

---

# Spitzenverband Digitale Gesundheitsversorgung

„Systematische Literaturrecherche“

Dr. Pamela Aidelsburger  
CAREM GmbH

# Agenda

---

- | Wieso – Weshalb - Warum
- | Systematisch versus orientierend
- | Grundbegriffe
- | Methodisches Vorgehen
- | Praktische Tipps für häufige Probleme
- | FAQ

---

# Wieso – Weshalb – Warum

Vier Beispiele

# Ziel der systematischen Recherche

---

- Aussagen oder Annahmen müssen mit Daten belegt werden

UND

- Daten die gegen die Annahme/Aussage sprechen müssen identifiziert und berücksichtigt werden.

# Kausalzusammenhang Intervention – Effekt

---

- Der Funktionsweise einer DiGA liegt die Annahme zugrunde, dass eine bestimmte Intervention einen Effekt hat, z.B. Verhaltenstherapie – Panikattacke.
- Laut BfArM-Leitfaden muss diese Funktionsweise mit eigenen Daten und Daten aus einer Literaturrecherche belegt werden!
- Denkbar wäre eine Recherche nach DiGA oder nach nicht-digitalen Formen der Verhaltenstherapie.
- Systematische Recherche zur Bewertung der Effektivität einer Verhaltenstherapie bei Panikattacken.
- Bewertung der Qualität der Studien, deren Verzerrungs- und Fehlerpotentials.
- Vermieden werden soll, dass Studien die einen gegenteiligen Effekt der Therapie zeigen nicht bekannt sind.

# Annahmen im Studienprotokoll/Evaluationskonzept

---

- Einer vergleichenden Studie liegen Annahmen zugrunde, z.B. zur Vergleichstherapie / Komparator.
- Die Auswahl der Vergleichstherapie muss begründet werden.
- Durch eine systematische Recherche nach Leitlinien, systematischen Reviews und Health Technology Assessments lässt sich die Vergleichstherapie begründen.
- Siehe hierzu auch exemplarisch das Vorgehen des IQWiG bei der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln.

# Übertragbarkeit von Studienergebnissen zwischen Populationen

---

- Szenarien
  - Im BfArM-Verfahren werden Daten aus Deutschland zum Nachweis positiver Versorgungseffekte gefordert.
  - Daten sollen von einer Indikation auf eine andere übertragen werden.
- Lösung
  - In einer systematischen Recherche werden die Effektschätzer aus internationalen Studien mit identischer Fragestellung identifiziert. Lässt sich beim Effektschätzer kein Ländereffekt finden, wäre dies ein Argument für die Übertragbarkeit.
  - Konsistente Ergebnisse in verschiedenen Indikationen (mit gleichem pathophysiologischem Zusammenhang) wären ein Argument für eine Übertragbarkeit der Daten.

# Bedeutung von vulnerablen Gruppen

---

- Besonderheiten von vulnerablen Gruppen lassen sich ggf. aus den eigenen Studiendaten ableiten (Subgruppenanalyse).
- Alternativ kann nach Studien mit identischer Fragestellung, unter Einschluss von vulnerablen Gruppen recherchiert werden.
- Aus diesen Studien lässt sich ableiten, ob für vulnerable Gruppen abweichende Effektschätzer berichtet werden (beispielsweise über Subgruppenanalysen).

---

# Systematisch versus orientierend

# Systematisch versus orientierend

---

## systematisch

- zeitintensiv
- erschöpfend
- auf ein definierte Fragestellung fokussiert
- festgelegtes methodisches Vorgehen
- kostenintensiv

## orientierend

- schnell
- Überblick verschaffen
- kein festgelegter methodischer Ansatz
- nicht zwingend erschöpfend

---

# Grundbegriffe und Grundlagen

# Zielsetzung einer systematischen Literaturrecherche

---

- Darstellung der verfügbaren Evidenz für eine definierte Fragestellung.
- Was muss man bei „verfügbarer Evidenz“ beachten?
  - Efficacy (Wirksamkeit unter Studienbedingungen) und/oder Effectiveness (Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen).
  - Verwendung der verfügbaren Evidenz höchster Qualität vs. aller verfügbaren Evidenz unabhängig von der Evidenzstufe.

