

**Systematische Leitlinien-
recherche und -bewertung
sowie Extraktion relevanter
Empfehlungen für ein DMP
Rheumatoide Arthritis**

Berichtsplan

Auftrag: V14-02
Version: 1.0
Stand: 06.05.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.08.2014

Interne Auftragsnummer:

V14-02

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter: Arthritis – Rheumatoide, Disease-Management-Programm, Methodische Leitlinienbewertung

Keywords: Arthritis – Rheumatoid, Disease Management Program, Methodological Guideline Appraisal

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Impressum.....	i
Inhaltsverzeichnis.....	iii
Tabellenverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund	1
2 Ziel der Untersuchung.....	4
3 Projektbearbeitung.....	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	5
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf.....	5
4 Methoden.....	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung.....	7
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Versorgungsaspekte.....	7
4.1.3 Übertragbarkeit.....	7
4.1.4 Empfehlungskennzeichnung	8
4.1.5 Publikationszeitraum	8
4.1.6 Evidenzbasierung	8
4.1.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss	8
4.2 Informationsbeschaffung.....	9
4.2.1 Leitlinienrecherche	9
4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von Leitlinien	9
4.2.3 Selektion relevanter Leitlinien	10
4.3 Methodische Qualität der Leitlinien	10
4.3.1 AGREE-II-Bewertung.....	10
4.3.2 Umgang der Leitlinienautoren mit nicht oder nicht vollständig publizierten Daten	11
4.4 Methoden für die Synthese der Empfehlungen.....	12
5 Literatur	14
Anhang A – Mortalitätsstrata zur Übertragbarkeit von Leitlinien	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis	2
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss	9
Tabelle 3: WHO-Mitglieder, nach Mortalitätsstrata und Regionen sortiert.....	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
DMP	Disease-Management-Programm
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad)
IOM	Institute of Medicine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
LoE	Level of Evidence (Evidenzlevel)
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinien
RA	rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

Disease-Management-Programme

Disease-Management-Programme (DMP) sind strukturierte Behandlungsprogramme für chronisch kranke Menschen, die auf den Erkenntnissen der evidenzbasierten Medizin beruhen. Im Rahmen der Programme werden vorrangig Behandlungsmethoden eingesetzt, die dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen [1]. Die Patienten erhalten damit eine Versorgung, die das Risiko von Folgeschäden und akuten Verschlechterungen der Krankheit so weit wie möglich verhindern und die Lebensqualität der Patienten verbessern soll. Das Ziel der DMP ist es unter anderem, die Behandlung zu optimieren, die Zusammenarbeit der Leistungserbringer zu fördern und somit diagnostische und therapeutische Abläufe besser miteinander zu verzahnen [2].

Betreffendes Krankheitsbild

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die in den Industrienationen häufigste chronisch entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung mit einer Prävalenz von 0,5 % bis 0,8 % in der erwachsenen Bevölkerung [3,4]. Die Prävalenz entspricht den Angaben für Deutschland [5]. Sie wird den Autoimmunerkrankungen zugerechnet [6]. Die rheumatoide Arthritis tritt im Erwachsenenalter auf, Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Der Krankheitsverlauf ist individuell unterschiedlich und im Einzelfall nicht vorherzubestimmen [5,7]. Die ersten 3 bis 6 Monate der Erkrankung stellen ein „therapeutisches Fenster“ dar, innerhalb dessen der immunologische Prozess gestoppt oder nachhaltig verändert werden kann. Eine frühe Diagnose und Therapieeinleitung sind daher von entscheidender Bedeutung für den Krankheitsverlauf [5,8].

Die rheumatoide Arthritis befällt – meist symmetrisch – vorwiegend die Hand- und Fußgelenke [5]. Die chronische Entzündung der Gelenkinnenhäute führt je nach Schwere der Erkrankung rasch oder schleichend zur Zerstörung von Knorpel und angrenzendem Knochen mit einer im Röntgenbild sichtbaren Destruktion der betroffenen Gelenke. Typisch sind allgemeine Krankheitszeichen wie Schmerzen, Einschränkung der Beweglichkeit, Abgeschlagenheit sowie Entzündungen von Sehnenscheiden, Gefäßen und inneren Organen [5].

