte, bereits in der NL-LL erfasste Literatur neu beurteilt werden. Es wurde daher eine erneute Literaturbeurteilung durchgeführt. Nach der Aufarbeitung der kompletten Literatur nahmen alle Autoren in ihren Kapiteln deutliche Änderungen im Vergleich zur NL-LL vor. Ergänzend wurden die Evidenzgrade, das Evidenzniveau sowie das LBF (siehe Anlage) angepasst. Die endgültige Fassung der D-LL entspricht somit vor allem in der Struktur und dem Aufbau der niederländischen Vorlage, inhaltlich zeigen sich jedoch deutliche Abweichungen. Insgesamt orientierte sich die deutsche Psoriasis - Leitliniengruppe am Leitlinien Manual der AWMF sowie den Empfehlungen des ÄZQ zur Erstellung von Leitlinien ^[3].

2.4 Systematische Literaturrecherche

Es erfolgte eine systematische Literaturrecherche zur Effektivität der ausgewählten Therapieoptionen nach folgendem Schema

- a) Entwicklung einer Suchstrategie
- b) Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Embase und Cochrane Library, Erfassung weiterer Quellen von systematischen Übersichtsarbeiten (Spuls et al., Naldi et al., Mason et al.) ^[4-6]
- c) Dokumentation, Elimination von Dubletten, Abgleich mit bereits erfasster Literatur
- d) Elimination von nicht relevanten Publikationstypen wie Abstracts ohne Volltext, Kommentare, Editorials u. a.
- e) Ausschluss von Artikeln, die nicht in englischer, deutscher, französischer oder niederländischer Sprache verfasst wurden
- f) Elimination von offensichtlich fachfremden Artikeln

- g) Übersendung der verbliebenen Abstracts entsprechend der Themenzuteilung an die jeweilige Arbeitsgruppe (1+1), Beurteilung der Relevanz der Artikel für die Leitlinie anhand der Abstracts durch 2 Experten mit notwendigem Konsens
- h) Erfassen der ausgewählten Literatur in einer EndNote-Datenbank
- i) Beschaffung der ausgewählten Volltexte durch die dEBM, Versand der Volltexte an die jeweilige 1+1 Gruppe zur Bewertung mittels LBF

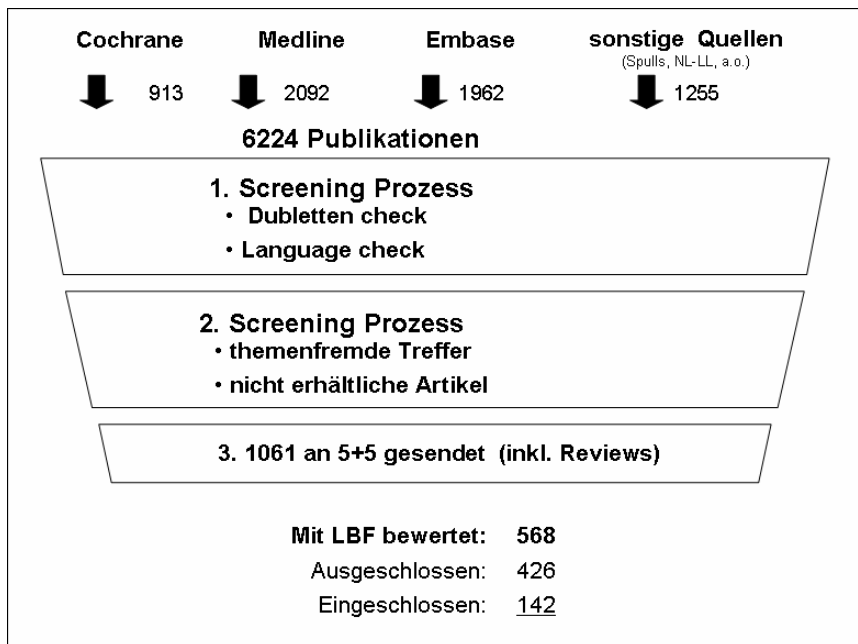
Eine Exemplarische Suchstrategie befindet sich im Anhang.

2.4.1 Durchführung der Literatursuche zur systemischen Therapie und Fototherapie

Zunächst war eine Nutzung der bereits in der NL-LL erfolgten Literaturbewertungsbögen geplant. Durch die Erweiterung der Einschlusskriterien um leichte Formen sowie um Kombinationstherapien, erfolgte jedoch eine Neubewertung der relevanten Literatur von 1950 bis Mai 2005.

Entsprechend der als relevant ausgewählten Therapieoptionen erfolgte eine Literaturrecherche zu folgenden Interventionen: Fototherapie, Retinoide, Methotrexat, Fumarsäureester, Ciclosporin sowie den Biologics Efalizumab, Etanercept und Infliximab in Kombination mit Psoriasis vulgaris unter Berücksichtigung von Synonymen, Handelsnamen und alternativen Schreibweisen sowie unter Verwendung des Thesaurus. Die Suche erfolgte im Abstract, Schlagwortverzeichnis und im Titel. Erfasst wurden controlled clinical trial, clinical trial, randomized controlled trial, Multicenter-Studien bzw. Metaanalysen. Ergänzt wurde diese Recherche zusätzlich durch externe Quellen wie z.B. relevante Übersichtsartikel ^[1, 4, 5].

Den Screeningprozess veranschaulicht Grafik 2.



Grafik 2: Literatur Screeningprozess

2.4.2 Durchführung der Literatursuche topische Therapie und sonstige Therapien

Zu den topischen Therapien und „anderen Therapieoptionen“ fand ebenfalls eine systematische Recherche in den Datenbanken Medline, Embase und der Cochrane statt (siehe Anlage 15.2).

Es wurde nach folgenden Interventionen gesucht: Steroide, Makrolide, Tazaroten, Steinkohlenteer, Vitamin D₃-Derivate, Dithranol sowie zur psychosozialen Therapie und Klima- / Balneotherapie.

Wie bei der systemischen Therapie wurden auch hier im Vorfeld der Recherche Synonyme, Handelsnamen bzw. mögliche Schreibweisen zusammengetragen und wenn möglich unter Verwendung des Thesaurus im Abstract, Schlagwortverzeichnis oder im Titel in den einzelnen Datenbanken recherchiert. Die jeweiligen Treffer wurden ebenfalls mit Psoriasis vulgaris sowie den vorher genannten Publikationstypen kombiniert.

Bei der topischen Therapie liegt von Mason et al. ein systematischer Übersichtsartikel mit Metaanalysen vor ^[6]. Nach Beurteilung mittels SIGN-Bogens (siehe Anlage 15.4) wurde der Artikel aufgenommen und die Ergebnisse für die Wirksamkeitsbeurteilung berücksichtigt. Die in der Mason-Arbeit eingeschlossenen Studien zur Nagelpsoriasis wurden bei der Effektivitätsanalyse von der 5+5 Gruppe entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien der D-LL nicht berücksichtigt.

2.4.3 Kritische Bewertung der Literatur

Die Bewertung der Literatur, die durch die systematische Literaturrecherche erfasst und im ersten Screening als relevant ausgewählt worden war, erfolgt mittels LBF durch jeweils einen Dermatologen aus der Klinik und einem Dermatologen in Niederlassung (1+1 Gruppe). Die Dermatologen erhielten im Vorfeld eine Schulung zur kritischen Bewertung der Literatur. Die Ergebnisse der kritischen Bewertungen der Literatur mittels LBF wurden innerhalb der 1+1 Gruppe abgeglichen, bei Unstimmigkeiten wurde die Originalliteratur erneut ausgewertet und ggf. ein weiteres Mitglied der 5+5 Gruppe beratend herangezogen. Die Metaanalyse und systematische Übersichtsarbeit von Mason et al. (2002) wurde anhand des SIGN Bogens evaluiert.

Evidenzklassifizierung

Die evidenzbasierten Beurteilungen dieser Leitlinien beziehen sich ausschließlich auf die Effektivität der jeweiligen Therapieoptionen. Diese evidenzbasierte Bewertung stützt sich auf die Studienergebnisse der 142 eingeschlossenen Studien zu den ausgewählten Therapieoptionen. Die anderen in der Leitlinie dargestellten Themen beruhen auf Meinungen und persönlichen Erfahrungen der Autoren der Kapitel (Freitexte) bzw. auf den Beschlüssen im formellen Konsensusprozess im Rahmen der Konsensuskonferenz (konsensuspflichtige Passagen, s. 2.5.2).

