

TM 1.1: Einführung



Modul 1

1

Einstieg und Vorstellung

- „Mein Name ist...“
- „Ich habe diese Karte ausgewählt, weil...“
- „Meine Erwartungen an die Schulung sind...“
- „Die Entwicklung von Gesundheitsinformationen bedeutet für mich...“



Modul 1

2

Leitlinie



- Internationales Novum

Zielsetzung und Relevanz

- Definition von Qualitätskriterien für evidenzbasierte Gesundheitsinformationen
- Langfristige Sicherstellung der Versorgung mit guten Gesundheitsinformationen
- Beförderung von informierten Entscheidungen

Anwendungsbereich

- Adressiert Erstellerinnen und Ersteller von Gesundheitsinformationen

Modul 2

3

Leitlinie



Aktuelles Projekt

- Implementierung der Leitlinie
- Schulungen können die Implementierung von Leitlinien verbessern
 - Pilotierung: Machbarkeit und Akzeptanz der Schulung
- Randomisiert-kontrollierte Studie:
 - Evaluation der Leitlinie kombiniert mit der Schulung

Modul 1

4

Pilotierung



Modul 1

5

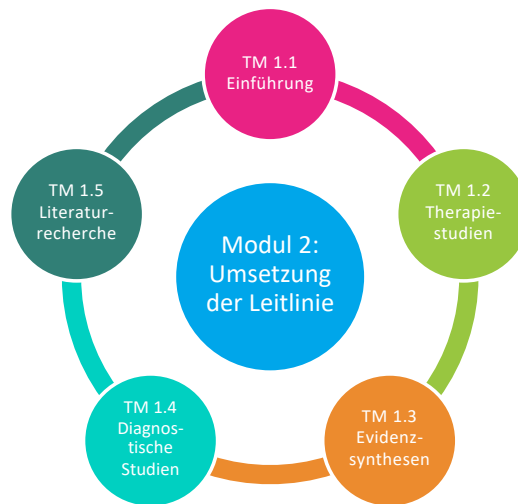
Ziel der Schulung

- Erwerb der Kompetenzen zur Entwicklung von **evidenzbasierten Gesundheitsinformationen**
- Erfüllung der Kriterien der **Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation**

Modul 1

6

Übersicht über die Module



Modul 1

7

Fallbeispiel: Frau Lemke

- Haben Sie Fragen zum Fall?



Modul 1

8

Fallbeispiel: Frau Lemke

- Sie wurden beauftragt eine Gesundheitsinformation zur Raucherentwöhnung zu entwickeln. Wie würden Sie bei der Erstellung dieser Gesundheitsinformation vorgehen, um einen hohen Qualitätsstandard zu gewährleisten?
- Welche Schwierigkeiten und förderlichen Faktoren sehen Sie dies zu realisieren?
 - für sich persönlich
 - bezüglich Ihrer Arbeitsressourcen



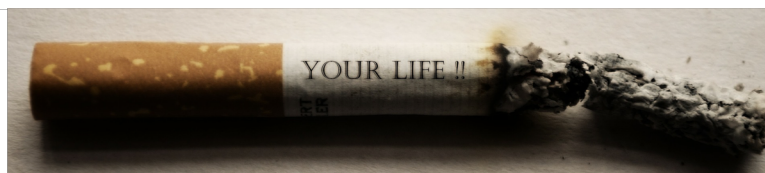
Modul 1

Hintergrund

Tabakentwöhnung

Raucher schaffen es nicht allein

Deutschland ist Entwicklungsland in Sachen professioneller, medizinisch unterstützter Suchttherapie für Raucher. Für ambulante wie für stationäre Maßnahmen verweigern die Krankenkassen beharrlich die Kostenerstattung. Unterstützende Pharmaka gelten zu Unrecht als Lifestyle-Medikation.



Lenzen-Schulte (2018)

Modul 1

10

Hintergrund

- 32,3 % der Männer und 24,5 % der Frauen rauchen in Deutschland
- Rauchstoppversuche ohne Unterstützung haben geringe Aussicht auf Erfolg
- etwa 3-5 % der unassitierten Versuche sind langfristig erfolgreich



Kotz et al. (2018)

Modul 1

11

Hintergrund

Methoden zur Unterstützung des letzten Rauchstopps bei aktuellen Rauchern und neuen Ex-Rauchern, die im letzten Jahr einen Rauchstoppversuch unternommen haben; Mehrfachnennungen möglich, N = 888 (850¹)

Methode	% [95%-KI]
a) Kurzberatung durch eine Ärztin/einen Arzt	6,1 [4,5; 7,6]
b) Kurzberatung durch eine Apothekerin/einen Apotheker	3,1 [1,9; 4,2]
c) verhaltenstherapeutische Behandlung zur Rauchentwöhnung (Einzel- oder Gruppentherapie)	1,7 [0,8; 2,6]
d) telefonische Beratung zur Rauchentwöhnung	0,8 [0,2; 1,4]
e) Nikotinersatztherapie (zum Beispiel Nikotinpflaster) auf Rezept von Ärztin/Arzt	2,7 [1,7; 3,8]
f) Nikotinersatztherapie (zum Beispiel Nikotinpflaster) ohne Rezept	3,5 [2,3; 4,7]
g) Zyban (Bupropion)	0,5 [0,1; 1,1]
h) Champix (Vareniclin)	0,6 [0,1; 1,1]
i) E-Zigarette mit Nikotin	4,6 [3,2; 5,9]
j) E-Zigarette ohne Nikotin	5,4 [4,0; 7,0]
k) App zur Rauchentwöhnung auf einem Smartphone oder Tablet-PC	2,9 [1,8; 4,1]
l) Internetseite zur Rauchentwöhnung	2,8 [1,7; 3,8]
m) Allen Carr's Buch „Endlich Nichtraucher!“	5,0 [3,6; 6,4]
n) anderes Buch über Rauchentwöhnung	3,9 [2,6; 5,1]
o) Hypnotherapie	0,9 [0,3; 1,5]
p) Akupunktur	2,6 [1,6; 3,7]
q) Heilpraktiker	2,0 [1,0; 2,8]
r) eigene Willenskraft	58,7 [55,4; 61,9]
s) soziales Umfeld (Familie, Freunde, Kollegen)	18,6 [16,0; 21,1]

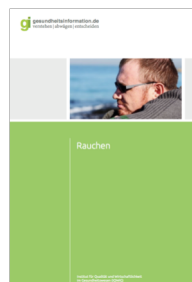
Kotz et al. (2018)

12

Nikotinersatztherapie

- Wie bewerten Sie die Informationen?
- Welche Unterschiede fallen Ihnen bei den Informationen auf?
- Wie bewerten Sie die Unterschiede?

www.gesundheitsinformation.de



www.krebshilfe.de



Modul 1

13

Definition EBG

- unverzerrte und zuverlässige Darstellung des aktuellen medizinischen Wissensstands
- ermöglichen Wissen über Gesundheit und Krankheit zu verbessern und
- eigenständig oder gemeinsam mit anderen Entscheidungen über Gesundheitsfragen zu treffen, die den Einstellungen und der Lebenssituation entsprechen

