

ISTO = Informationszentrum für Standards in der Onkologie

Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften *)

Methodenreport Zur Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms der Frau“

Vorläufige Version: Februar 2003

Die Deutsche Krebsgesellschaft weist an dieser Stelle daraufhin, dass die vorliegende Leitlinie als vorläufige Version der endgültigen evidenzbasierten S 3-Leitlinie anzusehen ist, die durch ein formales Konsensusverfahren mit den Vertretern der beteiligten Arbeitsgemeinschaften, Fachgesellschaften und weiteren beteiligten Gruppen verabschiedet wird. Änderungen dieser vorläufigen Version sind daher nicht ausgeschlossen. Um größtmögliche Transparenz zu schaffen und über die voraussichtlichen Inhalte zu informieren, hat sich die Deutsche Krebsgesellschaft entschlossen, die Leitlinie vorab zu veröffentlichen.

Herausgegeben von:

**Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Informationszentrum für Standards
in der Onkologie (ISTO)
Hanauer Landstraße 194
60314 Frankfurt**

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Fotokopie, Mikofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Herausgebers reproduziert werden.

Inhaltsverzeichnis

I. Einführung	3
II. Vorbereitung	3
III. Leitliniengruppe	3
IV. Statementsgenerierung	4
Grundlagen	4
1. Nominaler Gruppenprozess	4
2. Nominaler Gruppenprozess	5
3. Nominaler Gruppenprozess	5
V. Evidenzbewertung	5
Literaturrecherche	5
Evidenzbewertung	6
Empfehlungsvergabe	6
VI. Draft	6
Entwurf	6
Internetpräsentation	6
LL-Clearingverfahren	6
Literaturverzeichnis	7
Anhang	8
Anhang 1 (Bewertungsbogen für RCTs nach Liberati)	8
Anhang 2 (Bewertungsbogen für Übersichtsarbeiten und Metaanalysen nach SIGN)	10
Anhang 3 (Studienbogen)	13
Anhang 4 (Evidenzschema)	14

I. Einführung

Die **Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)** hat es sich zur Aufgabe gemacht, zu den wichtigsten onkologischen Erkrankungen evidenzbasierte Leitlinien zu Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge zu erstellen. Seit 1996 werden bei der DKG Leitlinien im Expertenkonsens entwickelt. Die dabei gemachten Erfahrungen wurden genutzt und in Richtung evidenzbasierter Leitlinien weiterentwickelt.

Als einer der ersten Tumoren, für den eine evidenzbasierte Leitlinie erstellt werden soll, wurde das Mammakarzinom der Frau ausgewählt. Auf einen im Vorfeld erstellten ersten Entwurf (Stufe 1) aufbauend, wurde das formale Verfahren sowie die Evidenzrecherche begonnen, die zu einer Stufe 3 Leitlinie (nach AWMF-Definition) führt [8]. Die dafür aus repräsentativen Vertretern aller Fachgruppen und Betroffenen zusammengesetzte Arbeitsgruppe arbeitet unter der Leitung des **Leitlinien-Koordinators Prof. Dr. R. Kreienberg**.

Als methodische Unterstützung wurden Prof. Lorenz (AWMF-Leitlinienkommission, Uni Marburg) und Mitarbeiter gewonnen, die u.a. die Moderation der Nominalen Gruppenprozesse (formales Konsensusverfahren) übernahmen. Weiter konnte das Cochrane Zentrum Freiburg unter Leitung von Dr. Antes für eine Zusammenarbeit, erstmals im Rahmen eines Pilotprojektes, für die Evidenzrecherche gewonnen werden.

Die Deutsche Krebsgesellschaft hat für diese S 3-Leitlinie keine finanziellen oder andere Unterstützung von kommerziellen Interessengruppen erhalten. Hinweise auf mögliche Verpflichtungen, Interessenkonflikte oder Einflussnahmen von Dritten sind nicht bekannt.