Evidenzgrad

Für jede einzelne eingeschlossene Wirksamkeitsstudie wurde ein Evidenzgrad als Maß ihrer Qualität festgelegt. Hier wurde in Anlehnung an die NL-LL folgendes Schema angewandt:

- A₁** Meta-Analysen, die wenigstens eine randomisierte Studie vom A₂-Level bei halten, wobei die Ergebnisse unterschiedlicher Studien konsistent sind.
- A₂** Randomisierte, doppelblind klinisch vergleichende Studie von guter Qualität (mit z. B. Fallzahlberechnung, Flussdiagramm, ITT-Analyse, ausreichendem Umfang).
- B** Randomisierte, klinische Studie von weniger guter Qualität oder andere vergleichende Studie (nicht-randomisiert: Kohorten-, oder Fall-Kontroll-Studie)
- C** Nicht-vergleichende Studie

D Expertenmeinung

Dieses Schema wurde sowohl für Studien zur Monotherapie als auch zur Kombinationstherapie angewandt. Bei vergleichenden Studien Monotherapie versus Kombinationstherapie ohne reinen Placeboarm ergibt sich eine unterschiedliche Evidenzbewertung für den Monoarm als für den Kombinationsarm. Der Kombinationsarm konnte je nach Qualität der Studie mit A₂ bzw. B bewertet werden, wohingegen der Monotherapiearm einzeln betrachtet als nicht-vergleichende Studie nur den Evidenzgrad C erreichen konnte. Daher wurden die Monotherapiearme, die als Vergleichsarm in den Studien zur Kombinationstherapie durchgeführt wurden, bei der Bewertung des Evidenzniveaus jeweils nur mit dem angepassten Evidenzgrad C berücksichtigt, auch wenn die Gesamtstudie mit A₂ oder B bewertet wurde.

Evidenzniveau

Das Evidenzniveau gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Evidenzlage zur Wirksamkeit der Monotherapie einer jeweiligen Therapieoption. Hierzu wurde unter Berücksichtigung der Evidenzgrade der einzelnen Studien zur Monotherapie ein die Evidenzlage zusammenfassendes Evidenzniveau vergeben. Monotherapiearme als Kombinationsstudien wurden mit angepasstem Evidenzniveau ebenfalls berücksichtigt (siehe oben).

- 1** Studien vom Evidenzgrad A₁ oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad A₂
- 2** Studien vom Evidenzgrad A₂ oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad B
- 3** Studien vom Evidenzgrad B oder Studien mit überwiegend übereinstimmenden Ergebnissen vom Evidenzgrad C
- 4** Wenig oder keine systematische empirische Evidenz

Die Einschätzung von Evidenzgrad und Evidenzniveau erfolgte jeweils durch die 1+1 Gruppe für ihre zugeteilten Interventionen.

Stärke der Therapieempfehlung

Zusätzlich wurde die Stärke der Therapieempfehlung bewertet. Hier entschied sich die Leitliniengruppe für eine 5-stufige Scala, die von einer starken Empfehlung für

eine Maßnahme bis zu einer starken Empfehlung gegen eine Maßnahme reicht. Es wurde eine Darstellung mit Pfeilen gewählt:

- ↑↑ starke Empfehlung für eine Maßnahme
- ↑ einfache Empfehlung für eine Maßnahme
- offene Empfehlung
- ↓ einfache Empfehlung gegen eine Maßnahme
- ↓↓ starke Empfehlung gegen eine Maßnahme

Die Stärke der Empfehlung berücksichtigt sowohl Wirksamkeitsaspekte mit Berücksichtigung der Evidenzlage als auch die Aspekte Sicherheit, Praktikabilität, Kosten/Nutzen Verhältnis u.a. Die Stärke der Empfehlung wurde im Rahmen der Konsensuskonferenz konsentiert.

2.4.4 Dokumentation der bewerteten Literatur

Die ausgefüllten LBFs wurden an die dEBM gesandt. Die Daten aus den ausgefüllten LBFs wurden in eine Access-Datenbank eingegeben und dann in ausführliche Übersichtstabellen in Excel exportiert und dargestellt. Es erfolgte eine Trennung nach eingeschlossenen Studien, von denen die kompletten Angaben aus dem LBF-Teil A-D erfasst wurden, sowie nach ausgeschlossenen Studien, für die nur der Teil A des LBFs ausgefüllt wurde.

Nach Eingabe der Daten in eine Access-Datenbank wurden die kompletten Listen mit eventuellen offenen Querys an die jeweiligen Gruppen zurück geschickt und dann nach Bearbeitung durch die 5+5 Gruppe von der dEBM ergänzt.

Es erfolgte die Darstellung einer Auswahl von besonders relevanten Informationen in so genannten „Literaturtabellen“, die zu jeder eingeschlossenen Studie im Anhang der LL zu finden sind.

Es wurden insgesamt 568 Studien mittels LBF bewertet, von denen 142 die Einschlusskriterien der Leitlinie erfüllen. Die Langfassung dieser Tabellen sowie die Übersicht über die ausgeschlossenen Studien mit Angabe der Ausschlussgründe können hier eingesehen werden.

2.5 Verfassen der Freitexte

2.5.1 Integration der bewerteten Literatur in die Leitlinie

Im Freitext zu jeder ausgewählten Intervention wurden die Effektivitätsdaten im Abschnitt „Wirksamkeit“ mit Angabe der Evidenzgrade der Studien sowie mit einem Evidenzniveau für die Gesamtintervention zusammengefasst. Nur für den Abschnitt Effektivität hat eine systematische Literaturbeurteilung mit kritischer Bewertung der gefundenen Literatur stattgefunden.

2.5.2 Festlegung der konsensuspflichtigen Passagen

Im Konsens der 5+5 Gruppe wurden folgende Passagen der Leitlinie als konsensuspflichtig im Rahmen der formellen Konsensuskonferenz definiert: Absolute Gegenanzeigen, Maßnahmen vor, während, nach der Behandlung, Laborkontrollen, Zusammenfassende Beurteilung sowie Therapieempfehlung. Jede dieser Passagen wurde im Rahmen der Konsensuskonferenz einzeln diskutiert und abgestimmt. Hierbei wurde ein starker Konsens (95% Zustimmung) angestrebt, in einigen wenigen Fällen konnte nur ein einfacher Konsens (75% Zustimmung) erzielt werden. Konsentiertere Abschnitte sind in der Leitlinie grau hinterlegt und umrandet.

2.5.3 Verfassen der Freitexte

Zur Vereinheitlichung der Freitexte wurde aufbauend auf der Struktur der NL-LL eine Freitext-Matrix zum Verfassen der Freitexte entwickelt. Die Matrix umfasst neben dem evidenzbasierten Teil über die Effektivität folgende weitere Abschnitte: Einleitung, Wirkmechanismus, Dosierung und Dosierungsschema, Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Wesentliche Gegenanzeigen / Anwendungsbeschränkungen, Arzneimittelinteraktionen, Anwendungshinweise (Maßnahmen vor, während und nach der Behandlung), Praktikabilität, Kosten, Besonderheiten, Kombinationstherapie, Zusammenfassende Beurteilung sowie Therapieempfehlung. Die jeweiligen 1+1 Gruppen erstellten in Anlehnung an die niederländische Vorlage einen Textentwurf. Dieser wurde dann einem internen Review Prozess unterzogen.

2.5.4 Interner Review-Prozess der Leitlinienkapitel

Die Korrektur der Freitexte erfolgte zum einen durch andere Mitglieder der 5+5 Gruppe, denen jeweils ein Kapitel zugeordnet wurde, als auch durch die dEBM. Nach

dem internen Review-Prozess erfolgte eine erneute Überarbeitung der Texte. Im Vorfeld der Konsensuskonferenz wurden die Freitexte allen Teilnehmern zur Korrektur zur Verfügung gestellt.