GPGI (2016)

Modul 1

14

Unverzerrte und zuverlässige Darstellung des aktuellen medizinischen Wissensstands



- Quellen werden genannt

Quellen

- Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Porter J, Coleman T, Perlen SM, Thomas J et al. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (2): CD001055.
- Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Boe J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12): CD010078.
- Elter JE, Burri M, Stapleton J. The impact of pharmaceutical company funding on results of randomized trials of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a meta-analysis. *Addiction* 2007; 102(5): 815-822.
- Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, Senger CA, Fortmann SP, Whitlock EP. Behavioral Counseling and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women: A Review of Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. 09.2015. (AHRQ Evidence Syntheses; Band 134).
- Stanley TD, Massey S. Evidence of nicotine replacement's effectiveness dissolves when meta-regression accommodates multiple sources of bias. *J Clin Epidemiol* 2016; 79: 41-45.
- Stead JF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (11): CD000146.

gesundheitsinformation.de (2018)

Modul 1

15

Unverzerrte und zuverlässige Darstellung des aktuellen medizinischen Wissensstands



- Quellen werden genannt
- Nutzen und Schaden werden ausgewogen und umfänglich präsentiert

Modul 1

16

Unverzerrte und zuverlässige Darstellung des aktuellen medizinischen Wissensstands



- Quellen werden genannt
- Nutzen und Schaden werden ausgewogen und umfänglich präsentiert
- Neutrale Sprache

Modul 1

17

Unverzerrte und zuverlässige Darstellung des aktuellen medizinischen Wissensstands



- Quellen werden genannt
- Nutzen und Schaden werden ausgewogen und umfänglich präsentiert
- Neutrale Sprache
- Wahrscheinlichkeiten für Nutzen und Schaden werden in absoluten Häufigkeiten angegeben, sofern diese verfügbar sind

Modul 1

18

Unverzerrte und zuverlässige Darstellung des aktuellen medizinischen Wissensstands



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

„Wissenschaftliche Studien haben gezeigt, dass die Nikotinersatztherapie die Erfolgschancen von entwöhnungswilligen Rauchern verbessert.“

vs.

„Ohne Nikotinersatztherapie schafften es 10 von 100 Personen, mit dem Rauchen aufhören. Mit Nikotinersatztherapie gelang es 16 von 100 Personen, mit dem Rauchen aufzuhören. Eine Nikotinersatztherapie verhalf also zusätzlich 6 von 100 Personen zum erfolgreichen Rauchstopp.“

Modul 1

19

Unverzerrte und zuverlässige Darstellung des aktuellen medizinischen Wissensstands



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

- Quellen werden genannt
- Nutzen und Schaden werden ausgewogen und umfänglich präsentiert
- Neutrale Sprache
- Wahrscheinlichkeiten für Nutzen und Schaden werden in absoluten Häufigkeiten angegeben, sofern diese verfügbar sind
- Unsicherheiten werden kommuniziert

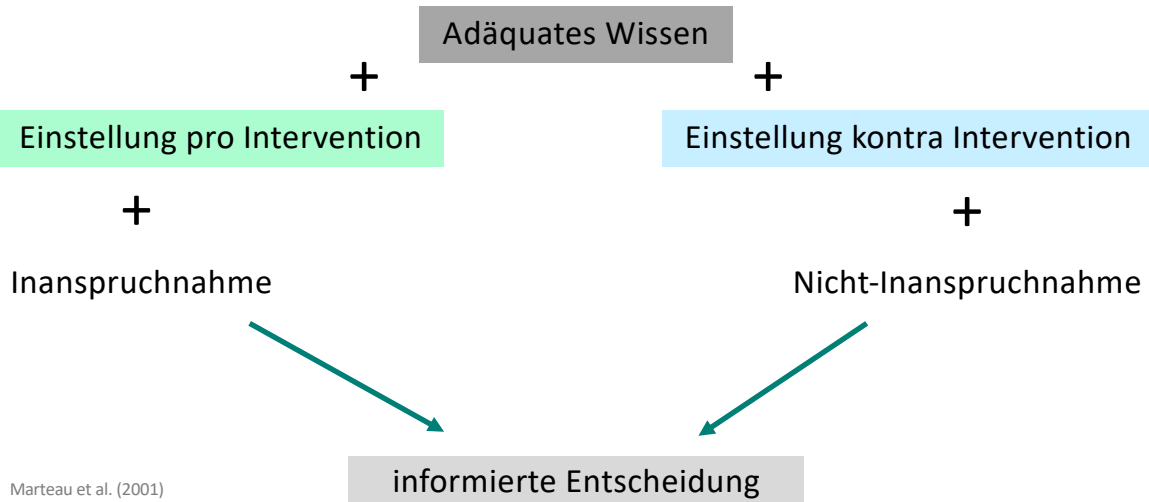
„Es liegen noch keine Befunde vor, ob die Nikotin-Lutschtablette ihrerseits zu einer Abhängigkeit führen kann.“

www.krebshilfe.de

Modul 1

20

Informierte Entscheidungen



Marteau et al. (2001)

Modul 1

21

Patientenwünsche



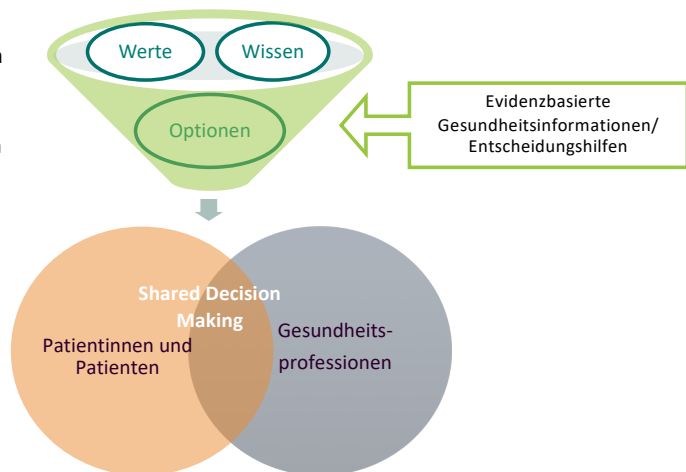
Braun & Marstedt (2014)