II. Vorbereitung

In einer Sitzung vom 18.10.2001 hatte die Arbeitsgruppe zum Mammakarzinom (s. LL Anhang 10) den Beginn der Entwicklung einer S 3-Leitlinie zum Mammakarzinom beschlossen. Grundlage dieser Entwicklung sollten die Kernaussagen der S 1-Leitlinie werden, die in der o.g. Sitzung überarbeitet wurden.

III. Leitliniengruppe

Bei der Bildung der Leitliniengruppe war es wichtig, repräsentative Vertreter aller Fachgruppen und Betroffenen aufzunehmen (s. LL Anhang 10). Dabei wurden die Expertengruppe der S 1-Leitlinie genauso berücksichtigt wie die Pflegekräfte, Patientenvertreter etc.. Prof. Lorenz (AWMF) und Mitarbeiter wurden für die methodische Leitung gewonnen.

Ein **erstes Treffen** fand bei der Deutschen Krebsgesellschaft in Frankfurt am 15.1.2002 statt.

Der Ablauf des Treffens erfüllte folgende Funktionen:

- Die endgültige Gruppenzusammensetzung für den nominalen Gruppenprozess wurde besprochen, da hierfür nur eine Gruppengröße von 15-20 Personen günstig ist, um konstruktiv und zielführend arbeiten zu können. Dabei war es den Fachdisziplinen und Betroffenen vorbehalten, ihren Gruppensprecher zu benennen.
- Kurze state of the art lectures zu den einzelnen Themenbereichen Diagnostik, operative Therapie, Pathologie, Strahlentherapie, adjuvante und neoadjuvante Therapie,

metastasierendes Mammakarzinom, plastische Chirurgie, Nachsorge, Rehabilitation und Psychoonkologie wurden von je einem durch die Krebsgesellschaft benannten Experten gegeben und diskutiert. Kognitiv wurde so eine für alle gleiche Ausgangsbasis geschaffen.

- Die Moderatoren des nominalen Gruppenprozesses (W. Lorenz, M. Koller) führten in die Methodik anlehnend an das Leitlinien-Manual der AWMF ein [8].

IV. Statementgenerierung

Grundlagen

Grundlage für die nominalen Gruppenprozesse (NGP) waren 90 Thesen, die Kernaussagen der S 1-Leitlinie waren.

Die Thesen waren in zwei große Blöcke aufgeteilt:

- (1) Lokoregionär begrenzte Primärerkrankung
- (2) Rezidiertes bzw. fernmetastasiertes Mammakarzinom.

Wegen der großen Anzahl der Statements wurden zwei nominale Gruppenprozesse angesetzt.

1. Nominaler Gruppenprozess

Der erste nominale Gruppenprozess fand am 24.01.02 in Frankfurt statt. Das Verfahren wurde entsprechend Delbecq et al. [6] unter der Leitung von Prof. Lorenz und PD Dr. Koller durchgeführt.

- ?? Gemäß den oben beschriebenen methodischen Regeln hatten die Teilnehmer 15 Minuten Zeit, die Thesen noch einmal aktuell schweigend zu prüfen und ihre Stellungnahmen punktuell niederzuschreiben.
- ?? Das anschließende round robin Verfahren wurde nach Themengebieten geordnet (Diagnostik, operative Therapie ...) durchgeführt.
- ?? Jeder Teilnehmer konnte gleichberechtigt pro Wortmeldung eine Anmerkung machen. Dieses Reihungsverfahren wurde solange fortgesetzt, bis jeder Themenblock erschöpfend abgearbeitet war.
- ?? Eine wichtige methodische Neuerung dieses nominalen Gruppenprozesses war die Verwendung eines Laptops samt Beamer, was es gestattete die vorhandenen Statements auf eine Leinwand zu projizieren und Änderungen und Ergänzungen online und in farblicher Absetzung einzufügen. Damit wurde der mühsame Prozess der Streichung von Wortmeldungen, wie er bei der Verwendung einer Flipchart notwendig ist, eingespart. Der Prozess des Streichens (Collapsing) ist ein wesentlicher Teil eines jeden NGP [9].
- ?? Anschließend wurde über jede einzelne These abgestimmt. Endprodukt war eine Liste von 58 Thesen zum lokoregionär begrenzten Mammakarzinom mit mehr als 50% Zustimmung (häufig einstimmig). Das Abstimmungsergebnis wurde sofort und für alle sichtbar festgehalten.