Die Daten aus der Auswertung der LBFs wurden bzgl. der Angaben, die in den Literaturtabellen der D-LL dargestellt werden, in einem Monitoringverfahren durch die dEBM überprüft und eventuelle Querys der jeweiligen 1+1 Gruppe erneut zugesandt. Die endgültige Entscheidung über die Berücksichtigung dieser Korrekturvorschläge sowie die inhaltliche Verantwortung für die Tabellen und Freitexte liegt bei der jeweiligen 1+1 Gruppe bzw. für die konsensuspflichtigen Passagen bei den stimmberechtigten Teilnehmern der Konsensuskonferenz.

3 Arbeitstreffen der 5+5 Gruppe

3.1 Erstes Treffen (30.06.2004) der 5+5 Gruppe und der Patientenvertreter

Definition der Ziele der D-LL, Festlegung der Adressaten, Definition der Erkrankung, Festlegung der zu beurteilenden relevanten Interventionen, Festlegung der Aufgabenverteilung innerhalb der 5+5 Gruppe, Festlegung der Suchstrategie, Anpassung des LBFs, Schulung der 5+5 Gruppe in Methoden der EBM durch Herrn PD Dr. med. M. Kulig vom Institut für Sozialmedizin der Charité, Beschluss der Übernahme der Übersetzung der NL-LL als ersten Arbeitsentwurf, im folgenden Beurteilung der einzelnen Unterkapitel mittels AGREE Instrument.

3.2 Zweites Treffen (22. bzw. 29.09.2004)

Diskussion der Methodik, Anpassung des LBFs, Diskussion der Kapitel der NL-LL nach Evaluation mittels AGREE Instrument, Festlegung der Struktur der D-LL.

3.3 Drittes Treffen (24.11. bzw. 01.12.2004)

Diskussion der Vorgehensweise für die Kapitel ohne Adaptationsvorlage in der NL-LL (topische Therapie, Biologics, Kombinationstherapie), Koordination und Vereinheitlichung der Literaturbeurteilung.

3.4 Viertes Treffen (26.01. bzw. 09.02.2005)

Festlegung der Bearbeitung der Kombinationstherapien, endgültige Festlegung der Definitionen der Evidenzgrade und des Evidenzniveaus, Festlegung des Procedere für Monitoring und Qualitätssicherung, Diskussion zur Bewertung der Therapiekosten, Festlegung der Punkte der Übersichtstabellen für die Ergebnisdarstellung.

3.5 Fünftes Treffen (01.04.2005)

Vorstellung der aktuellen Versionen der Freitexte, Diskussion der Struktur der Endfassung der D-LL, Beschluss einer Leitlinienmatrix, Festlegung der konsensuspflichtigen Passagen, Diskussion der Empfehlungen, Planung der Konsensuskonferenz

3.6 Konsensusfindung bei den Arbeitstreffen der „5+5-Gruppe“

Innerhalb der 5+5 Treffen wurde ein informeller Konsens bezüglich methodischer und inhaltlicher Entscheidungen erzielt. Dieser Konsens wurde protokolliert, die Protokolle zur Durchsicht und Korrektur an alle Teilnehmer versendet.

4 Konsensusfindung I

4.1 Erste Konsensuskonferenz (10./11.06.2005 bzw. 26./27.08.2005)

Die erste Konsensuskonferenz fand in der erweiterten, multidisziplinären Gruppe an zwei Terminen statt. Im Rahmen des ersten Meetings (10./11. Juni 2005) wurden die konsensuspflichtigen Passagen für das Kapitel Fototherapie sowie für die systemischen Therapien (ohne Biologics) diskutiert und Entwürfe für den formellen Konsensusprozess erarbeitet.

Im Rahmen des zweiten Meetings (26./27. August 2005) wurden die konsensuspflichtigen Passagen für die topischen Therapien, die Gruppe der Biologics, Klima-/Balneotherapie sowie für psychosoziale Therapieansätze diskutiert und Entwürfe für den formalen Konsensusprozess erarbeitet. Im Anschluss wurden im formalen Konsensusverfahren die konsensuspflichtigen Passagen inklusive der Therapieempfehlungen verabschiedet.

Innerhalb der Konsensuskonferenzen mit der erweiterten, multidisziplinären Gruppe wurde ein formaler Konsens angestrebt. Das formale Konsensusfindungsverfahren wurde von Frau PD Dr. med. I. Kopp von der AWMF als externe Moderatorin in Form eines nominalen Gruppenprozesses durchgeführt.

4.2 Delphi Verfahren

Da im Rahmen der ersten Konsensuskonferenz aus Zeitgründen kein Konsens für die tabellarische Beurteilung sowie für die grafische Übersichtsdarstellung der Therapieoptionen erzielt werden konnte, wurden diese Punkte im Delphi-Verfahren für eine abschließende Konsentierung im Rahmen der 2. Konsensuskonferenz vorbereitet.

5 Externe Begutachtung

5.1 Redigieren

Das Redigieren der Leitlinie erfolgte intern durch Herrn Dr. med. A. Nast, dEBM Berlin sowie extern durch Herrn Prof. Dr. med. E. Jung, Heidelberg.

5.2 Peer Review

Im Anschluss an die Konsensuskonferenz (26./27. August 2005) wurde der überarbeitete Leitlinientext der DDG und dem BVDD zum Peer Review vorgelegt. Folgende Vertreter wurden hierfür benannt: Herr Prof. Dr. med. M. Gruschwitz (Kümmersbruck/Haselmühl), Herr Prof. Dr. med. J. Barth (Leipzig) sowie Herr Prof. Dr. med. H.-C. Korting (München).

5.3 Begutachtung durch externen Methodiker

Parallel zum Peer Review wurde die Leitlinie zur methodischen Begutachtung der AWMF (Frau PD Dr. med. I. Kopp, Marburg) sowie Herrn Prof. Dr. med. T. Schäfer (Lübeck) zur externen methodischen Begutachtung vorgelegt.

5.4 Begutachtung durch Patienten

Die Leitlinie wurde parallel zum Peer Review auch Patientenvertretern vorgelegt, die bisher nicht an der Entwicklung der Leitlinie beteiligt waren. Hier erfolgte eine Durchsicht und Beurteilung der Leitlinie stellvertretend für die Patienten durch den Geschäftsführer des Deutschen Psoriasis Bundes e.V. Herrn H.-D. Kunz (Hamburg).

5.5 Begutachtung durch andere Fachbereiche

Die Leitlinie wurde der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) zur Begutachtung vorgelegt. Hier stand vor allem die Prüfung der

vorgeschlagenen Schnittstellen zwischen Allgemeinmedizinern und Dermatologen im Vordergrund. Die DEGAM benannte hierfür Herrn Dr. P. Engeser (Pforzheim).

6 Konsensusfindung II

6.1 Zweite Konsensuskonferenz (13./14.01.2006)

Die Ergebnisse der externen Begutachtung wurden gesammelt, ausgewertet und bereits im Vorfeld der zweiten Konsensuskonferenz den Mitgliedern der Leitlinienarbeitsgruppe zur Verfügung gestellt. Auf der Basis dieser Vorschläge wurde eine überarbeitete Fassung zur zweiten Konsensuskonferenz Mitte Januar 2006 erstellt.

Dieser Entwurf wurde erneut in der erweiterten multidisziplinären Gruppe diskutiert und nach dem gleichen Verfahren wie in der ersten Konsensuskonferenz abschließend konsentiert.

7 Tabellarische Bewertung

Die Tabellarische Bewertung der verschiedenen Therapieoptionen (siehe unten) soll dem Anwender einen schnellen Überblick über ausgewählte Aspekte bei der Bewertung der verschiedenen Therapieoptionen bieten. Diese Einzelbewertungen basieren in Hinblick auf die Wirksamkeit auf der gesichteten Literatur und sind somit evidenzbasiert und mit dem entsprechenden Evidenzniveau angegeben. Die weiteren Aspekte beruhen auf den persönlichen Erfahrungen und nicht auf einer systematischen Literaturrecherche.

Die Tabelle stellt einen wichtigen Bestandteil der Leitlinie dar. Zur besseren Transparenz der Bewertung werden hier einige zur Auf- oder Abwertung führende, relevante Aspekte dargestellt. Dieses stellt jedoch keine umfassende Begründung jeder Einzelentscheidung dar, sondern wurde nur für solche Entscheidungen skizziert, die aus Sicht der LL-Gruppe besonders erklärungsbedürftig waren.