Um die Krankheit von ähnlichen Krankheitsbildern abzugrenzen, werden die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2010 verwendet, die auch die frühen Formen der rheumatoiden Arthritis erfassen sollen und in den nach 2010 erstellten Leitlinien Berücksichtigung finden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die rheumatoide Arthritis [6,9]

geschwollen/ schmerzhaft	Serologie	akute Phase Parameter	Symptombdauer	Punkte
≤ 1 (mittel-)großes ^a	RF & ACPA negativ	CRP & BSG normal	< 6 Wochen	0
2–10 (mittel-)große ^a	-	CRP oder BSG erhöht	≥ 6 Wochen	1
1–3 kleine ^b	RF oder ACPA niedrig positiv	-	-	2
4–10 kleine ^b	RF oder ACPA hoch positiv	-	-	3
> 10 Gelenke; ≥ 1 kleines	-	-	-	5

a: Definition mittlerer und großer Gelenke: Schulter-, Ellenbogen-, Hüft-, Knie-, Sprunggelenke. Für die Bewertung eines Gelenks als betroffenes Gelenk muss nicht die Eingangsdefinition einer definitiven Synovitis erfüllt sein. Es wird jedes geschwollene oder druckschmerzhaft Gelenk der obigen Liste gewertet.

b: Definition kleine Gelenke: Fingergrund- (MCP) und Fingermittelgelenke (PIP) 1–5; Zehengrundgelenke (MTP) 2–5, Großzehnmittelgelenke (IP 1) und Handgelenke. Ausgeschlossen von der Bewertung sind: Daumensattelgelenke (CMC 1), Großzehengrundgelenke (MTP 1), Finger- und Zehenendgelenke (DIP).

ACPA: Antikörper gegen zyklische citrullinierte Peptide; ACR: American College of Rheumatology; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CMC: Carpometacarpalgelenke; CRP: C-reaktives Protein; DIP: distale Interphalangealgelenke; EULAR: European League Against Rheumatism; MCP: Metacarpophalangealgelenke; MTP: Metatarsophalangealgelenke; PIP: proximale Interphalangealgelenke; RA: rheumatoide Arthritis; RF: Rheumafaktor

Die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist eine chronische Autoimmunerkrankung unbekannter Ätiologie, die im Kindes- und Jugendalter auftritt. Die Klassifikation erfolgt nach klinischen und serologischen Merkmalen in 7 Unterformen; systemische Arthritis, RF-negative Polyarthrit, RF-positive Polyarthrit, Oligoarthrit, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Psoriasis-Arthritis und undifferenzierte Arthritis [10]. Die JIA wird im Rahmen dieses Berichts nicht betrachtet.

Leitlinien

Für den vorliegenden Berichtsplan wird der Begriff „Leitlinien“ entsprechend der Definition des Institute of Medicine (IOM) verwendet: Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer sowie Patientinnen und Patienten zur angemessenen Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen. Sie haben zum Ziel, die Patientenversorgung zu verbessern. Ihren Empfehlungen liegen eine systematische Überprüfung der Evidenz und eine Bewertung des Nutzens und Schadens der alternativen Behandlungsoptionen zugrunde [11,12].

Häufig werden von den Leitlinienautoren Grade of Recommendation (GoR) und Level of Evidence (LoE) vergeben. Der GoR verleiht der Stärke einer Empfehlung Ausdruck und beruht in der Regel auf einer Abwägung des Nutzens und der Risiken einer Behandlung, dem jeweils spezifischen Versorgungskontext sowie der Stärke der zugrunde gelegten Evidenz beziehungsweise dem LoE. Der LoE stellt eine Bewertung der internen Validität der den Empfehlungen zugrunde gelegten Studien dar, wobei systematische Übersichten von randomisierten klinischen Studien (RCTs) üblicherweise den höchsten LoE erhalten. Leitlinienersteller verwenden jedoch unterschiedliche Systeme zur Evidenzeinstufung und räumen den verschiedenen klinischen und epidemiologischen Studien sowie gegebenenfalls weiteren potenziell verzerrenden Faktoren einen unterschiedlichen Stellenwert innerhalb der LoE ein.

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, aktuelle, thematisch relevante, evidenzbasierte Leitlinien zu identifizieren, deren Empfehlungen zu extrahieren und diejenigen Empfehlungen zu kennzeichnen, die für die Versorgung in einem DMP Rheumatoide Arthritis relevant sind.