2. Nominaler Gruppenprozess

Am 21.02.2002 fand ein weiterer nominaler Gruppenprozess statt, bei dem Teil (2) (rezidiertes bzw. fernmetastasiertes Mammakarzinom) abgearbeitet wurde. Das methodische Vorgehen war dasselbe wie beim 1. nominalen Gruppenprozess. Im Zuge der Diskussion und Abstimmung erwiesen sich die Statements zu den Bereichen Patientenaufklärung, supportive und komplementäre Maßnahmen, Rehabilitation und Psychoonkologie als besonders strittig. Es wurde festgelegt, für diese Bereiche eine eigene Arbeitsgruppe zu bilden, die eine konsensfähige Grundlage erarbeiten sollte (s.u.). Es wurden 45 Thesen beschlossen.

3. Nominaler Gruppenprozess

Die Arbeitsgruppen „Patientenaufklärung“, „Supportive / Palliative Maßnahmen“, „Rehabilitation“ und „Psychosoziale Maßnahmen“ tagte am 02.07.2002. Nachdem die Teilnehmer durch Kurzvorträge und anschließende Diskussion eine gemeinsame Ausgangsbasis hatten, wurden 33 Statements generiert. Das methodische Vorgehen entsprach dem oben beschriebenen nominalen Gruppenprozess.

Das Gesamtergebnis umfasst damit 136 Statements. Diese Statements sind im Leitlinien-Entwurf durch Unterstreichungen gekennzeichnet.

V. Evidenzbewertung

Literaturrecherche

Im Arbeitsgruppentreffen wurde abgesprochen, dass aus den 136 Statements vom Leitlinienkoordinator, Prof. Kreienberg, Schlüsselstatements ausgewählt werden, die die Knotenpunkte des klinischen Algorithmus definieren. Insgesamt wurden 22 Schlüsselstatements bestimmt. Diese 22 Statements sind im Leitlinien-Entwurf besonders hervorgehoben (in Kästchen).

Entsprechend der „Anleitung zur Erstellung evidenzbasierter Leitlinien“ der DKG wurde die Evidenzbasis der 22 Schlüsselstatements durch folgende Recherche von ISTO festgelegt:

- Sichtung der Literatur der internationalen Leitlinien; dabei wurden die Leitlinien folgender Länder berücksichtigt:
 - o Schottland (SIGN) [5],
 - o USA (ICSI – Institute for Clinical System Improvement) [2],
 - o Australien (National Health and Medical Research Council) [1],
 - o Niederlande (Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO) [4],
 - o England (keine eigentliche Leitlinie: NHS: National electronic Library for Health: Breast Cancer) [3]
- Recherche in der Cochrane Library nach entsprechenden Reviews
- Systematische Recherche in den folgenden Datenbanken: Medline, Embase, Cancerlit (Sprache Deutsch oder Englisch, Erscheinungsjahr ab 1985)

Das Ergebnis der Literatursuche umfasst 623 Literaturstellen, die zentral bei ISTO erfasst wurden.

Das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche (Schritt 3) durch ISTO wurde an Frau Dr. Volm (Universität Ulm) geschickt, mit der Bitte eine grobe Vorauswahl der relevanten Literatur an Hand der Abstracts zu treffen. Für die Evidenzbewertung blieben damit 385 Literaturstellen.