7.1 Wirksamkeit

Die Bewertung erfolgte evidenzbasiert, das jeweilige Evidenzniveau wurde angegeben.

Es erfolgte eine Einstufung der Wirksamkeit entsprechend folgender Skala:

Skala	systemische Therapie	topische Therapie
++++	ca. 90%	ca. 60%
+++	ca. 70%	ca. 45%
++	ca. 50%	ca. 30%
+	ca. 30%	ca. 15%
+/-	ca. 10%	ca. 5%
-	n.d.	n.d.

Die Prozentzahl spiegelt den Anteil der Patienten wieder, die unter Therapie (max. 16 Wochen) eine PASI-Reduktion um $\geq 75\%$ erreichen (Anteil der Patienten, die PASI 75 erreichen).

Da insgesamt die Remissionsraten unter den schwächer wirksamen topischen Therapien niedriger sind, wurde die Einstufung entsprechend angepasst.

Dithranol: ++, da in Head-to-Head-Studie von Kerkhof für Vitamin D3 (+++) eine bessere Wirksamkeit nachgewiesen wurde

7.2 Sicherheit, Verträglichkeit bei Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie, Praktikabilität für Arzt bzw. Patient und Kosten/Nutzen

Die Bewertung der **Sicherheit/Verträglichkeit bei Induktionstherapie bzw. Erhaltungstherapie**, sowie **Praktikabilität für Arzt bzw. Patient** und **Kosten/Nutzen** erfolgte anhand einer Skala von - (schlecht) bis ++++ (gut). Die Einschätzung erfolgte auf Grund der Expertenmeinungen sowie einzelner Literaturquellen, ohne dass jedoch für jeden Aspekt eine systematische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Die Angabe eines Evidenzniveaus wurde deshalb nicht vorgenommen.

Verträglichkeit/Sicherheit bei Erhaltungstherapie:

Kortikoide: +, Atrophierisiko, sonstige UAWs bei längerer Anwendung, nachlassender Effekt

Praktikabilität (Patient):

Acitretin: +, Praktikabilität durch UAWs eingeschränkt, da die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter generell nicht empfohlen wird, erfolgte keine zusätzliche Abwertung auf Grund der bei Frauen zusätzlich notwendigen Kontrazeption

- MTX: ++, Einschränkung, da während der Therapie für zeugungsfähige Männer und Frauen eine Kontraindikation zur Fortpflanzung besteht und eine Kontrazeption erforderlich ist
- Fumarate: ++, kompliziertes Schema zur Tabletteneinnahme
- Biologics: +++, alle bewerteten Biologics sind für den Patienten gleich praktikabel (Aussage durch Patientenvertreter bestätigt)
- Dithranol: Unterscheidung zwischen ambulant (-) und stationär (+), da unter stationären Bedingungen deutlich besser zu handhaben, Verfärbungen, etc. sind dort weniger relevant

Praktikabilität (Arzt):

- MTX: ++, kumulative Hepatoxizität muss berücksichtigt werden, im Vergleich zur Dokumentation bei anderen Therapien müssen hier hauptsächlich Leberwerte dokumentiert werden, Patient richtig aufklären
- PUVA: +/-, hoher Monitoringaufwand, bindet räumliche und personelle Ressourcen, Abrechnung ambulant problematisch
- Fumarate: +++, geringer Monitoringaufwand, erhöhter Informationsbedarf gegenüber dem Patienten, da dieser ausgiebig über die korrekte Medikamenteneinnahme und Dosierung aufgeklärt werden muss
- CSA: ++, multiple Arzneimittelinteraktion müssen berücksichtigt werden
- Efalizumab/ Etanercept: +, Abwertung, da sehr hoher Dokumentationsaufwand, Regressgefahr, Monitoring, Aufklärung => Arbeitsaufwand sehr hoch
- Calcineurin-Inhibitoren: ++, da höherer Aufklärungsaufwand als bei Kortikoiden aufgrund des „off-label-use“

Kosten/Nutzen

Diese Bewertungen basieren auf den persönlichen Einschätzungen der Experten unterstützt durch eine pharmakoökonomische Datenzusammenstellung von Prof. Dr. med. M. Augustin Hamburg (Kostentabelle, Stand: Januar 2006).

8 Implementierung

Die Leitlinie soll in ausführlicher Form als Print-Version und im Internet als eVersion unter www.psoriasis-leitlinie.de verfügbar sein. Es ist geplant, eine so genannte Kitteltaschenversion der Leitlinie (Kurzversion) zu erstellen, welche in übersichtlicher Form die Kernaussagen der Leitlinie mit entsprechenden Hinweisen zur Volltextleitlinie widerspiegelt. Zudem wird unter Mitarbeit von Patientenvertretern eine Version für Patienten erstellt.

Der Entwurf für den Zeitplan der Implementierung ist in Grafik 3 dargestellt. Aufbauend auf den Untersuchungen von Grol^[7] und Grimshaw^[8] sollen sowohl lerntheoretische Ansätze als auch soziale Interaktionen als Medien genutzt werden.



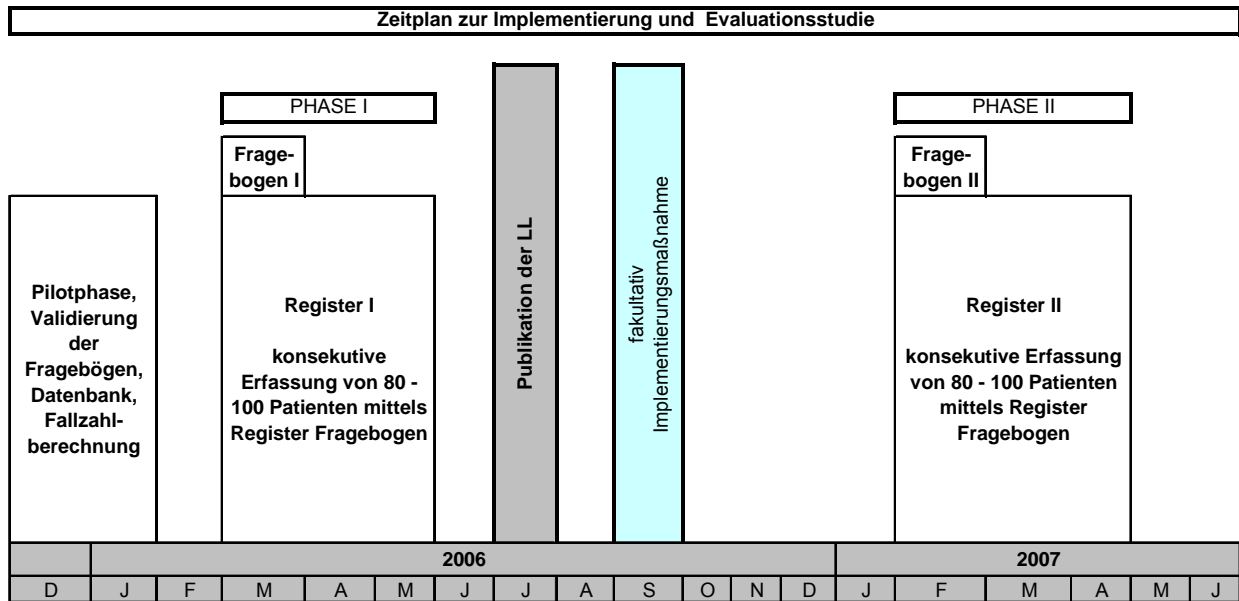
Grafik 3: Zeitplan der Implementierung

9 Evaluation der Leitlinie

Zur Erfassung der Veränderung der Versorgung der Patienten mit Psoriasis vulgaris wird eine epidemiologische Studie durchgeführt. Durch die Untersuchung soll überprüft werden, ob eine auf Effektivitätsdaten basierende Therapieleitlinie zur Behandlung der Psoriasis vulgaris in der Praxis angenommen und damit in die Versorgungsrealität aufgenommen wird und welchen Einfluss hierauf verschiedene Implementierungsansätze haben.