Modul 1

22

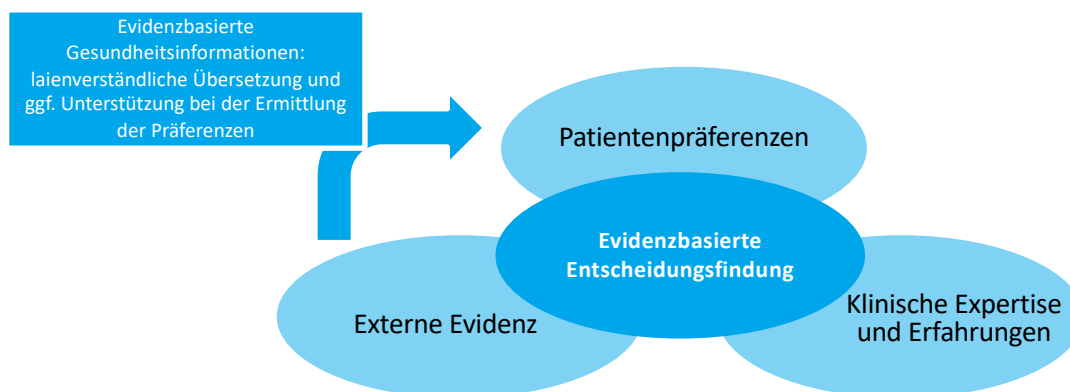
Shared Decision Making (SDM)

- beschreibt einen Entscheidungsprozess, bei dem im gegenseitigen Informationsaustausch der Interaktionspartner sowohl **evidenzbasierte medizinische Informationen** als auch **individuelle Präferenzen** der Patientin/des Patienten abgewogen werden.
- Ziel:** Informierte Entscheidung der Patientinnen und Patienten



Charles et al. (1997), Makoul & Clayman (2006), Charles & Gafni (2014), Geiger (2007), Kasper et al. (2010)

Evidenzbasierte Entscheidungsfindung



Ethische & rechtliche Quellen



gmc-uk.org, adexo.pt



Modul 1

26

Patientenrechtegesetz

Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten

Vom 20. Februar 2013

- § 630c Mitwirkung der Vertragsparteien; Informationspflichten
 - Zusammenwirken von Behandelndem und Patientin/Patient
 - Erläuterung der Behandlung auf verständliche Weise
- § 630e Aufklärungspflichten
 - Art, Umfang, Durchführung, Folgen und Risiken einer Maßnahme
 - Aufklärung über Alternativen

Bundesgesetzblatt Jahrgang 2013 Teil I Nr. 9

Modul 1

27

Nationaler Aktionsplan



Fotos: Anita Buck

DER NATIONALE AKTIONSPLAN GESUNDHEITSKOMPETENZ

15 konkrete Empfehlungen, um die Gesundheitskompetenz zu stärken

www.nap-gesundheitskompetenz.de

INTERVIEW MIT PROF. DR. DORIS SCHAEFFER



Modul 1

28

Allianz für Gesundheitskompetenz

Handlungsfeld 2: Wissenschaftlich abgesicherte Informationsangebote – insbesondere im Internet – bündeln und allgemein verständlich aufbereiten

- Wissenschaftlich gesicherte und zugleich allgemeinverständliche Entscheidungshilfen entwickeln und verbreiten
- Zielgruppengerechte Informationen
- Leichte Auffindbarkeit

Allianz für Gesundheitskompetenz (2017)



Modul 1

29

Nationales Gesundheitsportal

06.09.2018

Konzept für nationales Gesundheitsportal veröffentlicht

Kerneigenschaften: unabhängig, vernetzt und qualitätsgesichert / Entwurf fand breite Zustimmung

Die Stellungnahmen zeigen: Die Idee eines nationalen Gesundheitsportals findet breite Unterstützung. Wir empfehlen, das Portal schrittweise aufzubauen, sodass jeder Schritt auf die Bedürfnisse von Bürgerinnen und Bürgern abgestimmt werden kann.

Klaus Koch, Leiter des Ressorts Gesundheitsinformation im IQWiG



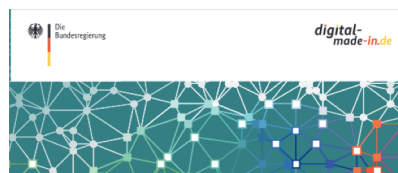
www.iqwig.de

- Anbieter von **evidenzbasierten** Informationen als **Content-Partner**
- freiwillig und unter Beibehaltung ihrer Eigenständigkeit
- Einigung auf **gemeinsame Qualitätsstandards**
- Bereitstellung der Inhalte auf einer **kooperativen Plattform**
- **Akkreditierungsverfahren**
- Erfüllung von Anforderungen an **Transparenz** und **Qualitätssicherung**
- Festlegung eines **Mindeststandards**

Modul 1

30

Nationales Gesundheitsportal



- Die Trägerstrukturen sollen in 2019 aufgebaut werden, um 2020 die konkreten Inhalte und Formate der einzelnen Portal-Module zu entwickeln.



www.bundesfinanzministerium.de

Modul 1

31

Wissenschaftliche Quellen

Kriterien für evidenzbasierte Patienteninformationen

Anke Steckelberg*, Bettina Berger*, Sascha Köpke*, Christoph Heesen** und Ingrid Mühlhauser*

* Universität Hamburg, Fachwissenschaft Gesundheit
** Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Poliklinik für Neurologie

Manual Patienteninformation

Empfehlungen zur Erstellung evidenzbasierter Patienteninformationen

Journal of Evaluation in Clinical Practice doi:10.1111/j.1365-2753.2005.00596.x

A systematic review on communicating with patients about evidence

Lyndal J Trevena MBBS (Hons) MPhilPH,¹ Heather M Davey BPsych (Hons) MPH (Hons),² Alexandra Barratt MBBS (Hons) MPH FAFPHM PhD,³ Phyllis Butow MCLinPsych MPH PhD⁴ and Patricia Caldwell BMed FRACP⁵

¹Lecturer, ²PhD candidate, ³Associate Professor, Screening & Test Evaluation Program, School of Public Health, University of Sydney, Sydney, Australia.
⁴Professor, Clinical Psychology, Faculty of Arts, University of Sydney, Sydney, Australia
⁵Senior Research Fellow, The Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Sydney, Australia

Contents lists available at ScienceDirect

Patient Education and Counseling

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pateducou

What constitutes evidence-based patient information? Overview of discussed criteria