Evidenzbewertung

Die Evidenzbewertung für 5 der 22 ausgewählten Statements wird zur Zeit, im Rahmen eines Pilotprojektes, in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Cochrane Zentrum unter der Leitung von Dr. G. Antes durchgeführt. Dabei wird jede Studie jeweils von einem „Kliniker“ und einem „Methodiker“ unabhängig voneinander bewertet. Für randomisierte kontrollierte Studien wird ein Bewertungsbogen auf der Grundlage eines von A. Liberati und T. Chalmers entwickelten Scoresystems verwendet (s. Anhang 1) [7]. Systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen werden anhand der SIGN Checkliste (s. Anhang 2) bewertet [10].

Zusätzlich wird durch den „Methodiker“ die Studie auf einem zweiten Bogen (s. Anhang 3) kurz skizziert. Dieses ist für die spätere Erstellung von Evidenztabelle erforderlich, die zu jedem einzelnen Statement hinterlegt werden.

Das verwendete Evidenzschema ist ein von der AWMF modifiziertes Evidenzschema der SIGN (s. Anhang 4) [10].

Anhand dieses Pilotprojektes soll das methodische Vorgehen geprüft und überarbeitet werden.

Empfehlungsvergabe

Das Ergebnis der Evidenzbewertung wird für jedes Statement in einer Evidenztabelle zusammengestellt. Anhand dieser Evidenztabelle werden die Empfehlungsgrade durch die Evidenzbewerter zusammen mit Klinikern der Leitliniengruppe in einer Sitzung vergeben. Die Empfehlungsgrade gelten als Vorschlag der EBM-Gruppe und werden in dem abschließenden Konsensusverfahren mit der gesamten Leitliniengruppe abgestimmt.

VI. Draft

Entwurf

Aus den 136 Statements wurde der für die Leitlinie notwendige Flusstext von den Autoren Prof. Dr. R. Kreienberg und Dr. T. Volm erarbeitet.

Um die Ergebnisqualität der Behandlung überprüfen zu können, wurden in die Leitlinie die Qualitätsindikatoren der BQS (EG Mammachirurgie) aufgenommen. Diese Qualitätsindikatoren decken sowohl allgemeine als auch spezielle Sachverhalte ab. Weiterhin soll festgelegt werden, welche Daten als Dokumentationsgrundlage dienen und daher bei jedem Tumor erfasst werden müssen.

Internetpräsentation

Um größtmögliche Transparenz zu schaffen und über die voraussichtlichen Inhalte zu informieren, hat sich die Deutsche Krebsgesellschaft entschlossen, den Draft der Leitlinie vorab im Internet zu präsentieren.

LL-Clearingverfahren

Die ÄZQ hat den ersten Draft der Leitlinie erhalten und wird diesen im Leitlinien-Clearingverfahren bewerten.

Literaturverzeichnis

- (1) "Clinical practice guidelines for the management of advanced breast cancer" (Januar 2001) "Management of early breast cancer" (August 2001); Australien / NHMRC; <http://www.health.gov.au/nhmrc/publications/cphome.htm>
- (2) "Diagnosis of Breast Disease" (November 2001) "Breast Cancer Treatment" (August 2001); USA / ICSI; <http://www.icsi.org/guidelst.htm>
- (3) "National electronic Library for Health breast cancer website" (Stand März 2002); England; <http://www.minervation.com/cancer/breast/professional/index.html>
- (4) „Behandeling van het Mammacarcinoom" (November 2001); Niederlande / Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; <http://www.cbo.nl>
- (5) „Breast Cancer in Women" (Oktober 1998); Schottland / SIGN; <http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html>
- (6) Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH (1975) Group techniques for program planning. Scott foresman and Company, Glenview, IL, pp 1-174
- (7) Liberati, A et al. (1996) A Quality Assessment of Randomised Controlled Trials of Primary Treatment of Breast Cancer. J. Clin. Oncol, 4: 942-951
- (8) Lorenz W, Ollenschläger G (2001) Das Leitlinien-Manual. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. CD-Version © ÄZQ, Köln; AWMF, Düsseldorf; Urban & Fischer Verlag, Niederlassung Jena
- (9) Margolis C Z, Cretin S (1999) Implementing clinical practice guidelines. AHA Press, Chicago, pp 1-223
- (10) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2001) A guideline developers handbook SIGN Publication No.50
<http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/fulltext/50/index.html>