9.1 Evaluationsplan

- 1) Zur Erfassung des Einflusses der Leitlinie auf die Versorgungssituation sollen in einer repräsentativen Gruppe der Anwender folgende Erhebungen durchgeführt werden:
 - a) Befragung der Anwender der Leitlinie vor der Publikation der Leitlinie (genereller Fragebogen zur Erfassung der Einstellung der Dermatologen gegenüber den in der Leitlinie behandelten Therapieverfahren, Erfragung der Kenntnisse der Studienlage bzgl. der Wirksamkeit der Therapieoptionen u. a.).
 - b) exakte Erfassung der Versorgung der Patienten mit Psoriasis vulgaris mittels standardisiertem Fragebogen zu jedem behandelten Psoriasis Patienten über einen Zeitraum von 2 - 3 Monaten (Induktionstherapie)
- 2) Durchführung einer fakultativen Implementierungsmaßnahme
- 3) Erneute Befragung der Anwender der Leitlinie 12 Monate nach der Publikation der Leitlinie
 - a) genereller Fragebogen zur Einschätzung der Einstellung gegenüber der Therapieverfahren, Kenntnisse der Studienlage bzgl. der Wirksamkeit der Therapieoptionen etc., zusätzlich soll mit dem Fragebogen entsprechend dem „Awareness-to-Adherence Model“ von Pathman et al. (1996) Awareness, Agreement, Adoption und Adherence bzgl. der Leitlinie ermittelt werden.
 - b) exakte Erfassung der Versorgung der Patienten mit Psoriasis vulgaris mittels standardisiertem Fragebogen zu jedem behandelten Patienten (n pro Arzt = 80 - 100) über einen Zeitraum von 2 - 3 Monaten (Induktionstherapie) wie unter 1b.)



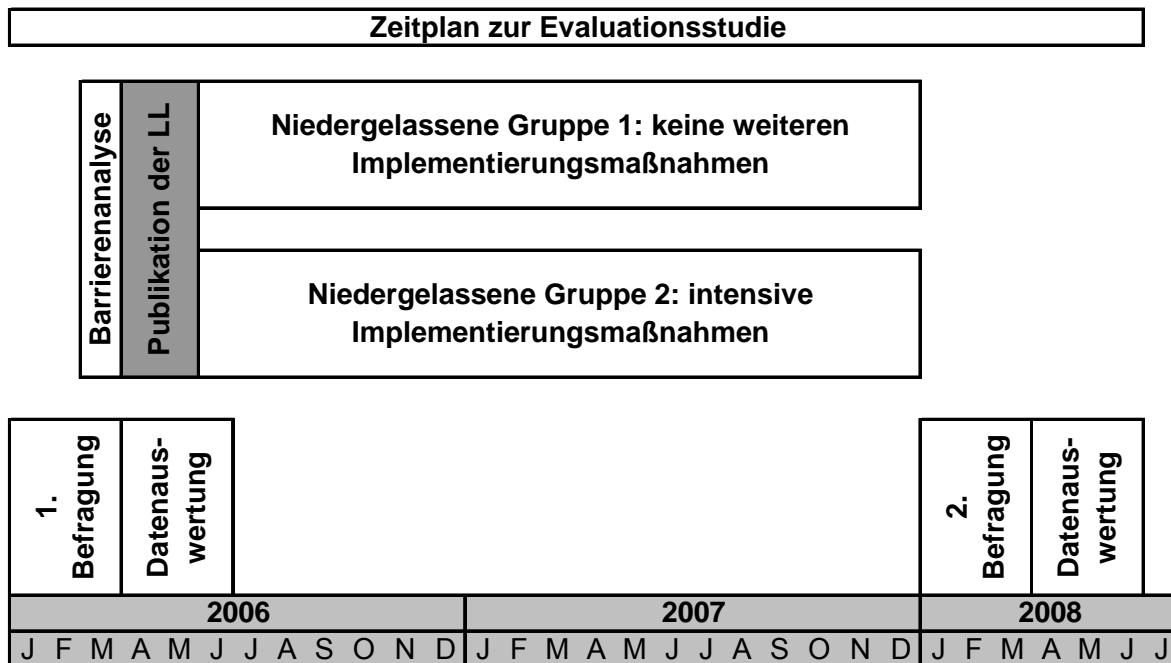
Graphik 4: Zeitplan zur Implementierung und Evaluationsstudie

9.2 Auswertung der Evaluation

Vergleich der Versorgung von Patienten vor Disseminierung mit der Versorgung nach Implementierung der Leitlinie. Auswertung nach folgendem Schema:

Haben Veränderungen entsprechend der Empfehlungen der Leitlinie stattgefunden? Gibt es eine Zunahme der Verordnungen von systemischen Therapien gegenüber topischen Therapien? Hat sich der Kenntnisstand der Ärzte über die Wirksamkeit der in der Leitlinie geschilderten Studienlage angepasst? Wie ist die Einschätzung der Leitlinie durch die Ärzte nach der Implementierung? Kenntnis der Leitlinie, Akzeptanz, welche Teile der Leitlinie werden genutzt?

Subgruppenanalyse: An welchen Implementierungsmaßnahmen haben die Ärzte teilgenommen, deren Verordnungsverhalten sich durch die Leitlinie besonders verändert hat? Welche Implementierungsmaßnahmen waren besonders sinnvoll?



Grafik 5: Zeitplan zur Evaluationsstudie

10 Einbindung aller betroffenen Gruppen

10.1 Einbindung von Patienten

Von Anfang an wurden Patienten in die Entwicklung der Leitlinie miteinbezogen. Dies wurde dadurch erreicht, dass bereits beim 1. Treffen der 5+5 - Gruppe auch Patienten, die vom Psoriasisbund e.V. nominiert wurden, teilnahmen und sich beim Definieren der Schlüsselfragen eingebracht haben. Zudem nahm an jeder Konsensuskonferenz ein stimmberechtigter Patientenvertreter teil. Nach der ersten Konsensuskonferenz waren Patientenvertreter zudem am externen Review-Prozess beteiligt. Die Erstellung einer speziellen Fassung für Patienten erfolgt momentan in enger Zusammenarbeit mit den Patienten.

10.2 Einbindung anderer Fachbereiche

Im Rahmen der Konsensuskonferenz waren die Fachbereiche Psychosomatik, Pharmakoökonomie, klinische Pharmakologie sowie Pflege jeweils mit je einem stimmberechtigten Vertreter an dem Konsensusprozess beteiligt.

Der Entwurf der Leitlinie nach der ersten Konsensuskonferenz wurde u. a. der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM) zur externen Begutachtung vorgelegt.

10.3 Schnittstellenabgrenzung

In der Leitlinie wird die Abgrenzung zu den Schnittstellen zu anderen Fachbereichen und beteiligten Berufsgruppen in einem gesonderten Kapitel dargelegt (vgl. Leitlinie Kapitel 10).

11 Finanzierung

Das Leitlinienprojekt wird von der DDG sowie dem BVDD finanziert. Ergänzende Mittel wurden von der Division of Evidence Based Medicine (dEBM) aus Stiftungsmitteln sowie der Charité (Bonusfinanzierung der Fakultät) zur Verfügung gestellt.

Die DDG erhält die Mittel von den fördernden Mitgliedern der DDG aus der pharmazeutischen Industrie, die regelmäßig gebeten werden, die wissenschaftlichen Aufgaben der DDG zu unterstützen.

Von allen an der Erstellung der Leitlinie beteiligten Personen liegt der dEBM eine Erklärung zur Darlegung ihrer Unabhängigkeit sowie zur Angabe eventueller Interessenkonflikte vor (Muster der Erklärung siehe Anhang 15.1).

12 Aktualisierung der Leitlinie

Aufgrund des ständigen Fortschritts des medizinischen Wissens bedürfen Leitlinien einer kontinuierlichen Aktualisierung. Im Bereich der Therapie der Psoriasis vulgaris sind für die konventionellen Therapieverfahren in den nächsten Jahren keine bedeutenden Veränderungen zu erwarten, im Bereich der Gruppe der Biologics wird dagegen eine Aktualisierung notwendig sein, da hier die Zulassung von weiteren Produkten wahrscheinlich ist. Die Gültigkeitsdauer der Leitlinie ist bis zum 31.12.2009 festgelegt. Ab 01.01.2009 erfolgt mittels DELPHI-Verfahren eine Abstimmung zu Änderungswünschen. Ergeben sich zu diesem Zeitpunkt bereits wissenschaftlich und klinisch relevante Erkenntnisse, die die Therapieempfehlungen dieser Leitlinie widerlegen oder überflüssig machen, wird eine entsprechende Anpassung durch die Autoren vorgenommen, über ein Update der Literatur sowie Änderungen der konsensuspflichtigen Passagen entscheidet die erweiterte interdisziplinäre Expertengruppe.