Ziel der Untersuchung ist es nicht, Empfehlungen im Sinne einer Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) abzugeben.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 21.08.2014 das IQWiG mit einer systematischen Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 09.01.2015 wurde am 16.01.2015 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 13.02.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Der vorliegende Berichtsplan beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie die Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan Version 1.0 haben sich folgende Änderungen bzw. Ergänzungen ergeben:

- Im Kapitel 1 Hintergrund, Abschnitt „Betreffendes Krankheitsbild“;
 - wurde folgende Passage gestrichen: „Die Erkrankung kann sich in jedem Lebensalter [...] – die juvenile idiopathische Arthritis (JIA)“. Ergänzt wurde: „Die rheumatoide Arthritis tritt im Erwachsenenalter auf, [...]“. Zudem wurde das Krankheitsbild für die JIA separat am Ende des Abschnitts beschrieben,
 - wurden die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2010 detailliert beschrieben (siehe Tabelle 1). Die Tabelle mit den Klassifikationskriterien von 1987 wurde gelöscht. Der Text wurde dementsprechend angepasst.
- Im Kapitel 4 „Methoden“:

- wurde im Abschnitt 4.1.1 „Population“ die Population differenzierter beschrieben und die Passage zu JIA gestrichen,
- wurde im Abschnitt 4.1.7 das Einschlusskriterium E1 auf Leitlinien für Patienten mit RA beschränkt,
- Abschnitt 4.4 „Methoden für die Synthese der Empfehlungen“
 - wurde der Satz „Finden sich in den Leitlinien Empfehlungen zu weiteren relevanten Versorgungsaspekten, werden diese ebenfalls extrahiert“ ergänzt,
 - wurde der Satz „Keine DMP-Relevanz wird bei Empfehlungen zu einem Themenaspekt festgestellt, wenn für die Mehrheit (> 50 %) der Empfehlungen [...]“, folgendermaßen angepasst: „[...] festgestellt, wenn für mindestens die Hälfte (≥ 50 %) der Empfehlungen [...]“.

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan ergaben sich im Berichtsplan auch redaktionelle Änderungen.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Die Population stellen Patienten mit rheumatoider Arthritis dar.

Die RA ist eine chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung. Sie manifestiert sich im Erwachsenenalter durch symmetrische Arthritiden, die mit chronischen Schmerzen, schweren Organmanifestationen und Funktionseinschränkungen einhergehen und zu reduzierter Lebenserwartung führen können [5].

4.1.2 Versorgungsaspekte

Es werden spezifisch für die rheumatoide Arthritis entwickelte Leitlinien eingeschlossen, die Empfehlungen zu mindestens einem der folgenden Versorgungsaspekte beinhalten:

- Diagnostik
- Therapieziele
- therapeutische Maßnahmen
 - nichtmedikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen
 - medikamentöse Therapie
 - interventionelle Therapie
- Monitoring
- Rehabilitation
- Kooperation der Versorgungssektoren
- Schulungen der Versicherten

4.1.3 Übertragbarkeit

Es sollen Leitlinien recherchiert und ausgewählt werden, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Die Untersuchung bezieht sich daher auf Leitlinien aus Industrienationen, da davon ausgegangen wird, dass Empfehlungen aus den Leitlinien dieser Nationen am ehesten im deutschen Gesundheitswesen anwendbar sind. Zur Operationalisierung der Übertragbarkeit von Leitlinien auf das deutsche Gesundheitswesen wird die Staateneinteilung des Weltgesundheitsberichts 2003 der World Health Organization (WHO) genutzt [13]. Der WHO-Bericht bildet insgesamt 5 Strata unter Berücksichtigung des Entwicklungsstandes eines Landes, der Mortalität sowie der Weltregion (Anhang A). Da Länder innerhalb eines Stratum am ehesten vergleichbar sind und Deutschland dem Stratum A zugeordnet ist, wird zur Operationalisierung der Übertragbarkeit das Stratum A des

WHO-Berichts angewandt. Leitlinien dieses Stratum bzw. deren Organisationen im Gesundheitswesen werden für den Bericht berücksichtigt.

4.1.4 Empfehlungskennzeichnung

In den Bericht werden ausschließlich Leitlinien eingeschlossen, deren Empfehlungen formal eindeutig als Empfehlung gekennzeichnet sind.