# Evidenzstufen

---

Stufe	Evidenztyp
Ia	wenigstens ein systematischer Review auf der Basis methodisch hochwertiger kontrollierter, randomisierter Studien (RCTs)
Ib	wenigstens ein ausreichend großer, methodisch hochwertiger RCT
IIa	wenigstens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung
IIb	wenigstens eine hochwertige Studie eines anderen Typs quasi-experimenteller Studien
III	mehr als eine methodisch hochwertige nichtexperimentelle Studie
IV	Meinungen und Überzeugungen von angesehenen Autoritäten (aus klinischer Erfahrung); Expertenkommissionen; beschreibende Studien
Quelle	(AHCPR Publication 1992, 92-0032: 100-107)

# Grundbegriffe

---

- Primärliteratur

Publikationen von Studienergebnissen, die von den Autoren in klinischen Studien selbst erhoben worden sind.

- Sekundärliteratur

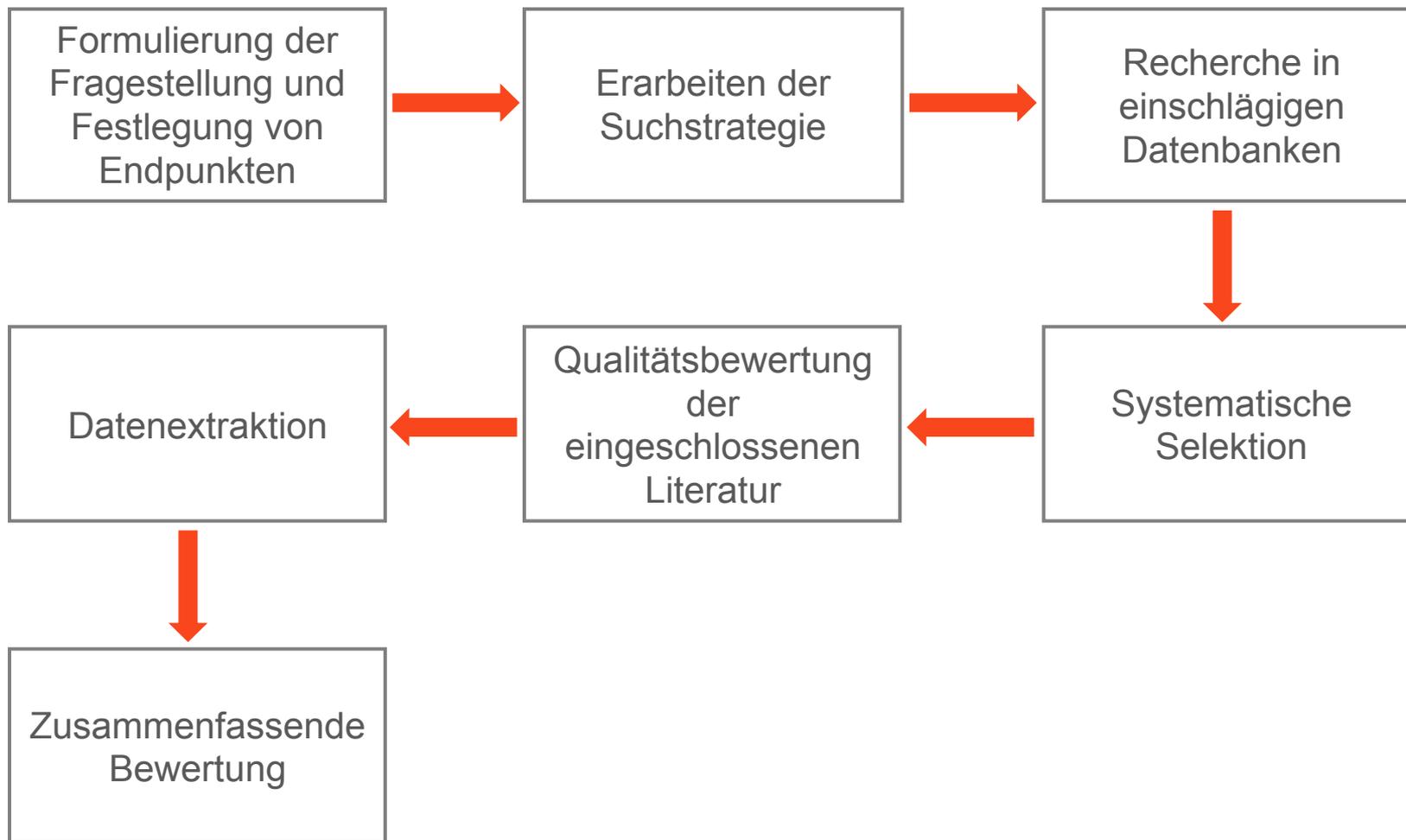
Publikationen in denen die Ergebnisse von Primärstudien zusammenfassend berichtet werden. Beispielsweise systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte, Leitlinien.