13 Literatur

- 1 **Van Zuiden Communications (Hrsg.)**. Richtlijn foto(chemo)therapie en systemische therapie bij ernstige chronische plaque psoriasis. 2003
- 2 Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12: 18-23.
- 3 Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. *Z. ärztl. Fortbild. Qual.sich. (ZaeFQ)* 2001;95(Suppl. I)
- 4 **Spuls PI., Witkamp L, Bossuyt PM., Bos JD.** A systematic review of five systemic treatments for severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;137(6): 943-9.
- 5 **Naldi L und Rzany B.** Chronic plaque psoriasis. *Clin Evid* 2003;9: 1810-30.
- 6 **Mason J, Mason AR, Cork MJ.** Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002;146(3): 351-64.
- 7 **Grol R und Grimshaw J.** From best evidence to best practice: effective implementation of changes in patients' care. *Lancet* 2003;362: 1225-30.
- 8 **Grimshaw J, Eccles M, Walker A.** Changing Physicians' Behaviour: What Works and Thoughts on getting more Things to Work. *J Contin Educ Health Prof* 2002;22: 237-43.

14 Bisher im Rahmen des Leitlinienprojektes erschienene Publikationen

- 1 **Follmann M, Sterry W, Rzany B.** *Leitlinien in der Dermatologie.* Akt Dermatol 2004;30: 263-6.
- 2 **Follmann M, Sterry W, Rzany B.** *Erarbeitung einer evidenzbasierten Leitlinie zur Psoriasis vulgaris.* J Dtsch Dermatol Ges 2005;3(9): 678-89.
- 3 **Follmann M und Rzany B.** *Development of the German Evidence Based Guideline on the Treatment of Plaque Psoriasis.* J Invest Dermatol 2005;125(4): 854

15 Anlagen

15.1 Erklärung der Unabhängigkeit für Experten der Leitlinienerstellung

Mitglieder der Autorengruppe von Leitlinien müssen bei ihren Funktionen im Rahmen der Leitlinien -erstellung unabhängig von Interessenskonflikten sein. Aus diesem Grund werden Sie um Beantwortung der folgenden Fragen gebeten. Ihre Angaben werden vertraulich behandelt.

1. Mögliche *persönliche* Interessenkonflikte:

Haben Sie im Zusammenhang mit Themenbereichen des Expertenkreises Beratungstätigkeit, Gutachtenerstellung oder Vortragstätigkeit durchgeführt, die mit finanziellen oder anderen persönlichen Vorteilen verknüpft waren, oder sind Sie in vergleichbarer Weise tätig geworden?

Ja Nein

Wenn ja, in welcher Weise?

2. Mögliche *berufliche* Interessenkonflikte:

Erhält die Institution, in der Sie tätig sind (bzw. Ihr Arbeitgeber) finanzielle oder andere Zuwendungen für Projekte oder Maßnahmen, die im Zusammenhang mit Themenbereichen des Expertenkreises stehen ?

Ja Nein

Wenn ja, welche?

Unterschrift _____ Datum _____

Durch Ihre Unterschrift unter diese Erklärung bestätigen Sie, dass keine Interessenkonflikte zwischen Ihrer Tätigkeit in einem Expertenkreis der Leitlinienerstellung und Ihren anderen persönlichen und beruflichen Verpflichtungen vorliegen.

Vielen Dank für Ihr Verständnis.

Die ausgefüllten Bögen dieser Erklärung über die Unabhängigkeit der Teilnehmer der Konsensuskonferenzen / Experten der Leitliniengruppe sowie der beteiligten Methodiker sind hier einsehbar.

15.2 Exemplarische Suchstrategien

Search History - Medline, zur topischen Therapie

#57 #56 not #55(193 records)
#56 #53 and #11 and ((PT:MEDS = CLINICAL-TRIAL) or (PT:MEDS = CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL) or (PT:MEDS = MULTICENTER-STUDY) or (PT:MEDS = RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL))(194 records)
#55 #53 and #11 and ((PT:MEDS = META-ANALYSIS) or (PT:MEDS = REVIEW))(30 records)
#54 #53 and #11(223 records)
#53 #52 and #40(355 records)
#52 #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51(147843 records)
#51 "Triamcinolone-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(1853 records)
#50 "Fluprednisolone-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(179 records)
#49 "Clobetasol-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(599 records)
#48 "Dexamethasone-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(31843 records)
#47 "Hydrocortisone-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(45107 records)
#46 "Prednisolone-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(19267 records)
#45 "Flumethasone-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(278 records)
#44 "Betamethasone-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(3847 records)
#43 "Cortisone-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(7130 records)
#42 (kortikosteroid*)or(corticosteroid*)(42655 records)
#41 "Steroids-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(16673 records)
#40 #32 not #39(2626 records)
#39 #38 and #32(26 records)
#38 (pimecrolimus*) or ("Sirolimus-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME) or ("Tacrolimus-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME) or (macrolide*) or ("Macrolides-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME)(16924 records)
#37 pimecrolimus*(118 records)
#36 "Sirolimus-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(2737 records)
#35 "Tacrolimus-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(6409 records)
#34 macrolide*(8678 records)
#33 "Macrolides-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(3892 records)
#32 #23 not #29(2652 records)
#31 (#29 not #30) and ((PT:MEDS = CLINICAL-TRIAL) or (PT:MEDS = CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL) or (PT:MEDS = MULTICENTER-STUDY) or (PT:MEDS = RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL))(155 records)
#30 (#26 or #27) and (#16 not #18) and ((PT:MEDS = META-ANALYSIS) or (PT:MEDS = REVIEW))(109 records)
#29 (#26 or #27) and (#16 not #18)(264 records)
#28 #26 or #27(18297 records)
#27 (calcipotrien*)or(calcipotriol*)or(tacalcitol)(629 records)
#26 ("Vitamin-D" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME) or ("Calcitriol-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME)(18182 records)
#25 "Vitamin-D" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(9592 records)
#24 "Calcitriol-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(9553 records)
#23 #16 not #18(2916 records)
#22 #18 not #21(99 records)
#21 #19 or #20(36 records)
#20 #17 and #16 and (PT:MEDS = META-ANALYSIS)(1 records)
#19 #17 and #16 and (PT:MEDS = REVIEW)(35 records)

- 33 -

#18 #17 and #16(135 records)
 #17 "Anthralin-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(785 records)
 #16 #9 not #13(3051 records)
 #15 (#13 not #14) and (PT:MEDS = REVIEW)(2 records)
 #14 #12 and #9 and ((LA:MEDS = DUTCH) or (LA:MEDS = ENGLISH) or (LA:MEDS = FRENCH) or (LA:MEDS = GERMAN) or (LA:MEDS = ITALIAN) or (LA:MEDS = SPANISH))(39 records)
 #13 #12 and #9(41 records)
 #12 #10 and #11(310 records)
 #11 (topic*)or(topisch*)(87468 records)
 #10 "Retinoids-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(3458 records)
 #9 #4 not #6(3092 records)
 #8 #4 and #5 and ((PT:MEDS = CLINICAL-TRIAL) or (PT:MEDS = CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL) or (PT:MEDS = MULTICENTER-STUDY) or (PT:MEDS = RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL))(50 records)
 #7 #4 and #5 and (PT:MEDS = REVIEW)(35 records)
 #6 #4 and #5(85 records)
 #5 "Coal-Tar" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(766 records)
 #4 (#1 not #2) and ((PT:MEDS = CLINICAL-TRIAL) or (PT:MEDS = CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL) or (PT:MEDS = META-ANALYSIS) or (PT:MEDS = MULTICENTER-STUDY) or (PT:MEDS = RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL) or (PT:MEDS = REVIEW))(3177 records)
 #3 #1 not #2(16214 records)
 #2 explode "Nails-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(3711 records)
 #1 "Psoriasis-" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME(16333 records)