Martina Bunge*, Ingrid Mühlhauser, Anke Steckelberg

University of Hamburg, Unit of Health Sciences and Education, Hamburg, Germany

Die ‚Gute Praxis Gesundheitsinformation‘

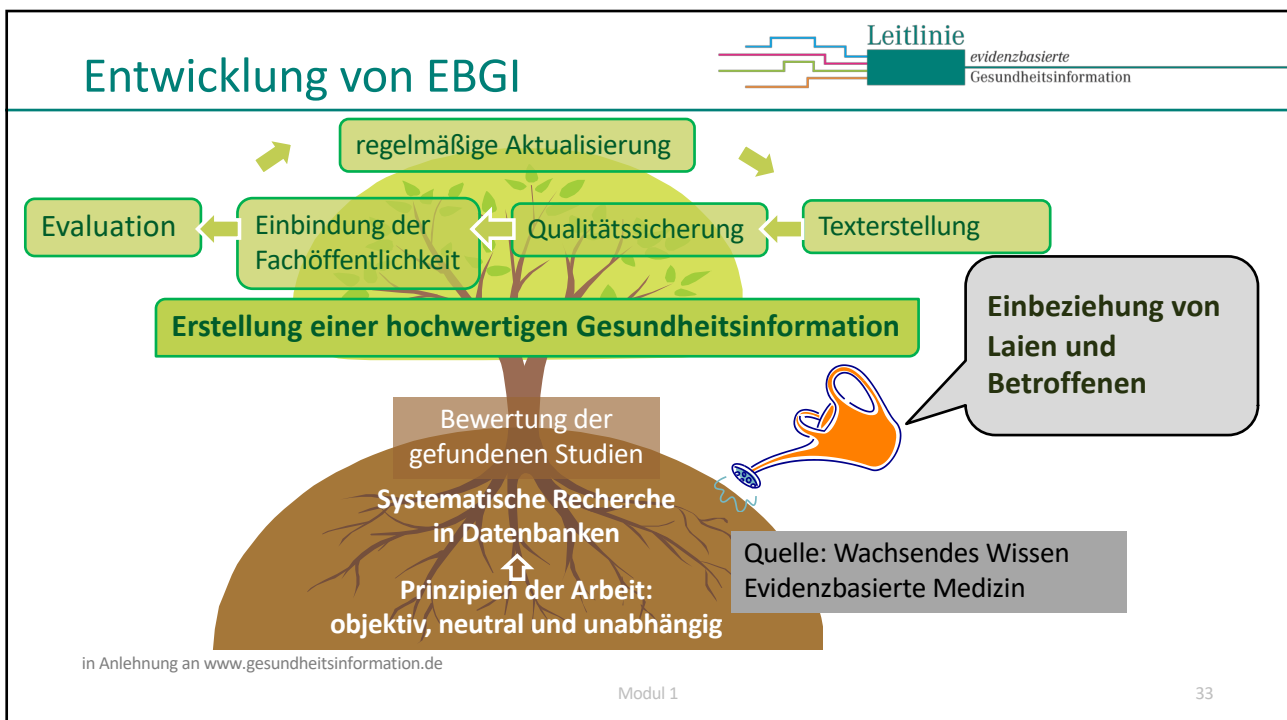
Deutsches Netzwerk

**GUTE PRAXIS
GESUNDHEITSINFORMATION**

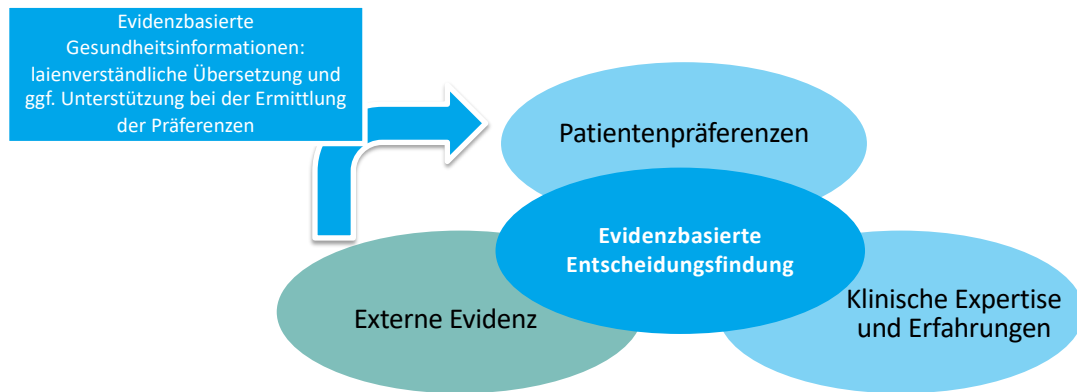
Ein Positionspapier des Deutschen Netzwerks
Evidenzbasierte Medizin e.V.

VERSION: 2.0
STAND: 21.07.2016

Modul 1
32



Evidenzbasierte Entscheidungsfindung



Modul 1

34

Abschluss



„Informiert ratlos sein ist allemal besser, als sich ahnungslos in falscher Sicherheit wiegen.“

Euler (2013), Präsident des Österreichischen Hausärzteverbandes (ÖHV)

Modul 1

35

Online-Phase

■ Plattform ILIAS



Modul 1

36

Referenzen

- Allianz für Gesundheitskompetenz, Gemeinsame Erklärung des Bundesministeriums für Gesundheit, der Spitzenorganisationen im Gesundheitswesen und des Vorsitzlandes der Gesundheitsministerkonferenz der Länder zur Bildung einer Allianz für Gesundheitskompetenz, Bundesministerium für Gesundheit, Editor. 2017: Berlin.
- Arbeitsgruppe GPGI (2016). Good practice guidelines for health information. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes, 110-111, 85-92. doi:10.1016/j.zefq.2015.11.005
- BGBl – Bundesgesetzblatt (2013). Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten vom 20. Februar 2013. Teil I(9), 277-282.
- Braun, B., & Marstedt, G. (2014). Partizipative Entscheidungsfindung beim Arzt: Anspruch und Wirklichkeit. In J. Böcken, B. Braun, & R. Meierjürgen (Eds.), Gesundheitsmonitor Bürgerorientierung im Gesundheitswesen (pp. 107-131). Gütersloh: Bertelsmann Stiftung.
- Bunge, M., Mühlhauser, I., & Steckelberg, A. (2010). What constitutes evidence-based patient information? Overview of discussed criteria. Patient Educ Couns, 78(3), 316-328.
- Deutsche Bundesregierung. Digitalisierung gestalten. Umsetzungsstrategie der Bundesregierung Berlin: Presse- und Informationsamt der Bundesregierung; 2018 [Available from: www.bundesfinanzministerium.de/Content/DE/Downloads/Digitalisierung/2018-11-15-Digitalisierung-gestalten.pdf?__blob=publicationFile&v=2].
- GPGI A. Good practice guidelines for health information. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2016;110-111:85-92.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Konzept für ein nationales Gesundheitsportal. P17-02. 2018.
- Lühnen, J., Albrecht, M., Mühlhauser, I., & Steckelberg, A. (2016). Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation. Retrieved from www.leitlinie-gesundheitsinformation.de/wp-content/uploads/2016/10/00_Leitlinie-evidenzbasierte-Gesundheitsinformation.pdf
- Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. Health Expect. 2001;4(2):99-108.
- Kotz D, Böckmann M, Kastaun S. Nutzung von Tabak und E-Zigaretten sowie Methoden zur Tabakentwöhnung in Deutschland. Dtsch Arztebl International. 2018;115(14):235-42.
- Lenzen-Schulte M. Tabakentwöhnung: Raucher schaffen es nicht allein. Dtsch Arztebl International. 2018;115(31-32):1436.
- Schaeffer D, Hurrelmann, K, Bauer, U, Kolpatzik, K. Nationaler Aktionsplan Gesundheitskompetenz. Die Gesundheitskompetenz in Deutschland stärken. Berlin: KomPart; 2018.
- Steckelberg, A., Berger, B., Köpke, S., Heesen, C., & Mühlhauser, I. (2005). Criteria for evidence-based patient information. Z Arztl Fortbild Qualitatssich, 99(6), 343-351
- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. 2 ed. London: Churchill-Livingstone; 2000.
- Bilder von pixabay.com

Modul 1

37

Fallbeispiel

Das Rauchen aufgeben... Aber wie?