---

# Methodisches Vorgehen

# Allgemeine methodische Vorgehensweise

---



# Formulierung der Fragestellung

---

## PICO-Kriterien

- **P**opulation
- **I**ntervention
- **C**omparator (Vergleichstherapie)
- **O**utcome (Endpunkte)
  
- (Studientyp)

# Intervention und Vergleichstherapie

---

- Genaue Definition von Intervention und Vergleichstherapie
  - Anwendungshäufigkeit
  - Dauer der Anwendung
- Auswahl der Vergleichstherapie
  - Versorgungsstandard nach Leitlinien-Empfehlungen
  - Ggf. auch mehrere Vergleichstherapien

# Primäre und sekundäre Endpunkte

---

- Der primäre Endpunkt ist in einer klinischen Studie der vorab festgelegte Parameter, der der Bestätigung bzw. der Ablehnung der Nullhypothese dient.
- Dem primären Endpunkt sollte eine Fallzahlplanung zugrunde liegen.
- Weitere untersuchte Endpunkte in einer klinischen Studie werden sekundäre Endpunkte genannt.
- Auch bei sekundären Endpunkten kann sich ein statistisch signifikanter Unterschied zeigen.
- Kombinierte Endpunkte setzen sich aus mehreren Einzel-Endpunkten zusammen.

# Patientenrelevante Endpunkte

---

## Definition patientenrelevanter Endpunkt

"Ein patientenrelevanter Endpunkt ist ein Merkmal, das ausdrückt, was ein Patient fühlt, wie er funktioniert oder überlebt.“

Quelle: Biomarker Definitions Working Group, 2001

## Definition Surrogatparameter

Laborwerte, klinische Parameter oder Symptome die als Ersatz für harte Endpunkte in klinischen Studien verwendet werden.

Quelle: De Gruttola et al. 2001, Bögner 2002

# Patientenrelevante Endpunkte

---

## Patientenrelevante Endpunkte

- Höchste Priorität, da nur sie etwas über den tatsächlichen Nutzen für Patienten aussagen können.
- Erhebungen können mit Schwierigkeiten verbunden sein:
  - Lange Follow-up Dauer
  - Große Zahl an Studienteilnehmern bei seltenen Ereignissen
  - Schwierigkeiten der Operationalisierung (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

## Surrogatparameter

- Häufigeres früheres Auftreten als harte Endpunkte.
- Nicht von unmittelbarer Bedeutung für den Patienten, sondern fungieren als Schätzer für den relevanten harten Endpunkt.
- Bestehender Zusammenhang zwischen Surrogatparameter und hartem Endpunkt im Sinne einer guten Prognose muss gegeben sein.
- Zusammenhang zwischen Surrogatparameter und hartem Endpunkt muss biologisch und pathophysiologisch plausibel sein.
- Validierung ist sehr schwierig.
- Falsche Therapie-Empfehlungen aufgrund der Berücksichtigung von Surrogatparametern.