Die formale Darstellung der Empfehlungen in Leitlinien wird unterschiedlich umgesetzt. Empfehlungen können beispielsweise durch Aufzählungszeichen, Nummerierungen, Umrahmungen, Überschriften oder Absätze vom Fließtext abgehoben werden. Ebenso ist es möglich, dass die Empfehlungen durch unterschiedliche Formatierungen (z. B. Kursivschrift oder Fettdruck) gekennzeichnet sind.

4.1.5 Publikationszeitraum

Da die Gültigkeit von evidenzbasierten Leitlinien circa 5 Jahre beträgt [14,15], werden ausschließlich Leitlinien mit einem Publikationsdatum ab Januar 2009 eingeschlossen.

4.1.6 Evidenzbasierung

Zur Beantwortung von Fragestellungen zum Versorgungsstandard werden evidenzbasierte Leitlinien herangezogen. Unter evidenzbasierten Leitlinien werden im vorliegenden Bericht Leitlinien verstanden, deren Empfehlungen auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen, deren Empfehlungen grundsätzlich mit einer Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung (LoE und / oder GoR) versehen und deren Empfehlungen grundsätzlich direkt beziehungsweise indirekt mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- und / oder Sekundärliteratur verknüpft sind (modifiziert nach AGREE [16]). Eine indirekte Literaturverknüpfung mit einer Empfehlung liegt dann vor, wenn im Hintergrundtext zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur angegeben ist, diese sich aber der jeweiligen Empfehlung nicht eindeutig zuordnen lässt.

Die Evidenzbasierung einer Leitlinie setzt nicht voraus, dass jede in ihr enthaltene Einzelempfehlung mit einem hohen Evidenzlevel verknüpft ist. Auch systematisch und transparent erstellte und damit evidenzbasierte Leitlinien enthalten in der Regel Empfehlungen, die auf einer schwachen Evidenzgrundlage beruhen [17]. Von der methodischen Qualität einer Leitlinie lässt sich nicht notwendigerweise auf die inhaltliche Qualität einzelner Empfehlungen schließen [18].

4.1.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Leitliniensynopse.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Die Leitlinie wurde spezifisch für Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickelt (siehe auch Abschnitt 4.1.1).
E2	Die Leitlinie behandelt mindestens einen der folgenden Versorgungsaspekte (siehe auch Abschnitt 4.1.2): <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnostik ▪ Therapieziele ▪ therapeutische Maßnahmen ▪ Monitoring ▪ Rehabilitation ▪ Kooperation der Versorgungssektoren ▪ Schulungen der Versicherten
E3	Die Leitlinie gibt Empfehlungen für die Versorgung in Deutschland oder in einer anderen Industrienation (siehe auch Abschnitt 4.1.3).
E4	Die Empfehlungen sind aufgrund einer formalen Kennzeichnung eindeutig zu identifizieren (siehe auch Abschnitt 4.1.4).
E5	Die Publikationssprache ist Deutsch oder Englisch.
E6	Es handelt sich um den Publikationstyp Leitlinie (siehe auch Kapitel 1).
E7	Publikationszeitpunkt ab Januar 2009 (siehe auch Abschnitt 4.1.5).
E8	Die Leitlinie ist aktuell (Überarbeitungsdatum nicht überschritten).
E9	Es handelt sich um eine Vollpublikation ^a der Leitlinie.
E10	Es handelt sich um eine evidenzbasierte Leitlinie (siehe auch Abschnitt 4.1.6).
Ausschlusskriterium	
A1	Es handelt sich um eine Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformationen.
a: Unter Vollpublikation wird eine verfügbare, vollständige und finalisierte Leitlinie verstanden.	

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Leitlinienrecherche

Die systematische Recherche nach themenspezifischen Leitlinien erfolgt im Internet:

- in Leitliniendatenbanken,
- bei fachübergreifenden Leitlinienanbietern,
- bei fachspezifischen Leitlinienanbietern.

4.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von Leitlinien

Zusätzlich zur Suche bei Leitlinienanbietern im Internet sollen folgende Suchquellen zur Identifizierung themenspezifischer Leitlinien herangezogen werden:

- gegebenenfalls Informationen von Autoren einzelner Publikationen, zum Beispiel zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

4.2.3 Selektion relevanter Leitlinien

Das Titel- und Abstractscreening bei Leitlinienanbietern im Internet wird von einem Reviewer durchgeführt; ein zweiter Reviewer überprüft das Screeningergebnis. Die daraus resultierenden potenziell relevanten Leitlinien werden anschließend im Volltext von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet.