Frau Sabine Lemke, Zugbegleiterin, 28 Jahre alt, berichtet:

"Ich habe ein dickes Problem. Ich muss und will dringend aufhören zu rauchen, unter anderem wegen eines Kinderwunsches. Ich rauche mittlerweile seit so ziemlich genau 14 Jahren. Ja, ich weiß, es war der größte Fehler so früh damit anzufangen. Ich rauche ca. 18 bis 22 Zigaretten am Tag. Wie schon erwähnt, haben mein Mann und ich einen großen Kinderwunsch und da sonst bei uns alles in Ordnung ist, gehe ich davon aus, dass es aufgrund des Rauchens seit Jahren nicht klappt!

Ich muss aber auch allgemein dringend mit dem Rauchen aufhören, weil ich Asthma habe und daher oft unter Atemproblemen leide! Ich habe es schon zahlreiche Male versucht, aber es klappt einfach nicht. Ich habe einfach alles an Tabak weggeworfen und mir gedacht, wenn ich keinen habe, dann kann ich auch nicht rauchen! Tja, Pustekuchen, in reiner Verzweiflung habe ich mir wieder neuen Tabak gekauft! Mein Mann sieht es nicht ein aufzuhören, also muss ich da alleine durch, aber je mehr er in meiner Gegenwart raucht, desto größer ist bei mir das Verlangen!

Wir rauchen nicht in der Wohnung, aber auch wenn er alleine draußen rauchen war und der Geruch mit reinkommt, ist mein Verlangen ebenfalls wieder so stark, dass ich mir auch wieder eine anstecke! Ich werde total nervös, fange an zu zittern und husten und werde extrem aggressiv, je länger ich keine geraucht habe... Ich will so gerne aufhören und der Wille ist auch stark vorhanden, aber es haut einfach nicht hin. Früher oder später werde ich immer wieder schwach.

Auch diese Nikotinplaster und -lutschtabletten haben nicht geholfen... Gibt es nicht etwas Anderes, das mir helfen könnte aufzuhören? Schließlich möchte ich ja auch vom Nikotin wegkommen und es nicht auf andere Weise zu mir nehmen. Eine Freundin hat mal erzählt, dass sogar Antidepressiva zur Raucherentwöhnung eingesetzt werden können?!"

(Modifiziert nach: www.onmeda.de/forum/raucherentw%C3%B6hnung/132591-das-rauchen-aufgeben-aber-wie)

Problemstellung:

Frau Lemke recherchiert im Internet nach Möglichkeiten der Raucherentwöhnung und stößt auf das Antidepressivum Bupropion. Frau Lemke interessiert sich für diese Form der medikamentösen Tabakentwöhnung und sucht nach guten Gesundheitsinformationen zu ihrem Nutzen und Schaden.

Sie wurden beauftragt eine Gesundheitsinformation zur Raucherentwöhnung zu entwickeln. Wie würden Sie bei der Erstellung dieser Gesundheitsinformation vorgehen, um einen hohen Qualitätsstandard zu gewährleisten?

Gut informiert?

Im Folgenden erhalten Sie die Auszüge aus zwei Gesundheitsinformationen. Bitte lesen Sie diese aufmerksam und beantworten Sie die nachfolgenden Fragen.

Welche Unterschiede fallen Ihnen bei den Informationen im Hinblick auf folgende Aspekte auf?

- Inhalte
- Sprache
- Darstellung

Welche der Informationen würden Sie bevorzugen und warum?

Wie schätzen Sie die Glaubwürdigkeit der Informationen ein? Woran machen Sie diese fest?

Auszug Gesundheitsinformation 1:

Richtig aufatmen: Geschafft – Endlich Nichtraucher. Präventionsratgeber

Wir wünschen Ihnen, dass Sie gesund bleiben. Nicht alle gesundheitlichen Risiken lassen sich vollkommen ausschalten – aber vieles können Sie durchaus selbst beeinflussen. Damit tun Sie Ihrer eigenen Gesundheit Gutes – und, wenn Sie Kinder oder Enkel haben, legen Sie den Grundstein für eine gesunde nächste Generation.

Dieser und die anderen Präventionsratgeber der Deutschen Krebshilfe erläutern Ihnen die wichtigsten Lebensbereiche, in denen Sie selbst aktiv werden können. Und sie helfen Ihnen, die Theorie in die Praxis umzusetzen. Mit alltagstauglichen Tipps für Groß und Klein. (...)

„Mogeln“ erlaubt: Wie Sie Entzugssymptome mildern können

Wie schon zuvor erwähnt: Nikotin ist die suchterzeugende Substanz im Tabakrauch. Es vermittelt über bestimmte Rezeptoren im Gehirn sowohl anregende als auch beruhigende Wirkungen (Stimulation, Verbesserung von Konzentration und Aufmerksamkeit, Beruhigung). Nach längerem Konsum gewöhnen sich die Zellen an das Nikotin. Bekommen sie kein Nikotin mehr, reagieren diese Rezeptoren „gereizt“, und diese Reaktionen werden als Entzugserscheinungen wahrgenommen.

Damit der Ausstieg leichter fällt, können die Entzugssymptome abgeschwächt werden, indem das Nikotin aus der Zigarette durch die medikamentöse Gabe von Nikotin in Pflastern, Lutschtabletten, Spray oder Kaugummis ersetzt wird. Lassen Sie sich gegebenenfalls von Ihrem Arzt beraten.

Damit keine Missverständnisse aufkommen: Wir müssen Nikotin und Tabak unterscheiden. Nikotin ist eine psychisch wirksame Substanz. Sie ist verantwortlich dafür, dass der Raucher abhängig wird. Aber die massiven Gesundheitsschäden, die das Rauchen verursacht, gehen auf das Konto der anderen Stoffe, die der Tabak enthält. Nikotinersatzpräparate enthalten Nikotin. Dieses wird viel langsamer und weniger suchterzeugend an den Körper abgeben als das aus Zigaretten. Vor allem enthalten sie – anders als Zigarettenrauch – keinen Teer, kein Kohlenmonoxid und keine der vielen im Tabakrauch enthaltenen krebserzeugenden Substanzen.

Nikotinersatz kann keine Wunder vollbringen. Die Tabakentwöhnung lässt sich nicht mit der Behandlung einer Infektionskrankheit vergleichen, bei der zum Beispiel Antibiotika den Kranken meist innerhalb weniger Tage heilen. Auch wenn sich viele Raucher wünschen, dass es ähnliche Behandlungsmethoden zur Tabakentwöhnung gäbe – es gibt sie nicht und wird sie vermutlich auch nie geben. Letztendlich ist der Raucher selbst gefordert: Er muss die Hauptarbeit leisten!