# Erarbeiten der Suchstrategie (I)

---

- Festlegung von Suchbegriffen, getrennt nach Sachgebieten (Diagnose, Intervention, Komparator, ggf. weiteres).
- Festlegung auf Suche nach
  - Freitext und/oder MeSH Terms (Medical Subject Headings).
  - in definierten Suchfeldern oder Volltext.

# Erarbeiten der Suchstrategie (II)

---

- Kombination mit Suchoperatoren (Boolesche Operatoren) wie AND, OR, NOT, und Truncations wie ?, \* (datenbankabhängig)
- Definition von Limitationen der Recherche (z.B. Zeitraum, Sprache)
- Verwendung von Suchfiltern
  - Publication type, Alter, Zeitraum (datenbankabhängig)
  - Wong-Filter zur Suche nach randomisierten kontrollierten Studien

# Recherche in Datenbanken (bibliographisch)

---

## Datenbanken (Beispiele)

- Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, frei recherchierbar)
- Embase (kostenpflichtig; Titelanzeigen kostenfrei über DIMDI und MedPilot.de)
- Cochrane Library (<http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html>, frei recherchierbar)
- CRD Database (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>, frei recherchierbar)
- Leitliniendatenbanken

## Verwaltung der identifizierten Referenzen

- Literaturarchivierungsprogramm (Citavi, Endnote)
- Dokumentation der search history
- Aussortieren von Duplikaten

# Weitere Recherchemöglichkeiten

---

- Handsuche in Konferenzbänden
- Abgleich von Referenzlisten (z.B. von systematischen Reviews)
- Recherche in Studienregistern
  - Clinicaltrials.gov
  - EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
  - Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
  - International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)

# Systematische Selektion

---

Definition von Ein- und Ausschlusskriterien, z.B.:

- E1 Erwachsene Patienten mit Fibromyalgie
- E2 Taiji über 8 Wochen mit > als 45 Minuten pro Einzeltermin
- E3 RCT, systematische Reviews / Meta-Analysen
- A0 Doppelte Publikationen
- A1 Andere Indikation als Fibromyalgie
- A2 Keine vergleichende Studie
- A3 Studie mit Kindern
- A4 Studientyp unpassend (kein RCT, unsystematischer Review)