Anhang

Anhang 1 (Bewertungsbogen für RCTs nach Liberati)

Study identification Ref ID (author, title, year of publication)		
Checklist completed by:		
A:	Interne Validität	
A.1	Ist die Randomisierung verdeckt ("concealment of allocation")?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> z.T. <input type="checkbox"/> unzureichend <input type="checkbox"/> keine Angabe <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
A.2	Gab es eine Verblindung (Maskierung) der Patientinnen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
A.3	Gab es eine Verblindung (Maskierung) der Ärzte?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
A.4	Gab es eine Verblindung der Behandelnden gegenüber den Ergebnissen der Interimsanalyse?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
A.5	Ist eine Überprüfung der Randomisation erfolgt? Sind die Gruppen zu Studienbeginn gleich?	<input type="checkbox"/> ja, voll getestet <input type="checkbox"/> z.T. überprüft <input type="checkbox"/> nicht überprüft <input type="checkbox"/> unklar
A.6	Wurde die Compliance der Pat. überprüft?	<input type="checkbox"/> ja, voll überprüft <input type="checkbox"/> z.T. überprüft <input type="checkbox"/> nicht überprüft
A.7	Werden Ablauf und Zeitintervalle der Nachuntersuchungen beschrieben?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> z.T. <input type="checkbox"/> nein
A.8	Ist eine Fallzahlkalkulation durchgeführt worden?	<input type="checkbox"/> korrekt durchgeführt <input type="checkbox"/> z.T. durchgeführt <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt
A.9	Wurden Abbruchkriterien für die Studie festgelegt?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> z.T. <input type="checkbox"/> unzureichend
A.10	Wird Anteil der Studienabbrecher ("withdrawals") angegeben?	<input type="checkbox"/> keine Studienabbrecher <input type="checkbox"/> ja, Angabe der Rate <input type="checkbox"/> nein oder unklare Angabe
	Ist der Anteil der Studienabbrecher ? 15%?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
A.11	Wie wurden die Studienabbrecher analysiert?	<input type="checkbox"/> nach Intention-to-treat <input type="checkbox"/> zensiert <input type="checkbox"/> ganz ausgeschlossen <input type="checkbox"/> Gruppenwechsel o. unklar <input type="checkbox"/> mehrere Analyseverfahren <input type="checkbox"/> keine Angabe <input type="checkbox"/> nicht zutreffend

A.12	Wurden Imbalancen in der Randomisation in der Analyse berücksichtigt?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> befriedigend <input type="checkbox"/> unzureichend
A.13	Wurden multivariate Analysen durchgeführt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
A.14	Im Fall von nicht-signifikanten Resultaten: Gibt es bei nicht-signifikanten Resultaten Angaben zum Beta-Fehler bzw. zu der Fallzahl, die erforderlich wäre, um ein signifikantes Ergebnis zu erzielen?	<input type="checkbox"/> Berechnung <input type="checkbox"/> Erwähnung <input type="checkbox"/> keine Angaben <input type="checkbox"/> nicht zutreffend
A.15	Einschätzung der Qualität der statistischen Analyse	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> befriedigend <input type="checkbox"/> unzureichend

