

## Anlage 2

### Bewertung und Extraktion von Therapiestudien

#### BENUTZUNGSHINWEISE

Die vorliegenden Extraktionsbögen dienen der Extraktion derjenigen Informationen aus den Studienberichten und Publikationen, die für die jeweilige Fragestellung und das Beratungsthema der Expertengruppe relevant sind und die Auswahlkriterien laut Ziffer 8 der Wissenschaftlichen Aufbereitung erfüllen.

Es stehen hierfür zwei Möglichkeiten zur Auswahl, wovon eine Alternative in jedem Fall bearbeitet werden muss:

- **Extraktionsbogen A** kann für alle Studien, Metaanalysen und Reviews verwendet werden.
- **Extraktionsbögen B1 und B2** können verwendet werden, wenn die Unterschiede zwischen Studien, Metaanalysen und Reviews besonders dargestellt werden sollen.

Wenn es erforderlich ist, die Verzerrungsaspekte in den Studien darzustellen, steht hierfür zusätzlich der **Bewertungsbogen C** zur Verfügung.

Generell ist zu beachten, dass die Eintragungen in den Bögen die Mitglieder der Expertengruppen in strukturierter Form durch den Studienbericht führen und ihnen Hinweise geben sollen, die sie für die Herbeiführung einer Entscheidung über die Fragestellung nutzen können.

Wegen des Hinweischarakters können bei den Fragen in einem Feld ggf. auch mehrere Alternativen angekreuzt werden.

## Extraktionsbogen A

Nr.	Feld	Hinweise für die Bearbeitung
	Stand der Bearbeitung	Datum
1	Quelle	Genauere Literaturangabe der Studie
2	Studientyp vom Autor bezeichnet als	Übernahme der in der Publikation genannten Zuordnung
3	Studientyp nach Durchsicht	<p>Zuordnung zu einem der folgenden Studientypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Metaanalyse</li> <li><input type="checkbox"/> Systematischer Review</li> <li><input type="checkbox"/> Selektiver Review</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit <b>randomisierter</b> Gruppenzuteilung</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit <b>nicht-randomisierter</b> Gruppenzuteilung</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie mit externen Vergleichen (z. B. historische Kontrollen)</li> <li><input type="checkbox"/> Therapiestudie ohne Vergleichsgruppen (auch Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen)</li> <li><input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudien</li> <li><input type="checkbox"/> Fallserie</li> <li><input type="checkbox"/> Fallbericht / Kasuistik (case report)</li> <li><input type="checkbox"/> Nicht eindeutig zuzuordnen</li> </ul> <p>Falls Therapiestudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> mit Placebokontrolle(n)</li> <li><input type="checkbox"/> mit Aktivkontrolle(n)</li> <li><input type="checkbox"/> mit Dosisgruppen</li> <li><input type="checkbox"/> sonstige Kontrollgruppe(n): <i>Nennen</i></li> </ul>
4	Formale Evidenzkriterien gemäß SIGN	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 1<sup>++</sup>: Qualitativ hochwertige Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 1<sup>+</sup>: Gut durchgeführte Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit geringem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 1<sup>-</sup>: Metaanalyse bzw. systematischer Review von RCTs oder RCT <u>mit hohem Risiko</u> von Bias</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>++</sup>: Qualitativ hochwertiger systematischer Review von Fallkontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fallkontroll- oder Kohortenstudie mit <u>sehr geringem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und hoher Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>+</sup>: Gut durchgeführte Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit niedrigem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einer mittleren Wahrscheinlichkeit, so dass der Zusammenhang kausal ist</li> <li><input type="checkbox"/> 2<sup>-</sup>: Fallkontroll- oder Kohortenstudie <u>mit hohem Risiko</u> von Confounding, Bias oder Zufallsschwankungen und einem signifikanten Risiko, so dass der Zusammenhang nicht kausal ist</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 3: Andere Studien wie Einzelfallberichte, Fallserien</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 4: Expertenmeinung</li> </ul>