Die im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht gegebenenfalls eingereichten Informationen werden von einem Reviewer gesichtet. Sofern darin Leitlinien enthalten sind, bewertet er diese hinsichtlich ihrer Relevanz; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

4.3 Methodische Qualität der Leitlinien

4.3.1 AGREE-II-Bewertung

Die strukturierte methodische Bewertung der eingeschlossenen Leitlinien erfolgt mithilfe des Appraisal-of-Guidelines-for-Research-&-Evaluation(AGREE)-II-Instruments [19]. Es wurde von einem Netzwerk von Forschern und Gesundheitspolitikern entwickelt und validiert und ist international am weitesten verbreitet. Das AGREE-II-Instrument dient der Einschätzung der methodischen Qualität von Leitlinien. Es ist auf Leitlinien zu allen Krankheitsbildern anwendbar.

Insgesamt enthält das Instrument 23 Beurteilungskriterien. Diese Kriterien sind 6 Domänen zugeordnet, die jeweils eine separate Dimension methodologischer Leitlinienqualität beschreiben:

- Domäne 1: Geltungsbereich und Zweck (Scope and Purpose)
- Domäne 2: Beteiligung von Interessengruppen (Stakeholder Involvement)
- Domäne 3: Genauigkeit der Leitlinienentwicklung (Rigour of Development)
- Domäne 4: Klarheit und Gestaltung (Clarity and Presentation)
- Domäne 5: Anwendbarkeit (Applicability)
- Domäne 6: Redaktionelle Unabhängigkeit (Editorial Independence)

Jedes Beurteilungskriterium innerhalb der einzelnen Domänen wird auf einer 7-Punkte-Skala bewertet. Die Skala gibt an, inwieweit ein Kriterium in der zu bewertenden Leitlinie erfüllt ist.

Jede Leitlinienbewertung wird von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Bei stark unterschiedlichen Einschätzungen (mehr als 2 Punkte auf der 7-Punkte-Skala) werden die Fragen diskutiert und so weit konsentiert, dass die Reviewer in ihren abschließenden Bewertungen höchstens 2 Punkte voneinander abweichen.

Die 6 AGREE-II-Domänen sind voneinander unabhängig. Zur besseren Vergleichbarkeit der Domänen sowie der Leitlinien untereinander erfolgt, wie im Instrument vorgegeben, eine Standardisierung durch die Darstellung der erreichten Gesamtpunktzahl als Anteil der maximal möglichen Punktzahl dieser Domäne (standardisierter Domänenwert) in Prozent:

$$\text{standardisierter Domänenwert} = \frac{\text{erreichte Punktzahl} - \text{minimale Punktzahl}}{\text{maximale Punktzahl} - \text{minimale Punktzahl}}$$

Die standardisierten Domänenwerte können einen Wert zwischen 0 % und 100 % erreichen. Werte nahe 0 % oder nahe 100 % können als niedrige (0 %) beziehungsweise hohe (100 %) methodische Qualität angesehen werden.

Abschließend erfolgt durch die beiden Reviewer entsprechend dem AGREE-II-Instrument eine Bewertung der Gesamtqualität der Leitlinien unter Beachtung der vorab berechneten standardisierten Domänenwerte auf einer 7-Punkte-Skala. Dargestellt wird der Mittelwert der beiden Bewertungen.

Um zu verdeutlichen, wie die Qualität der Leitlinien in den einzelnen Domänen und in der Gesamtbewertung zueinander einzuordnen ist, wird innerhalb einer Domäne und für die Gesamtbewertung für jede Leitlinie zusätzlich ein Rang vergeben. Hierfür werden die standardisierten Domänenwerte beziehungsweise die Mittelwerte der Gesamtbewertungen der einzelnen Leitlinien der Größe nach sortiert und nummeriert, wobei der niedrigste Domänenwert beziehungsweise Mittelwert den Rang 1 bekommt. Bei gleichen Domänenwerten beziehungsweise Mittelwerten werden mittlere Ränge vergeben. Der niedrigste und der höchste Domänenwert beziehungsweise Mittelwert und Rang werden gekennzeichnet.

Die Ergebnisse der AGREE-II-Bewertung sind kein Kriterium für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung. Mithilfe des AGREE-II-Instruments soll transparent dargestellt werden, ob und in welchen Domänen des Instruments die eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien besondere methodische Stärken oder Schwächen aufweisen.