Die Nikotinersatztherapie kann diesen Vorsatz allerdings unterstützen und dem Raucher helfen, die eine oder andere Hürde ohne Straucheln zu nehmen. Wissenschaftliche Studien haben gezeigt, dass die Nikotinersatztherapie die Erfolgchancen von entwöhnungswilligen Rauchern verbessert.

Nikotin-Lutschtablette oder Sublingual-Tablette

Bei der Lutschtablette oder Sublingual-Tablette wird das Nikotin über einen Zeitraum von 20 bis 30 Minuten beim Lutschen freigesetzt (die Sublingual-Tablette löst sich unter der Zunge von selbst auf) und über die Mundschleimhaut aufgenommen. Wie bei den Kaugummis lässt sich mit den Lutschtabletten innerhalb von 15 bis 30 Minuten ein wirksamer Spiegel aufbauen, der sogar noch höher liegt als bei den entsprechenden Kaugummis. Sie können etwa alle 90 Minuten eine Tablette lutschen,

maximal 15 pro Tag. Die Dosis wird schrittweise über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Wochen reduziert. Es liegen noch keine Befunde vor, ob die Nikotin-Lutschette ihrerseits zu einer Abhängigkeit führen kann.

Geeignet: Für Raucher mit mittelstarker bis starker Tabakabhängigkeit und relativ hohem, eher ungleichmäßigen Tageskonsum. (...)

Zu Nebenwirkungen fragen Sie ...

Auch wenn Sie das fehlende Nikotin aus der Zigarette durch Medikamente ersetzen, werden Sie bis zu einem gewissen Ausmaß unter Entzugerscheinungen leiden. Wahrscheinlich werden Sie diese fälschlicherweise als „Nebenwirkungen“ deuten. Tatsache ist: Wenn Sie die Nikotinersatzpräparate nach Vorschrift benutzen, sind kaum Nebenwirkungen zu erwarten. Schließlich sind Sie ja an den Effekt von Nikotin aus der Zigarette gewöhnt. Folgende Beeinträchtigungen können eventuell auftreten: Bei Nikotin-Kaugummis und Nikotin-Lutschetten vermehrter Speichelfluss, Schluckauf, Sodbrennen oder Magenschmerzen; bei Nikotin-Pflastern an der entsprechenden Hautstelle eine allergische Hautreaktion; bei Nikotin-Nasenspray eine vorübergehende Reizung der Nase in Form von laufender, wunder oder empfindlicher Nasenschleimhaut sowie Niesen oder Halsreizungen. Lesen Sie unbedingt die Packungsbeilage sorgfältig durch! Diese informiert Sie über eventuelle Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen. Wenn Sie Fragen haben, ist Ihr Arzt oder Apotheker der richtige Ansprechpartner.(...)

Diese Broschüre entstand in Zusammenarbeit der Deutschen Krebshilfe und der Deutschen Krebsgesellschaft.

Herausgeber

Stiftung Deutsche Krebshilfe Buschstraße 32
53113 Bonn
Telefon: 02 28 / 7 29 90-0
E-Mail: deutsche@krebshilfe.de
Internet: www.krebshilfe.de

Fachliche Beratung

Dipl.-Psych. Peter Lindinger
Fischerweg 5
79271 St. Peter
PD Dr. Christoph Schäper
Universitätsmedizin Greifswald
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B
Ferdinand-Sauerbruch-Straße
17475 Greifswald

Text und Redaktion

Stefanie Scheider, Deutsche Krebshilfe
Stand 3 / 2016
Art.-Nr. 404 0036
ISSN 0946-6763

Auszug aus: Deutsche Krebshilfe, Deutsche Krebsgesellschaft (2016). Richtig Aufatmen. Geschafft – Endlich Nichtraucher. Präventionsratgeber.

www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Praeventionsratgeber/404_0036_2_.pdf

Auszug Gesundheitsinformation 2:

Rauchen

Wie funktioniert eine Nikotinersatztherapie?

Auch wenn der Begriff „Nikotinersatztherapie“ etwas anderes vermuten lässt, wird das Nikotin bei dieser Art der Behandlung nicht durch eine andere Substanz ersetzt. Dem Körper wird dabei weiterhin Nikotin zugeführt, allerdings nicht wegen der anregenden Wirkung, sondern um das Aufhören zu erleichtern.

Zur Nikotinersatztherapie sind in Deutschland nikotinhaltige Kaugummis, Pflaster, Lutschtabletten, Inhalationsgeräte und Sprays zugelassen. Diese Produkte geben das Nikotin langsamer und in einer geringeren Dosis an den Körper ab als Zigaretten. Zudem entfallen gesundheitsschädliche Stoffe aus dem Tabakrauch wie Teer oder Kohlenmonoxid.

Alle Produkte zur Nikotinersatztherapie sind apothekenpflichtig. Ein Rezept ist aber nicht erforderlich. Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen die Kosten für eine Nikotinersatztherapie und Medikamente zur Entwöhnung nicht.

Wer sich für eine Nikotinersatztherapie entscheidet, kann sie gleichzeitig mit dem Rauchstopp beginnen oder bereits ein bis 2 Wochen davor.

Die Kosten einer Nikotinersatztherapie schrecken manche Raucherinnen und Raucher ab. Aber wer es schafft, rauchfrei zu werden, fängt trotz Kauf von Nikotinersatzprodukten bereits nach einigen Wochen bis Monaten an, Geld zu sparen.

Nikotinkaugummis

Nikotinkaugummis müssen etwa 30 Minuten lang gekaut werden, um das gesamte Nikotin aus der Kaumasse zu lösen. Es kommt vor allem darauf an, sie langsam und mit Pausen zu kauen. So kann das Nikotin nach und nach aus der Kaumasse freigesetzt und über die Mundschleimhaut vom Körper aufgenommen werden. Es gibt unterschiedliche Geschmacksvarianten wie Pfefferminz oder Frucht.

Zu Beginn der Behandlung wird empfohlen, über den Tag verteilt etwa 8 bis 12 Kaugummis zu kauen. Nach 4 bis 12 Wochen wird die Dosis dann allmählich reduziert, bis man mit ein bis 2 Kaugummi pro Tag auskommt. Schließlich kann das Kaugummi ganz abgesetzt werden. Dies sollte in der Regel in 3 bis 6 Monaten gelingen.

Nikotinkaugummi gibt es in Dosierungen mit 2 und mit 4 Milligramm (mg) Nikotin. Wer mehr als 20 Zigaretten pro Tag geraucht hat, greift am besten zur höheren Dosierung, da sie bei starkem Zigarettenkonsum bessere Erfolgschancen bietet (...)

Wie gut hilft eine Nikotinersatztherapie?

Die Wirksamkeit von Nikotinersatztherapien wurde in vielen wissenschaftlichen Studien untersucht. An den Studien nahmen Menschen teil, die zuvor mindestens 15, meist aber mehr als 20 Zigaretten am Tag geraucht hatten. Fast allen wurde neben der Nikotinersatztherapie weitere Hilfe wie zum Beispiel eine Beratung angeboten. Nach 6 bis 12 Monaten wurde überprüft, ob die Teilnehmenden noch oder wieder rauchten.