5	<b>Bezugsrahmen</b>	<i>Hintergrund (Kontext) der Publikation. Nennung des Auftraggebers und der für die Durchführung des Berichts verantwortlichen Institution Gibt es Hinweise auf relevante Interessenkonflikte?</i>
6	<b>Indikation</b>	<i>Nennung von Indikation und Behandlungsziel</i>
7	<b>Primäre Fragestellung / primäre Zielsetzung(en)</b>	<i>Nennen</i>
8	<b>Relevante Ein- und Ausschlusskriterien</b>	<i>Nur die wichtigsten Kriterien nennen</i>
9	<b>Prüfintervention</b>	<i>Art der Therapie (evtl. eine dem Beratungsthema angepasste Klassifikation verwenden), Dosis, Verabreichungsschema, Dauer</i>
10	<b>Vergleichsintervention</b>	<i>Dito</i>
11	<b>Evtl. weitere Behandlungsgruppen</b>	<i>Dito</i>
12	<b>Subgruppen</b>	<i>Analysiert die Studie Subgruppen, die für die Fragestellung an die Kommission relevant sind? <input type="checkbox"/> keine relevanten Subgruppen <input type="checkbox"/> prospektiv geplante Subgruppenauswertung <input type="checkbox"/> post hoc definierte oder in Auswertung gefundene Subgruppen Subgruppen ggf. benennen</i>
13	<b>Studiendesign</b>	<input type="checkbox"/> Parallelgruppendesign <input type="checkbox"/> Cross-Over Design <input type="checkbox"/> Prae-Post-Vergleich <input type="checkbox"/> Sonstige: .....  <i>Anzahl der Behandlungsarme Geplante Fallzahl (falls angegeben) Wurde eine Fallzahlplanung (Power-Kalkulation) durchgeführt? Waren Interimanalysen geplant?</i>
14	<b>Zentren</b>	<i>Anzahl der Zentren Vergleichbarkeit der Studiendurchführung in den einzelnen Zentren beurteilen</i>
15	<b>Randomisierung</b>	<i>Ausreichend beschrieben? Erfolgte die Randomisierung maskiert, d.h. wurde sichergestellt, dass die Randomisierungssequenz vor Behandlern und den Studienteilnehmern bis zum Einschluss in die Studie verborgen blieb (Concealment; z.B. durch zentrale telefonische Randomisierung)?</i>
16	<b>Verblindung der Behandlung</b>	<input type="checkbox"/> Keine Verblindung (offene Behandlung) <input type="checkbox"/> Patienten verblindet <input type="checkbox"/> Behandler verblindet <input type="checkbox"/> Beurteiler verblindet ( z.B. bei Bildgebung)
17	<b>Beobachtungsdauer</b>	<i>Bezogen auf den einzelnen Patienten; und auf das Hauptzielkriterium</i>
18	<b>Primäre Zielkriterien</b>	<i>Zielkriterien (outcomes) nennen, die von den Autoren als die primären bzw. Haupt-Zielkriterien genannt wurden.  Wurden relevante patientennahe Zielkriterien verwendet?</i>