4.3.2 Umgang der Leitlinienautoren mit nicht oder nicht vollständig publizierten Daten

Im Bericht wird dargestellt, ob in den eingeschlossenen Leitlinien oder in einem Methodenreport zur Leitlinie der Umgang mit nicht oder nicht vollständig publizierten Daten von den Leitlinienautoren angesprochen wurde.

4.4 Methoden für die Synthese der Empfehlungen

Für die Synthese werden die von den Leitlinienautoren formal gekennzeichneten Empfehlungen zu den in Abschnitt 4.1.2 genannten Versorgungsaspekten in Tabellen extrahiert. Finden sich in den Leitlinien Empfehlungen zu weiteren relevanten Versorgungsaspekten, werden diese ebenfalls extrahiert. Für jede extrahierte Empfehlung werden der dazugehörige GoR und LoE dargestellt, sofern diese in der Leitlinie oder in einem Leitlinienreport dokumentiert sind und der Empfehlung eindeutig zugeordnet werden können. Ebenso wird dokumentiert, wenn in den Leitlinien GoR, LoE oder Literatur angegeben sind, diese aber nicht eindeutig einer Empfehlung zugeordnet werden können.

Ergänzend zu den Empfehlungen werden die jeweiligen Definitionen des Erkrankungsbildes aus den eingeschlossenen Leitlinien extrahiert.

Anschließend erfolgt in einer strukturierten Informationssynthese eine inhaltliche Zusammenfassung der Leitlinienempfehlungen und der Definitionen des Erkrankungsbildes. Empfehlungen, die für ein DMP rheumatoide Arthritis relevant sind, werden besonders gekennzeichnet. Bei der Feststellung der DMP-Relevanz wird berücksichtigt, dass in den Anforderungen an die DMP vorwiegend Eckpunkte für die Diagnose und Therapie einer Erkrankung festgelegt werden, während Leitlinien oftmals einen deutlich höheren Detaillierungsgrad aufweisen. In der Leitliniensynopse wird daher regelhaft auf die Leitlinienempfehlungen hingewiesen, die aufgrund ihres Differenzierungsgrads nicht für die Feststellung einer DMP-Relevanz herangezogen werden.

Zur Feststellung der Relevanz der Empfehlung für ein DMP wird der GoR herangezogen. Wird zur Empfehlung nur ein LoE angegeben, wird dieser alternativ zur Feststellung der DMP-Relevanz verwendet. Dabei werden Empfehlungen mit hohem und niedrigem GoR oder alternativ hohem und niedrigem LoE unterschieden. Ein hoher GoR liegt dann vor, wenn er der Empfehlungsstärke A (hoch) aus dem Verfahren der Nationalen VersorgungsLeitlinien (NVL) entspricht [20]. Alle anderen von den Leitlinienautoren zugewiesenen GoR werden der Kategorie niedriger GoR zugeordnet. Ein von den Leitlinienautoren zugewiesener LoE wird als hoch eingestuft, wenn der LoE mindestens auf einer randomisierten kontrollierten Studie beruht. Dies entspricht den Evidenzstufen Ia und Ib der vom G-BA verwendeten Evidenzklassifizierung [21]. Alle weiteren von den Leitlinienautoren zugewiesenen LoE werden der Kategorie niedriger LoE zugeordnet.

Keine Aussage zur DMP-Relevanz kann gemacht werden, wenn zu einem Themenaspekt für die Mehrheit (> 50 %) der Empfehlungen kein GoR und LoE angegeben sind oder sich diese nicht eindeutig den Empfehlungen zuordnen lassen. In allen anderen Fällen werden anhand der folgenden Kriterien Aussagen zur DMP-Relevanz gemacht.

Inhaltlich konsistente und mehrheitlich (> 50 %) mit einem hohen GoR oder alternativ einem hohen LoE versehene Empfehlungen zu einem Themenaspekt werden als DMP-relevant gekennzeichnet.

Eine potenzielle DMP-Relevanz wird bei Empfehlungen zu einem Themenaspekt festgestellt, wenn diese in verschiedenen Leitlinien inhaltlich konsistent, aber nur teilweise ($\leq 50\%$) mit einem hohen GoR oder alternativ einem hohen LoE hinterlegt sind. Dies gilt auch bei Empfehlungen zu Aspekten, die nur in einer Leitlinie dargelegt und mit einem hohen GoR oder alternativ einem hohen LoE versehen sind.