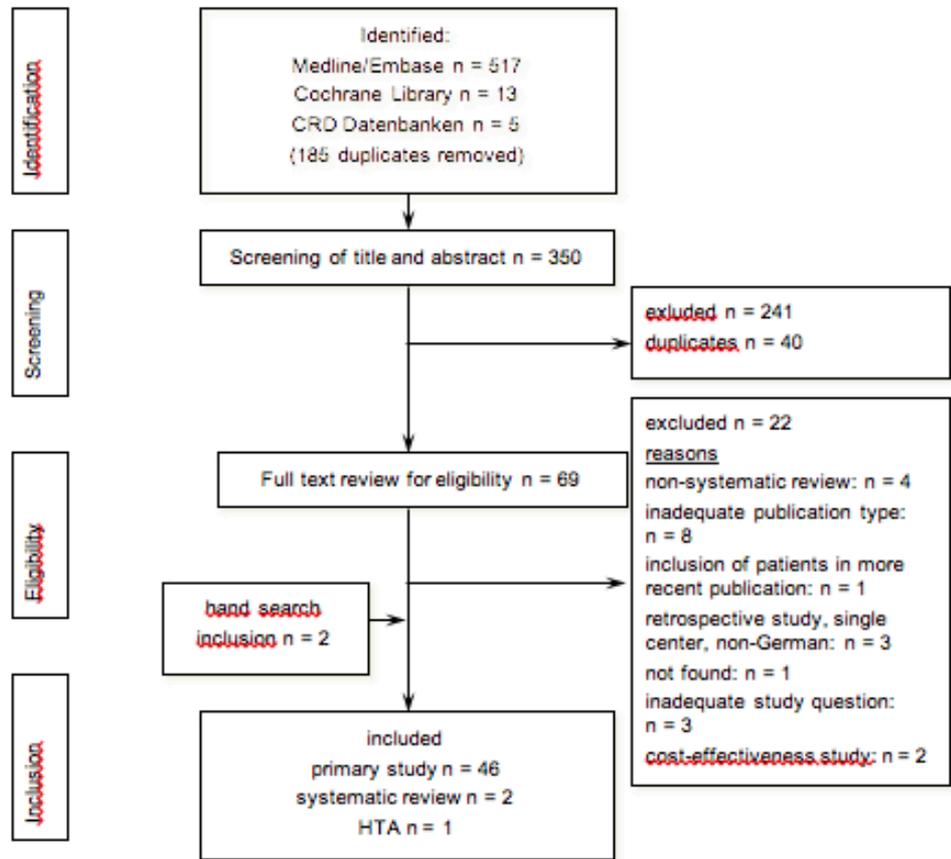
# Systematische Selektion

---

- Erstselektion anhand von Titel und Abstract durch zwei unabhängige Reviewer
- Zweitselektion auf Basis des Volltextes durch zwei unabhängige Reviewer
- Dokumentation des Ausschlussgrundes
- Erstellen eines Flowcharts

# Systematische Selektion – Erstellen eines Flowcharts

Figure 1: Flow chart of the selection process



# Qualitätsbewertung

---

- Die Qualität der Studie bestimmt das Fehler (Bias)-Risiko einer Studie und damit auch wie sicher die berichteten Ergebnisse sind.
- „garbage in – garbage out“
- Qualitätsbewertung unter Nutzung von Checklisten je nach Studientyp durch zwei Reviewer unabhängig voneinander.

Ref ID: \_\_\_\_\_

Autor und Jahr der Publikation: \_\_\_\_\_

Initialen der Reviewerin / des Reviewers: \_\_\_\_\_

Checklisten (Bsp.)  
Quelle:  
Methodenhandbuch d.  
Ludwig Boltzmann  
Instituts  
(www.lbg.ac.at)

### 15.6.1 Checkliste zur Beurteilung von randomisierten kontrollierten Studien (RCT)

Kriterien zur Beurteilung von RCTs	Ja	Nein	Unklar
<b>SELEKTION</b>			
Wurde eine adäquate Methode der Randomisierung verwendet, um die Studienteilnehmer/innen unterschiedlichen Behandlungsgruppen zuzuteilen?			
War die Geheimhaltung der Randomisierungssequenz gewährleistet? (allocation concealment)			
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Waren die Behandlungsgruppen nach der Randomisierung ähnlich in Bezug auf wesentliche prognostische Merkmale oder Confounder?			
Waren die Studienteilnehmer/innen verblindet?			
Waren jene Personen, die die Intervention verabreichten, verblindet?			
Waren jene Personen, die die Endpunkte erhoben, verblindet?			
Erhielten alle Studiengruppen außer der zu untersuchenden Intervention identische Behandlungen?			
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden die Endpunkte in allen Behandlungsgruppen zum selben Zeitpunkt erhoben?			
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 %?			
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?			
Wurde eine Intention-to-treat-(ITT-)Analyse durchgeführt und war diese korrekt?			
Kann angenommen werden, dass alle erhobenen Endpunkte auch berichtet wurden?			
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering	Unklar	Hoch

Kommentare

Checklisten (Bsp.)  
 Quelle:  
 Methodenhandbuch d.  
 Ludwig Boltzmann  
 Instituts  
 (www.lbg.ac.at)