B:	Externe Validität	
B.1	Ist die Selektion der Patienten beschrieben?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> befriedigend <input type="checkbox"/> unzureichend
B.2	Ist die Anzahl der Pat., die die Einschlusskriterien nicht erfüllten, angegeben?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> z.T. <input type="checkbox"/> keine Angabe
	Handelt es sich um eine stark selektierte Patientinnengruppe?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
B.3	Ist die therapeutische Intervention genau und nachvollziehbar beschrieben?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> z.T. <input type="checkbox"/> keine Angabe
B.4	Sind das Datum von Studienbeginn /-ende genannt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
B.5	Ist das zeitliche Auftreten von Ereignissen berichtet?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> z.T. <input type="checkbox"/> keine Angabe
B.6	Wie werden die Hauptergebnisse präsentiert?	<input type="checkbox"/> Test + p-Wert <input type="checkbox"/> nur Test <input type="checkbox"/> nur P-Wert <input type="checkbox"/> Weder noch
B.7	Sind Konfidenzintervalle aufgeführt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
B.8	Wurden retrospektive (Subgruppen-) Analysen vorgenommen?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> z.T. <input type="checkbox"/> unzureichend
B.9	Sind die UAWs angegeben und diskutiert?	<input type="checkbox"/> adäquat <input type="checkbox"/> befriedigend <input type="checkbox"/> unzureichend

	gut	mittel	schlecht
interne Validität			
externe Validität /			

Übertragbarkeit			
-----------------	--	--	--

Anhang 2 (Bewertungsbogen für Übersichtsarbeiten und Metaanalysen nach SIGN)



SIGN 50: A guideline developers' handbook Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses

Study identification <i>Ref ID (author, title, year of publication)</i>		
Checklist completed by:		
SECTION 1: INTERNAL VALIDITY		
<i>Evaluation criterion</i>		<i>How well is this criterion addressed?</i>
1.1	Does the review address an appropriate and clearly focused question?	
1.2	Does the review include a description of the methodology used?	
1.3	Was the literature search sufficiently rigorous to identify all relevant studies?	
1.4	Was study quality assessed and taken into account?	
1.5	Does the review include all the potential benefits and harms of the intervention?	
1.6	Was it reasonable to combine the studies?	
1.7	Do the conclusions flow from the evidence reviewed?	
SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY		
2.1	How well was the study done to minimise bias? <i>Code ++, +, or -</i>	
2.2	If coded as +, or - what is the likely direction in which bias might affect the study results?	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted	

	by this guideline?	
--	--------------------	--

SECTION 3: DESCRIPTION OF THE STUDY		
3.1	What types of study are included in the review? <i>Randomized Controlled Trials (RCT), Controlled Clinical Trials (CCT), Cohorts, Case Control Studies</i>	
3.2	What interventions are considered?	
3.3	What outcome measures are used? <i>i.e. benefits and harms</i>	
3.5	Are potential confounding factors considered? <i>This is particularly important where study types other than RCTs are included in the review.</i>	
3.6	What are the characteristics of the study population? <i>e.g. age, sex, disease characteristics of the population, disease prevalence.</i>	
3.7	What are the characteristics of the study setting? <i>e.g. rural, urban, hospital inpatient or outpatient, general practice, community.</i>	
SECTION 4: GENERAL NOTES AND COMMENTS		

Anhang 3 (Studienbogen)

Titel	
Autoren	
Reference Nummer	
Bewerter	
Fragestellung	
Studienzeitraum	
Studiendauer für Pat.	
Studiendesign	
Primäres Zielkriterium	
Sekundäre Zielkriterien	
Einschlusskriterien	
Ausschlusskriterien	
Zahl der eingeschlossenen Pat.	
Charakteristik der eingeschlossenen Pat.	
Intervention	
Kontrolle	
statistische Auswertung / Besonderheiten	
Ergebnisse - primär	
Subgruppen sek. Zielkriterien	
Unerwünschte Ereignisse	
Fazit	

Anhang 4 (Evidenzschema)

Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Levels of Evidence	
1++	High quality meta analysis, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias
1--	“All or none”
2++	High quality systematic reviews of case-control or cohort studies
2+	High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal
2-	Well conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal
2—	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

nach: SIGN: A guideline developers handbook [15]