Keine DMP-Relevanz wird bei Empfehlungen zu einem Themenaspekt festgestellt, wenn für mindestens die Hälfte ($\geq 50\%$) der Empfehlungen ein GoR oder alternativ ein LoE angegeben ist, aber kein hoher GoR oder alternativ LoE vergeben wurde.

Eine weitere Überprüfung der DMP-Relevanz wird vorgeschlagen, wenn von verschiedenen Leitlinien inhaltlich inkonsistente Empfehlungen zu einem Themenaspekt gegeben werden, die mindestens zu 50 % mit einem GoR oder alternativ mit einem LoE versehen sind und von denen mindestens einer Empfehlung ein hoher GoR oder alternativ LoE zugewiesen wurde.

Bei allen möglicherweise DMP-relevanten Empfehlungen wird geprüft, ob dazu anderslautende IQWiG-Berichte existieren. Für diese Prüfung werden nur diejenigen IQWiG-Berichte herangezogen, deren finale Version ab Januar 2009 veröffentlicht wurde. Entsprechende IQWiG-Berichte werden dann bei der abschließenden Feststellung der DMP-Relevanz berücksichtigt.

Bei DMP-relevanten Empfehlungen zu Medikamenten werden zudem die indikationsspezifische Verordnungsfähigkeit in Deutschland sowie der Zulassungsstatus überprüft. Bei Diskrepanzen zwischen Leitlinienempfehlungen zu Medikamenten und dem deutschen Zulassungsstatus sowie der indikationsspezifischen Verordnungsfähigkeit werden diese abschließend in der Synthese dargestellt.

5 Literatur

1. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) fünftes Buch (V): gesetzliche Krankenversicherung [online]. 11.08.2014 [Zugriff: 22.10.2014]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf.
2. Bundesversicherungsamt. Zulassung der Disease Management Programme (DMP) durch das Bundesversicherungsamt (BVA) [online]. 01.2014 [Zugriff: 28.10.2014]. URL: <http://www.bundesversicherungsamt.de/druckversion/weitere-themen/disease-management-programme/zulassung-disease-management-programme-dmp.html>.
3. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and disease management. Dtsch Arztebl Int 2013; 110(27-28): 477-484.
4. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(5): 707-722.
5. Robert Koch-Institut. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Berlin: RKI; 2010. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 49). URL: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/red8yNOhcqG2/PDF/221RfeT2UwYJ.pdf.
6. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; 62(9): 2569-2581.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of early rheumatoid arthritis: a national clinical guideline. 2011. (SIGN Guidelines; Band 123). URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf>.
8. Cush JJ. Early rheumatoid arthritis: is there a window of opportunity? J Rheumatol Suppl 2007; 80: 1-7.
9. Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M et al. Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis [online]. 08.2011 [Zugriff: 18.07.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-0021_S3_Management_fruhe_rheumatoide_Arthritis_2011-10.pdf.
10. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31(2): 390-392.
11. Field MJ, Lohr KN (Ed). Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington: National Academy Press; 1990. URL: http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=1626&page=R1.
12. Graham RM, Mancher M, Miller-Wolman D, Greenfield S, Steinberg E. Clinical practice guidelines we can trust. Washington: National Academies Press; 2011.

13. World Health Organization. The world health report 2003: shaping the future. Genf: WHO; 2003. URL: http://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf.
14. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, Morton SC, Eccles MP, Grimshaw JM et al. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? JAMA 2001; 286(12): 1461-1467.
15. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. Ann Intern Med 2007; 147(4): 224-233.
16. AGREE Collaboration. The appraisal of guidelines for research & evaluation (AGREE) instrument. London: AGREE Research Trust; 2006.
17. Ketola E, Kaila M, Honkanen M. Guidelines in context of evidence. Qual Saf Health Care 2007; 16(4): 308-312.
18. Watine J, Friedberg B, Nagy E, Onody R, Oosterhuis W, Bunting PS et al. Conflict between guideline methodologic quality and recommendation validity: a potential problem for practitioners. Clin Chem 2006; 52(1): 65-72.
19. AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II: AGREE II instrument [online]. 09.2013 [Zugriff: 03.09.2014]. URL: http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf.
20. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Methoden-Report: Version 1.0 [online]. 30.07.2010 [Zugriff: 09.09.2014]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_methode_4.aufl.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 09.01.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.