Search History - Embase, zur topischen Therapie

#46 #45 and #31(117 records)
 #45 #43 and #44(14358 records)
 #44 #13 or #14(86377 records)
 #43 #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42(160824 records)
 #42 "fluprednisolone-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(8 records)
 #41 "clobetasol-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(333 records)
 #40 "dexamethasone-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(33981 records)
 #39 "hydrocortisone-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(26126 records)
 #38 "prednisolone-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(29079 records)
 #37 "triamcinolone-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(2575 records)
 #36 "flumetasone-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(85 records)
 #35 "betamethasone-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(3711 records)
 #34 "cortisone-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(2665 records)
 #33 "corticosteroid-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(60044 records)
 #32 "steroid-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(34550 records)
 #31 #26 not #30(1886 records)
 #30 #29 and #26(71 records)
 #29 #28 or #27(16402 records)
 #28 (macrolid*) or (tacrolimus*) or (sirolimus*) or (pimecrolimus*)(16402 records)
 #27 "macrolide-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(9637 records)
 #26 #20 not #25(1957 records)
 #25 #24 and #20(216 records)

#24 #21 or #22 or #23(9814 records)
 #23 "tacalcitol-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(318 records)
 #22 "calcipotriol-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(1336 records)
 #21 "vitamin-D" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(8382 records)
 #20 #17 not #19(2173 records)
 #19 #18 and #17(124 records)
 #18 "dithranol-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(1165 records)
 #17 #10 not #16(2297 records)
 #16 #15 and #10(191 records)
 #15 (#11 or #12) and (#13 or #14)(1358 records)
 #14 "topical-treatment" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(682 records)
 #13 (topisch*)or(topic*)(86377 records)
 #12 "tazarotene-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(513 records)
 #11 "retinoid-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(5401 records)
 #10 #7 not #9(2488 records)
 #9 ("coal-tar" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR) and (#3 and (#4 or #5 or #6))(103 records)
 #8 "coal-tar" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(769 records)
 #7 #3 and (#4 or #5 or #6)(2591 records)
 #6 "meta-analysis" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(19105 records)
 #5 "review-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(542257 records)
 #4 "clinical-trial" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(308373 records)
 #3 #1 not #2(9630 records)
 #2 "psoriatic-arthritis" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(1842 records)
 #1 "psoriasis-" / all SUBHEADINGS in DEM,DER,DRM,DRR(9993 records)

Search History - Cochrane, zur topischen Therapie

ID	Search	Hits
#1	psoriasis* in All Fields , from 1800 to 2004 in all products	1939
#2	retinoid* in All Fields , from 1800 to 2004 in all products	353
#3	MeSH descriptor Retinoids explode all trees in MeSH products	1192
#4	topic* or local* in All Fields in all products	31260
#5	(#2 OR #3)	1348
#6	(#4 AND #5)	356
#7	(#1 AND #6)	42
#8	tazaroten* in All Fields in all products	74
#9	(#1 AND #8)	46
#10	(#7 OR #9)	72
#11	erythoderm* or nail* in All Fields in all products	787
#12	(#10 AND NOT #11)	68
#13	(#12 AND NOT pubmed*)	28
#14	(#10 AND NOT #12)	4
#15	dithranol* or anthralin* or cignolin* in All Fields in all products	200
#16	MeSH descriptor Anthralin explode all trees in MeSH products	91
#17	(#15 OR #16)	200
#18	(#1 AND #17)	174
#19	(#18 AND NOT #11)	171
#20	(#19 AND NOT pubmed*)	87
#21	(#18 AND #11)	3

#22	<u>Vitamin-d-3* or vitamin* d 3 or vitamin* d3*</u> in <u>All Fields</u> in <u>all products</u> 1368	
#23	<u>calcipotrien* or calcipotriol* or tacalcitol*</u> in <u>All Fields</u> in <u>all products</u>	267
#24	MeSH descriptor <u>Cholecalciferol</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	674
#25	<u>calciol* or cholecalciferol*</u> in <u>All Fields</u> in <u>all products</u>	157
#26	<u>(#22 OR #23 OR #24 OR #25)</u>	1959
#27	<u>(#1 AND #26)</u>	273
#28	<u>(#27 AND NOT #11)</u>	271
#29	<u>(#28 AND NOT pubmed*)</u>	139
#30	<u>(#27 AND NOT #28)</u>	2
#31	<u>macrolid*</u> in <u>All Fields</u> in <u>all products</u>	505
#32	MeSH descriptor <u>Macrolides</u> explode all trees in <u>MeSH products</u>	2918
#33	<u>(#31 OR #32)</u>	3128
#34	<u>(#33 AND #4)</u>	276
#35	<u>tacrolim* or sirolim* or pimecrolim*</u> in <u>All Fields</u> in <u>all products</u>	1000
#36	<u>(#35 AND #4)</u>	58
#37	<u>(#34 OR #36)</u>	298
#38	<u>(#1 AND #37)</u>	14
#39	<u>(#38 AND NOT #11)</u>	14
#40	<u>(#39 AND NOT pubmed*)</u>	

15.3 Literaturbeurteilungsformular (LBF)

Artikelnummer: #

Name der Beurteiler:.....

Zu beurteilende Behandlung:.....

A. Ein/Ausschluss von einem Artikel:

N.B. Dies ist ein Vorscreening. Wenn der Artikel nicht eingeschlossen wird, werden auch nicht Qualität und Ergebnisse beurteilt.

1. Erstautor + Jahreszahl:

.....

2. Sprache:

.....

3. Art der Studie: prospektive Studie? (nein → Studie fällt raus) ja nein

N.B. soweit nicht beschrieben ist, dass es sich um eine prospektive Studie handelt, fällt die Studie ebenfalls raus.

4. Erhaltungstherapiestudie? (ja → Studie fällt raus) ja nein

4. a. Sequentielle Therapie? (nur bei Kombi-Therapie anzugeben) ja nein

5. Ausschließlich Erwachsene? (nein/k.A. → Studie fällt raus) ja nein/k.A.

6. Art der Psoriasis: ≥75% chronische Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris)? (nein/k.A. → Studie fällt raus) ja nein/k.A.

Falls der Psoriasisstyp nicht erwähnt wird, darf die Studie nicht eingeschlossen werden.

N.B. Die Wirksamkeitsdaten für die chronische Plaque-Psoriasis (Psoriasis vulgaris) müssen dargestellt sein, um eine separate Auswertung zu erlauben.

7. Schweregrad der Hautveränderungen: (keine Angaben → Studie fällt raus)

leicht moderat schwer k. A.

N.B. Der Schweregrad muss aufgeführt sein. Da in der Leitlinie auch topische Therapien besprochen werden, werden auch Studien, die Patienten mit einer ‚leichten Psoriasis‘ untersuchen, eingeschlossen.

8. Art der Therapie? (Kombination → Studie wird nicht als Monotherapie extra bewertet, sondern unter Rubrik Kombinations- oder sequentielle Therapien!)

Monotherapie Kombinationstherapie

keine eindeutige Zuordnung möglich

N.B.: dieses Kriterium muss strikt eingehalten werden. Wenn die Co-Medikation nicht angegeben wird, fällt die Studie raus.

9. Dosierung plausibel? (nein → Studie fällt raus) ja nein

N.B. Grenzen der üblichen Dosierung sind folgende:

Ganzkörper PUVA: maximal viermal pro Woche (nur orale PUVA)

Methotrexat: maximal 25 mg pro Woche

Cyclosporin: maximal 5mg/kg/pro Tag (Sandimmun[®], Neoral[®])

10. Angabe der Patientenzahl, die eine totale Remission oder Remission größer als 75% erreichen? (nein→ Studie fällt raus) ja nein

Totalremission $\geq 90\%$ Verbesserung im Vergleich zum Ausgangsbefund. Sobald keine Definition über eine Totalremission im Artikel gegeben wird, dann kann davon ausgegangen werden, dass von einer Remission von $\geq 75\%$ die Rede sein könnte. Dies muss dann dazu ergänzt werden. In den Resultaten werden zwei Sparten ausgenommen: Remission $\geq 75\%$ und Remission $\geq 90\%$.

N.B. hier geht es nicht, um die Bewertung der Wirksamkeit, sondern darum dass Wirksamkeitsdaten angegeben sind.