## 15.6.2 Checkliste zur Beurteilung von Kohortenstudien

Kriterien zur Beurteilung von Kohortenstudien	Ja	Nein	Unklar
<b>SELEKTION</b>			
Wurden die Studiengruppen aus derselben Population und während derselben Zeitperiode rekrutiert?			
Wurde durch die Autoren ausgeschlossen, dass ein definierter Endpunkt bereits zu Studienbeginn vorhanden war?			
Wurden Interventionen in allen Gruppen auf gleiche Art und Weise beurteilt?			
<b>VERGLEICHBARKEIT</b>			
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ausreichend beschrieben?			
Ist die Verteilung der prognostischen Faktoren zwischen den Gruppen ähnlich?			
<b>ENDPUNKTE</b>			
Wurden Endpunkte auf dieselbe Art und verblindet beurteilt?			
Wurden potenzielle Confounder in der statistischen Auswertung berücksichtigt?			
War die Studienlaufzeit adäquat und für alle Gruppen identisch?			
War die allgemeine Drop-out-Rate geringer als 20 %?			
War die differenzielle Drop-out-Rate zwischen den Studiengruppen geringer als 15 Prozentpunkte?			
Beurteilung des Bias-Risikos	Gering	Unklar	Hoch
Kommentare			

# Datenextraktion

---

- Datenextraktion bedeutet relevante Daten aus verschiedenen Primärstudien meist in Tabellenform (Evidenztabelle) vergleichend darzustellen.
- Zur Qualitätssicherung sollten an der Datenextraktion immer zwei Personen beteiligt sein.

# Datenextraktion – Primärstudien

---

- Extrahierte Daten können bei Primärstudien z.B. sein:
  - Autor, Studienjahr
  - Studiendesign (Studiendauer, Fallzahl, Vergleichsarme, Studienpopulation, Operationalisierung untersuchter Endpunkte)
  - Ergebnisse (Endpunkte zu Nutzen und Schaden)
  - Schlussfolgerung
  - Sponsoren

# Datenextraktion – Sekundärstudien

---

- Extrahierte Daten können bei Sekundärstudien z.B. sein:
  - Autor, Studienjahr
  - Vorgehen systematische Literaturrecherche
  - Selektionskriterien
  - Beurteilung der Studienqualität
  - Ergebnisse (Endpunkte zu Nutzen und Schaden)
  - Schlussfolgerung
  - Sponsoren

---

# Praktische Tipps

für häufige Probleme

# Häufige Probleme bei der systematischen Literaturrecherche

---

- Die Fragestellung ist nicht richtig formuliert (unpräzise), oder man hält sich nicht an die Fragestellung.
- Suchstrategie:
  - Falsche Suchbegriffe
  - Zu viele oder zu wenige Suchbegriffe
  - Operatoren falsch verwendet
  - Keine Vorabrecherche zum Testen der Suchstrategie durchgeführt
  - Tippfehler

# Häufige Probleme bei der systematischen Literaturrecherche

---

- Selektion:
  - Ein- und Ausschlusskriterien sind nicht klar definiert
  - Es wird nicht stringent genug aussortiert
  - Man lässt sich von anderen „interessanten“ Aspekten ablenken
- Dokumentation ist unzureichend
  - Suchstrategie wurde nicht dokumentiert
  - Die Ausschlussgründe wurden nicht dokumentiert

# Kommen alle systematischen Recherchen zum gleichen Ergebnis?

---

Nein, oft Unterschiede aufgrund von:

- Abweichungen bei der Fragestellung
- Festlegung der Suchstrategie
- Definition der Ein- und Ausschlusskriterien in der Studienselektion (z.B. RCTs)
- Qualitätsbewertung
- Möglichkeit, Studien zu finden (Publication Bias)

# Literatur

---

- <http://www.cochrane.de/de/cochrane-glossar>
- <http://handbook.cochrane.org/>
- Droste S. Systematische Literaturrecherchen für die Erstellung von HTA-Berichten. ZaeFQ. 2001.95:549-553.
- IQWiG. Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017  
<https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>
- Ludwig Boltzman Institut. Methodenhandbuch für Health Technology Assessment Version 1.2012  
<https://hta.lbg.ac.at/uploads/tableTool/UIICmsPage/gallery/Methodenhandbuch.pdf>