		<i>Mit welchen Instrumenten und in welcher Form erfolgte die Erfassung der Zielkriterien (z. B. Interview, Untersuchung, standardisierte Fragebögen, Referenzbeurteilung)?</i>
19	<b>Sekundäre Zielkriterien</b>	<i>Beschränkung auf eine Auswahl von sekundären Zielkriterien möglich. Anpassung an die Fragestellung</i>
20	<b>Statistische Methoden für die Analyse der primären Endpunkte</b>	<i>Bezeichnung der verwendeten Test- bzw. Schätzprozeduren Signifikanz-/Konfidenzniveau</i>
21	<b>Fallzahlplanung</b>	<i>Erreichte Fallzahl. Wurde die Studie vorzeitig beendet? (Gründe)</i>
22	<b>Zahl und Charakteristika der eingeschlossenen und ausgewerteten Patienten</b>	<i>Differenzierte Darstellung nach Behandlungsgruppen vorhanden? Darstellung des Patientenflusses nach CONSORT Sind die Ausfälle von Studienteilnehmern (Drop-outs) dokumentiert und begründet? Erfolgte eine Intention-to-treat- (ITT-) Analyse? Erfolgte eine Per Protocol- (PP-) Analyse? Gibt es Hinweise auf systematische und relevante Unterschiede zwischen den Drop-outs und den gemäß Studienprotokoll behandelten Patienten.</i>
23	<b>Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen</b>	<i>Gibt es relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen <input type="checkbox"/> bei Studienbeginn (Baseline)? <input type="checkbox"/> in der Durchführung der Intervention?</i>
24	<b>Ergebnisse und ihre Darstellung</b>	<i>Siehe die empfohlene tabellarische Darstellung unten Vorrangig sollten hier die Ergebnisse der von den Autoren der Studie vorgelegten Analyse der primären Zielkriterien dargestellt werden Zusätzlich klinisch besonders relevante Zielkriterien für die Fragestellung der Extraktion Eigene Berechnungen kennzeichnen</i>
25	<b>Unerwünschte Therapiewirkung</b>	<i>Sind unerwünschte Ereignisse (UEs/AEs) berichtet? Sind schwerwiegende UEs (SUEs/SAEs) berichtet? Wurde der Bezug zur Behandlung beurteilt?</i>
26	<b>Fazit der Autoren</b>	<i>Stichwortartige Zusammenfassung der Schlussfolgerungen (conclusions) der Autoren der Studie.</i>
27	<b>Abschließende Bewertung durch den Bearbeiter u.a. Bewertung des Verzerrungspotentials für klinisch relevante Endpunkte, Auswertung der Ergebnisse nach dem „Intention To Treat“ (ITT)-Prinzip</b>	<i>Bewertung der Relevanz dieser Studie für die zusammenfassende Bewertung aller Studien unter Ziffer 11 der Wissenschaftlichen Aufbereitung Bewertung der Angemessenheit der Methoden und Validität der Ergebnisse dieser Studie für die Fragestellung Z. Bsp.: eingeschränkte Validität der Ergebnisse aufgrund schwerwiegender Mängel im Studiendesign; Vorliegen aussagekräftigerer Studien; die in der Studie verwendeten Methoden bzw. der Entwicklungsstatus der Technologie entsprechen nicht mehr heutigen Ansprüchen; nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar</i>

## Zu Feld 24

### Ergebnisdarstellung für quantitative Zielkriterien (Beispiel)

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

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

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

### Ergebnisdarstellung für dichotome Zielkriterien (Beispiel)

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

## Extraktionsbogen B1 (für Einzelstudien)

Nr.	Feld	
1.	Autor	
2.	Titel	
3.	Quelle	
4.	Indikation	
5.	Bezugsrahmen	
6.	Fragestellung/Zielsetzung	
7.	relevante Ein-, Ausschlusskriterien	
8.	Prüf-Intervention	
9.	Vergleichsintervention	
10.	evtl. weitere Behandlungsgruppen	
11.	Design	
12.	Zahl der Zentren	
13.	Details, falls >1	
14.	Randomisierung	<i>analog Bewertungsbogen</i>
15.	Concealment	<i>analog Bewertungsbogen</i>
16.	Verblindung	<i>analog Bewertungsbogen</i>
17.	Beobachtungsdauer	
18.	primäre Zielkriterien*	
19.	sekundäre Zielkriterien*	
20.	Anzahl zu behandelnder Patienten	
21.	Anzahl eingeschlossener und ausgewerteter Patienten	
22.	Vergleichbarkeit der Gruppen	
23.	Darstellung nach CONSORT-Schema der eingeschlossenen Patienten	
24.	Ergebnisse* zu primären und sekundären Zielkriterien	
25.	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen	
26.	Fazit der Autoren	
27.	Bewertung der methodischen Qualität u.a. Bewertung des Verzerrungspotentials für klinisch relevante Endpunkte, Auswertung der Ergebnisse nach dem „Intention to treat“ (ITT)-Prinzip	