Anhang A – Mortalitätsstrata zur Übertragbarkeit von Leitlinien

Tabelle 3: WHO-Mitglieder, nach Mortalitätsstrata und Regionen sortiert [13]

Region and mortality stratum	Description	Broad grouping	Member states
Americas			
Amr-A	Americas with very low child and very low adult mortality	Developed	Canada, Cuba, United States of America
Amr-B	Americas with low child and low adult mortality	Low-mortality developing	Antigua and Barbuda, Argentina, Bahamas, Barbados, Belize, Brazil, Chile, Colombia, Costa Rica, Dominica, Dominican Republic, El Salvador, Grenada, Guyana, Honduras, Jamaica, Mexico, Panama, Paraguay, Saint Kitts and Nevis, Saint Lucia, Saint Vincent and the Grenadines, Suriname, Trinidad and Tobago, Uruguay, Venezuela (Bolivarian Republic of)
Amr-D	Americas with high child and high adult mortality	High-mortality developing	Bolivia, Ecuador, Guatemala, Haiti, Nicaragua, Peru
Europe			
Eur-A	Europe with very low child and very low adult mortality	Developed	Andorra, Austria, Belgium, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Luxembourg, Malta, Monaco, Netherlands, Norway, Portugal, San Marino, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, United Kingdom
Eur-B	Europe with low child and low adult mortality	Developed	Albania, Armenia, Azerbaijan, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Georgia, Kyrgyzstan, Poland, Romania, Slovakia, Tajikistan, The former Yugoslav Republic of Macedonia, Serbia and Montenegro, Turkey, Turkmenistan, Uzbekistan
Eur-C	Europe with low child and high adult mortality	Developed	Belarus, Estonia, Hungary, Kazakhstan, Latvia, Lithuania, Republic of Moldova, Russian Federation, Ukraine
Western Pacific			
Wpr-A	Western Pacific with very low child and very low adult mortality	Developed	Australia, Brunei Darussalam, Japan, New Zealand, Singapore
Wpr-B	Western Pacific with low child and low adult mortality	Low-mortality developing	Cambodia, China, Cook Island, Fiji, Kiribati, Lao People's Democratic Republic, Malaysia, Marshall Island, Micronesia (Federated States of), Mongolia, Nauru, Niue, Palau, Papua New Guinea, Philippines, Republic of Korea, Samoa, Solomon Islands, Tonga, Tuvalu, Vanuatu, Viet Nam

(Fortsetzung)

Tabelle 3: WHO-Mitglieder, nach Mortalitätsstrata und Regionen sortiert (Fortsetzung)

Region and mortality stratum	Description	Broad grouping	Member states
Africa			
Afr-D	Africa with high child and high adult mortality	High-mortality developing	Algeria, Angola, Benin, Burkina Faso, Cameroon, Cape Verde, Chad, Comoros, Equatorial Guinea, Gabon, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Liberia, Madagascar, Mali, Mauritania, Mauritius, Niger, Nigeria, Sao Tome and Principe, Senegal, Seychelles, Sierra Leone, Togo
Afr-E	Africa with high child and very high adult mortality	High-mortality developing	Botswana, Burundi, Central African Republic, Congo, Côte d'Ivoire, Democratic Republic of the Congo, Eritrea, Ethiopia, Kenya, Lesotho, Malawi, Mozambique, Namibia, Rwanda, South Africa, Swaziland, Uganda, United Republic of Tanzania, Zambia, Zimbabwe
South-East Asia			
Sear-B	South-East Asia with low child and low adult mortality	Low-mortality developing	Indonesia, Sri Lanka, Thailand
Sear-D	South-East Asia with high child and high adult mortality	High-mortality developing	Bangladesh, Bhutan, Democratic People's Republic of Korea, India, Maldives, Myanmar, Nepal, Timor-Leste
Eastern Mediterranean			
Emr-B	Eastern Mediterranean with low child and low adult mortality	Low-mortality developing	Bahrain, Iran (Islamic Republic of), Jordan, Kuwait, Lebanon, Libyan Arab Jamahiriya, Oman, Qatar, Saudi Arabia, Syrian Arab Republic, Tunisia, United Arab Emirates
Emr-D	Eastern Mediterranean with high child and high adult mortality	High-mortality developing	Afghanistan, Djibouti, Egypt, Iraq, Morocco, Pakistan, Somalia, Sudan, Yemen