Eine Wissenschaftlergruppe der Cochrane Collaboration hat diese Studien ausgewertet und ist zu dem Schluss gekommen, dass die Nikotinersatztherapie den Rauchstopp erleichtern kann:

Ohne Nikotinersatztherapie schafften es 10 von 100 Personen, mit dem Rauchen aufhören.

Mit Nikotinersatztherapie gelang es 16 von 100 Personen, mit dem Rauchen aufzuhören.

Eine Nikotinersatztherapie verhalf also zusätzlich 6 von 100 Personen zum erfolgreichen Rauchstopp.

Mehrere Forschergruppen vermuten allerdings, dass einige Studien, in denen die Nikotinersatztherapie unwirksam war, nicht veröffentlicht wurden. Nach Schätzungen, die diesen sogenannten Publication Bias berücksichtigen, würde eine Nikotinersatztherapie nur etwa 3 von 100 Personen helfen, mit dem Rauchen aufzuhören.

Die Studien zeigen außerdem, dass Nikotinkaugummis oder -pflaster das Gewicht wenig beeinflussen. Die Teilnehmenden, die eine Nikotinersatztherapie machten, wogen danach durchschnittlich etwa ein halbes bis ein Kilogramm weniger als die in der Vergleichsgruppe.

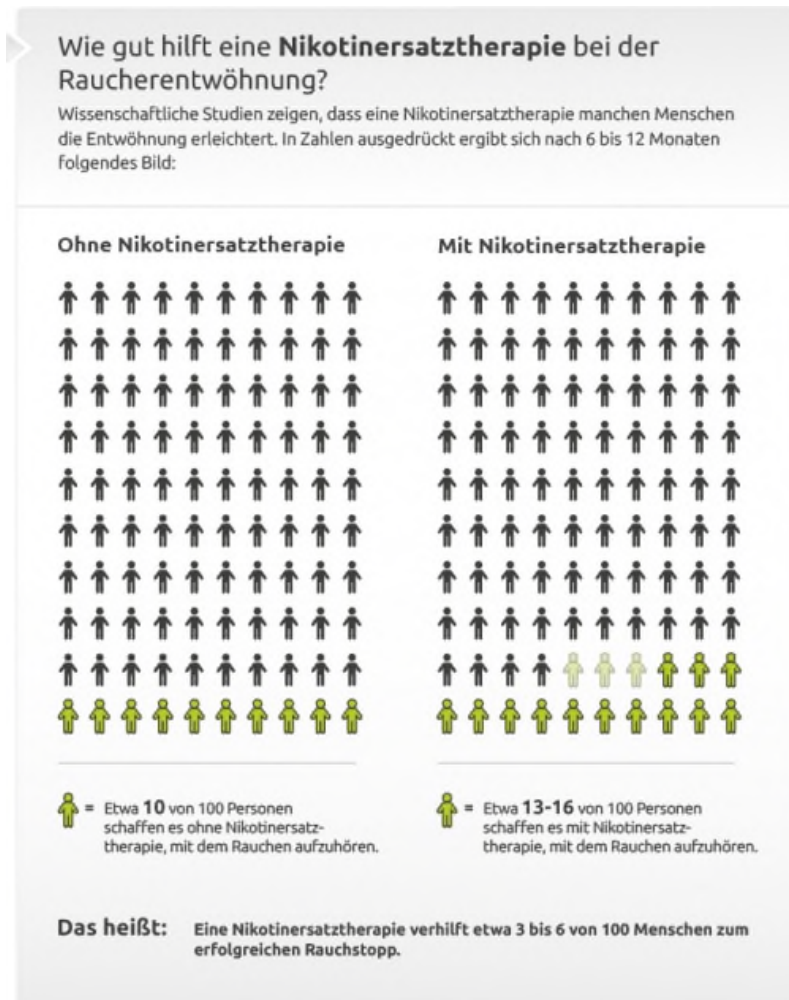
Nach einem Jahr war aber kein eindeutiger Unterschied zwischen den Gruppen mehr festzustellen.

Einige Studien deuten darauf hin, dass eine Kombination zweier Nikotinersatztherapien etwas wirksamer ist als eine einzelne Behandlung. Eine Kombination kann zum Beispiel aus Nikotinpflaster und Lutschtabletten bestehen.

Welche Nebenwirkungen können auftreten?

Nikotinersatztherapien können vorübergehende Nebenwirkungen haben – welche, hängt von der Art der Anwendung ab. Werden sie zu unangenehm, kann es sich lohnen, eine andere Form auszuprobieren.

Mögliche Nebenwirkungen von Kaugummis, Lutschtabletten, Inhalern und Sprays sind Reizungen der Mundschleimhaut und Magenverstimmungen. In Studien kam es bei 11 von 100 Personen zu einer wunden Stelle in Mund oder Rachen, 4 von 100 Personen schlugen die Mittel auf den Magen, zudem lösten sie manchmal Schluckauf aus.



Nikotinpflaster können auch Hautreizungen verursachen: In Studien betraf dies 13 von 100 Personen. Andere Nebenwirkungen sind bei Pflastern selten.

Ernsthafte Nebenwirkungen sind nicht zu befürchten. In Studien führten Nikotinersatztherapien zwar bei einer von 100 Personen zu Herzklopfen. Es gibt jedoch keine Hinweise, dass sie das Risiko für Herzerkrankungen erhöhen.

Quellen

Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Porter J, Coleman T, Perlen SM, Thomas J et al. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2017; (2): CD001055.

Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015; (12): CD010078.

Etter JF, Burri M, Stapleton J. The impact of pharmaceutical company funding on results of randomized trials of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a meta-analysis. Addiction 2007; 102(5): 815-822.

Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, Senger CA, Fortmann SP, Whitlock EP. Behavioral Counseling and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women: A Review of Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. 09.2015. (AHRQ Evidence Syntheses; Band 134).

Stanley TD, Massey S. Evidence of nicotine replacement's effectiveness dissolves when meta-regression accommodates multiple sources of bias. J Clin Epidemiol 2016; 79: 41-45.

Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2012; (11): CD000146.

IQWiG-Gesundheitsinformationen sollen helfen, Vor- und Nachteile wichtiger Behandlungsmöglichkeiten und Angebote der Gesundheitsversorgung zu verstehen.

Ob eine der von uns beschriebenen Möglichkeiten im Einzelfall tatsächlich sinnvoll ist, kann im Gespräch mit einer Ärztin oder einem Arzt geklärt werden. Gesundheitsinformation.de kann das Gespräch mit Ärzten und anderen Fachleuten unterstützen, aber nicht ersetzen. Wir bieten keine individuelle Beratung.

Unsere Informationen beruhen auf den Ergebnissen hochwertiger Studien. Sie sind von einem Team aus Medizin, Wissenschaft und Redaktion erstellt und von Expertinnen und Experten außerhalb des IQWiG begutachtet. Wie wir unsere Texte erarbeiten und aktuell halten, beschreiben wir ausführlich in unseren Methoden.