*\*Bei Erhebung der Lebensqualität sind Angaben zur Validität der Messinstrumente erforderlich.*

**Für quantitative Zielkriterien**

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

**Für dichotome Zielkriterien**

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

## Extraktionsbogen B2 (für systematische Übersichten)

Nr.	Feld	Hinweise
1.	<b>Autor</b>	
2.	<b>Titel</b>	
3.	<b>Quelle</b>	
4.	<b>Bezugsrahmen</b>	
5.	<b>Fragestellung / Zielsetzung</b>	
6.	<b>Krankheit</b>	
7.	<b>Intervention</b>	
8.	<b>Einschlusskriterien</b>	<i>The selection criteria (i.e. population, intervention, outcome, and study design): methods for validity assessment, data abstraction, and study characteristics, and quantitative data synthesis in sufficient detail to permit replication</i>
9.	<b>Ausschlusskriterien</b>	
10.	<b>Ergebnis der Recherche</b>	<i>Characteristics of the RCTs included and excluded: qualitative and quantitative findings (i.e. point estimates and confidence intervals); and sub-group analyses</i>
11.	<b>Einführung</b>	<i>The explicit clinical problem, biological rationale for the intervention and rationale for the review</i>
12.	<b>Beschreibung der Suche</b>	<i>The information sources in detail (e.g. databases, registers, personal files, expert informants, agencies, hand-searching), and any restrictions (years considered, publication status, language of publication)</i>
13.	<b>Methodische Beschreibung des Vorgehens</b>	<i>Data abstraction: The process or processes used (e.g. completed independently, in duplicate)</i>
14.	<b>Validität</b>	<i>The criteria and process used (e.g. masked conditions, quality assessment, and their findings)</i>
15.	<b>Charakterisierung der Studien</b>	<i>The type of study design, participants' characteristics, details of intervention, outcome definitions, and how clinical heterogeneity was assessed</i>
16.	<b>Quantitative Ergebnisse der Synthese</b>	<i>The principal measures of effect (e.g. relative risk), method of combining results (statistical testing and confidence intervals), handling of missing data; how statistical heterogeneity was assessed; a rationale for any apriori sensitivity and sub-group analyses; and any assessment of publication bias</i>
17.	<b>Darstellung in einem Flussdiagramm</b>	<i>Trial flow: Provide a meta-analysis profile summarising trial flow</i>
18.	<b>Charakterisierung der gefundenen Studien</b>	<i>Present descriptive data for each trial (e.g. age, sample size, intervention, dose, duration, follow-up period)</i>
19.	<b>Nebenwirkungen</b>	
20.	<b>Schlussfolgerung</b>	<i>The main results</i>
21.	<b>Bewertung der methodischen Qualität</b>	<i>Summarise key findings; discuss clinical inferences based on internal and external validity; interpret the results in the light of the totality of available evidence; describe potential biases in the review process (e.g. publication bias); and suggest a future re-research agenda</i>

## Bewertungsbögen C (zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten)

Bewertungsbogen zur Einschätzung des Verzerrungspotentials jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Hierfür ist je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens zu erstellen.

### **Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens (siehe auch Ausfüllhilfe)**

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.**  
In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.**  
In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

*Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.*



**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

.....  
.....  
.....

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

.....  
.....  
.....

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

.....  
.....  
.....

**II: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

.....  
.....  
.....

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

.....  
.....  
.....

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja

unklar

nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

.....  
.....  
.....

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

.....  
.....  
.....

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts:**

niedrig

hoch

Begründung für die Einstufung:

.....  
.....  
.....