11. Anmerkungen:

Artikel fällt in die Kategorie: Review Safety-Studie

Artikel soll im Freitext zitiert werden: ja nein

12. weitere Kommentare:
.....
.....
.....

B. Qualität der Artikel

N.B. Dies hilft die Qualität des Artikels zu überprüfen. Hier geht es um die spätere Einordnung in z.B. eine A1 oder B-Studie. Weiterhin geht es um die Dokumentation der wichtigsten Eckdaten der Studie. Detaillierte Ergebnisse bitte in Abschnitt C des LBF eintragen!

1. Randomisierte klinische Studie? ja nein

N.B. Wenn in dem Artikel steht, dass Patienten randomisiert sind, wird der Artikel als randomisierte klinische Studie betrachtet.

2. Größe der Studie:

Anzahl der randomisierten Patienten:.....
.....

3. Dosierung / Dosierungsschema:

Arm 1:.....

Arm 2:.....

Arm 3:
Arm 4:.....

N.B. Bitte gebe Sie hier Studiendesign bzgl. der Therapiearme und Dosierungen in den einzelnen Therapiearmen an.

4. Andere relevante Merkmale:
.....

*N.B. Bitte gebe Sie hier Merkmale, die die Studienqualität beeinflussen können an:
z.B.: in beiden Therapiearmen Gebrauch von topischen Steroiden erlaubt.*

5. Fallzahlberechnung angegeben? ja nein

6. Dauer der Behandlung:.....
.....
.....

N.B. Wenn die Studie aus verschiedenen Teilen bestehen, dieses bitte differenziert angeben.

7. Psoriasis Schweregrad zu Beginn:

leicht

moderat

schwer

PASI zu Beginn → bitte angeben

N.B. Hier können Sie z. B. die Spannweite der PASI Werte zu Beginn eintragen.

8. Effektmaß (z.B. PASI):.....
.....

N.B. bitte fügen Sie hier die wichtigsten Effektmaße / Zielgrößen auf, jedoch nicht die Werte.

9. Nebenwirkungen qualitativ angegeben? ja nein

Nebenwirkungen quantitativ angegeben? ja nein

Nebenwirkungen bewertet, analysiert, kommentiert? ja nein

N.B. bitte geben Sie die Art der NW im Ergebnisteil an.

10. Remissionsdauer beschrieben? ja nein

(weniger als 50% bezogen auf den Ausgangsbefund)

Dauer der Remission:

Arm 1:

Arm 2:.....

Arm 3:.....

Arm 4:.....

Dauer der Nachbeobachtung:.....

11. Blindung der Behandlung?
keine einfach doppelt nicht angegeben
12. Sind die Patienten konsekutiv aus der Praxis/Klinik genommen?
ja nein nicht beschrieben
13. Gibt es neben dem Unterschied der untersuchten Behandlung einen Unterschied zwischen den Gruppen?
nein
ja, Unterschiede im gemittelten Alter
ja, Unterschiede im Schweregrad der Hautveränderung (vor Beginn der Intervention)
ja, Unterschiede in der Behandlung (z.B. häufigere Kontrollen in der Therapiegruppe)
ja, andere Unterschiede, nämlich
nicht angegeben
14. Wurde eine „intention to-treat-analysis“ durchgeführt?
ja nein geht nicht klar aus der Studie hervor
15. Ist die Finanzierung der Studie angegeben?
ja → bitte ausführen:
 Sponsor ist Hersteller oder Vertreiber des Produkte
 Finanzielle Verflechtungen zwischen Autor(en) sind aufgeführt
nein

C. Ergebnisse:

1. Wie hoch liegt der proportionale Anteil der Patienten, die eine totale oder partielle Remission erreicht haben im angegebenen Zeitraum?

Definition des Therapieerfolges:

totale Remission partielle Remission

Zeitpunkt:

Arm 1:.....

Arm 2:.....

Arm 3:.....

Arm 4:.....

Zeitpunkt:

Arm 1:.....

Arm 2:.....

Arm 3:.....

Arm 4:.....

N.B. Bitte nennen Sie hierbei die angegebene Definition von totaler oder partieller Remission pro angegebenem, relevanten Zeitraum, separat für die einzelnen Studienarme.

1.a. Ist die Number needed to treat (NNT) zu berechnen?

ja → bitte Daten angeben (% total bzw. partielle Remission in einzelnen Armen):

Zeitpunkt:

Arm gegen Arm

Arm gegen Arm

Arm gegen Arm

nein

2. Falls neben der Totalremission noch ein weiteres Effektmaß beschrieben ist (z.B. PASI) geben Sie hier die Resultate an (z.B. mittlere Veränderung in PASI-Score, inklusive 95%iges Konfidenzintervall oder Standardabweichung):

Arm 1:.....

Arm 2:.....

Arm 3:.....

3. Was sind die wichtigsten Nebenwirkungen (häufigste und schwerwiegendste)?

Auflistung bei nicht näherer Differenzierung:

.....

Arm 1:

Arm 2:

Arm 3:

Arm 4:

3.a. Ist die Number needed to harm (NNH) zu berechnen?

ja → bitte Daten angeben:

Arm gegen Arm

Arm gegen Arm

Arm gegen Arm

nein

4. Gibt es in dieser Studie bis zum primären Endpunkt Dropouts?

ja → nämlich (Zahl)

nein

nicht angegeben

4.a. Sind diese Patienten vorwiegend aufgrund von Nebenwirkungen ausgeschieden?

ja → nämlich (Zahl)

nein

D. Orientierende Klassifikation der Literatur:

Dieser Artikel erhält Evidenzgrad:

A₁

A₂

B

C

D

15.4 Bewertungsbogen für Übersichtsarbeiten und Metaanalysen nach SIGN



SIGN 50: Ein Handbuch für Leitlinienentwickler Methodische Checkliste 1: Systematische Reviews und Metaanalysen

Artikelnummer (Autor, Titel, Jahr, Veröffentlichung)		
Checkliste vervollständigt von:		
ABSCHNITT 1: INTERNE GÜLTIGKEIT		
Auswertungskriterium		Wie gut ist das Kriterium aufgeführt?
1.1	Behandelt der review eine adäquate und klar fixierte Fragestellung?	
1.2	Beinhaltet der review eine Beschreibung der eingesetzten Methodik?	
1.3	War die Literaturrecherche umfassend genug um alle relevanten Studien zu ermitteln?	
1.4	Wurde die Studienqualität bewertet und in der review einbezogen?	
1.5	Enthält der review alle potentiellen Vor- und Nachteile der Intervention?	
1.6	War es sinnvoll die Studien in einem review/ einer Metaanalyse zusammenzufassen?	
1.7	Resultieren die Schlussfolgerungen aus der überprüften Evidenz?	
ABSCHNITT 2: ALLGEMEINE BEURTEILUNG DER STUDIE		
2.1	Wie gut wurde die Studie durchgeführt, um systematische Fehler zu minimieren? Code ++, +, oder -	
2.2	Wenn als + oder - kodiert, was ist die wahrscheinlichere Richtung, in welche die systemischen Fehler die Studienergebnisse beeinflussen?	
2.3	Sind die Ergebnisse dieser Studie direkt anwendbar auf die mit dieser Leitlinie zu erreichende Patientengruppe?	

ABSCHNITT 3: STUDIENBESCHREIBUNG		
3.1	Welche Art von Studie wurde in den review einbezogen? <i>Randomized Controlled Trials (RCT), Controlled Clinical Trials (CCT), Cohorts, Case Control Studies</i>	
3.2	Welche Interventionen wurden betrachtet?	
3.3	Welche Auswertungsergebnisse wurden genutzt? z. B. <i>Nutzen und Risiken</i>	
3.5	Wurden eventuelle confounding Faktoren beachtet? <i>Dies ist besonders wichtig, wenn andere Studientypen als RCTs in den review eingeschlossen wurden.</i>	
3.6	Was sind die Merkmale der Studienteilnehmer? z.B. <i>Alter, Geschlecht, Krankheiten der Teilnehmer, häufige Krankheiten.</i>	
3.7	Welche weiteren Merkmale weist die Studie auf? z.B. <i>ländlich, städtisch, stationäre oder ambulante Patienten, übliche Vorgehensweisen, Gesellschaft.</i>	
ABSCHNITT 4: ALLGEMEINE ANMERKUNGEN UND KOMMENTARE		