Aktualisiert am 9. August 2017

Erstellt am 31. Juli 2006

Nächste geplante Aktualisierung: 2020

Link: So arbeiten wir

Herausgeber: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Auszug aus: Gesundheitsinformation.de (2018) Nikotinersatztherapie.

www.gesundheitsinformation.de/nikotinersatztherapie.2080.de.html?part=behandlung-6w

Gut informiert?

Im Folgenden erhalten Sie die Auszüge aus zwei Gesundheitsinformationen. Bitte lesen Sie diese aufmerksam und beantworten Sie die nachfolgenden Fragen.

Welche Unterschiede fallen Ihnen bei den beiden Informationen im Hinblick auf folgende Aspekte auf:

- Inhalte
- Sprache
- Darstellung

	Info 1 (DKG, DKH)	Info 2 (IQWiG)
Inhalte	■ Ziel: Befähigung selbst aktiv werden zu können, Tipps und Tricks ■ Wirkweise wird erklärt ■ Wirkung: kann lt. Studien die Erfolgschancen verbessern, keine näheren Angaben ■ NW können mit Entzugssymptomen verwechselt werden, „kaum“ Nebenwirkungen zu erwarten = verbale Deskriptoren	■ Ziel: Leser sollen Vor- und Nachteile besser verstehen ■ Wirkweise wird erklärt ■ Anwendung wird erklärt ■ Auf Kosten wird hingewiesen ■ Wirkung: Studienergebnisse AR/ARR, Hinweis auf möglichen Publication-Bias (Sicherheit der Ergebnisse) ■ NW werden mit Häufigkeiten angegeben (Kausalität unklar) ■ Angabe der Quellen ■ Aktualisierungsdatum
Sprache	Teilw. persönliche Ansprache, umgangssprachl., einfach: Bspw. „Damit keine Missverständnisse aufkommen....“	Keine persönliche Ansprache, zurückhaltend, einfach
Darstellung	Nur Text	Grafik und Piktogramm

Welche der Informationen würden Sie bevorzugen und warum?

Mgl. Antworten:

Info 1: Sprache zielgruppenorientierter, ansprechender; Info 2 zu viele Informationen zu komplex

Info 2: Man kann sich besser ein Bild machen, ausgewogener

Keine der beiden

Wie schätzen Sie die Glaubwürdigkeit der Informationen ein? Woran machen Sie diese fest?

Mgl. Antworten:

Beide nutzen Studienergebnisse, wobei bei Info 1 unklar ist, welche und welchen Aussagegehalt diese haben.

In Info 2 werden die Quellen genannt und ein Aktualisierungsdatum.

Beide, da beides etablierte Institutionen sind.

Auszug Gesundheitsinformation 1:

Wir wünschen Ihnen, dass Sie gesund bleiben. Nicht alle gesundheitlichen Risiken lassen sich vollkommen ausschalten – aber vieles können Sie durchaus selbst beeinflussen. **Damit tun Sie Ihrer eigenen Gesundheit Gutes** – und, wenn Sie Kinder oder Enkel haben, legen Sie den Grundstein für eine gesunde nächste Generation.

Dieser und die anderen Präventionsratgeber der Deutschen Krebshilfe erläutern Ihnen die wichtigsten Lebensbereiche, in denen Sie selbst aktiv werden können. Und sie helfen Ihnen, die Theorie in die Praxis umzusetzen. Mit alltagstauglichen Tipps für Groß und Klein.

(...)

„Mogeln“ erlaubt: Wie Sie Entzugssymptome mildern können

Wie schon zuvor erwähnt: Nikotin ist die suchterzeugende Substanz im Tabakrauch. Es vermittelt über bestimmte Rezeptoren im Gehirn sowohl anregende als auch beruhigende Wirkungen (Stimulation, Verbesserung von Konzentration und Aufmerksamkeit, Beruhigung). Nach längerem Konsum gewöhnen sich die Zellen an das Nikotin. Bekommen sie kein Nikotin mehr, reagieren diese Rezeptoren „gereizt“, und diese Reaktionen werden als Entzugssymptome wahrgenommen.

Damit der Ausstieg leichter fällt, können die Entzugssymptome abgeschwächt werden, indem das Nikotin aus der Zigarette durch die medikamentöse Gabe von Nikotin in Pflastern, Lutschtabletten, Spray oder Kaugummis ersetzt wird. Lassen Sie sich gegebenenfalls von Ihrem Arzt beraten.

Damit keine Missverständnisse aufkommen: Wir müssen Nikotin und Tabak unterscheiden. Nikotin ist eine psychisch wirksame Substanz. Sie ist verantwortlich dafür, dass der Raucher abhängig wird. Aber die massiven Gesundheitsschäden, die das Rauchen verursacht, gehen auf das Konto der anderen Stoffe, die der Tabak enthält. Nikotinersatzpräparate enthalten Nikotin. Dieses wird viel langsamer und weniger suchterzeugend an den Körper abgegeben als das aus Zigaretten. Vor allem enthalten sie – anders als Zigarettenrauch – keinen Teer, kein Kohlenmonoxid und keine der vielen im Tabakrauch enthaltenen krebserzeugenden Substanzen.

Nikotinersatz kann keine Wunder vollbringen. Die Tabakentwöhnung lässt sich nicht mit der Behandlung einer Infektionskrankheit vergleichen, bei der zum Beispiel Antibiotika den Kranken meist innerhalb weniger Tage heilen. Auch wenn sich viele Raucher wünschen, dass es ähnliche Behandlungsmethoden zur Tabakentwöhnung gäbe – es gibt sie nicht und wird sie vermutlich auch nie geben. Letztendlich ist der Raucher selbst gefordert: Er muss die Hauptarbeit leisten!

Die Nikotinersatztherapie kann diesen Vorsatz allerdings unterstützen und dem Raucher helfen, die eine oder andere Hürde ohne Straucheln zu nehmen. **Wissenschaftliche Studien haben gezeigt, dass die Nikotinersatztherapie die Erfolgchancen von entwöhnungswilligen Rauchern verbessert.**

Nikotin-Lutschtablette oder Sublingual-Tablette

Bei der Lutschtablette oder Sublingual-Tablette wird das Nikotin über einen Zeitraum von 20 bis 30 Minuten beim Lutschen freigesetzt (die Sublingual-Tablette löst sich unter der Zunge von selbst auf) und über die Mundschleimhaut aufgenommen. Wie bei den Kaugummis lässt sich mit den Lutschtabletten innerhalb von 15 bis 30 Minuten ein wirksamer Spiegel aufbauen, der sogar noch höher liegt als bei den entsprechenden Kaugummis. Sie können etwa alle 90 Minuten eine Tablette

lutschen, maximal 15 pro Tag. Die Dosis wird schrittweise über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Wochen reduziert. Es liegen noch keine Befunde vor, ob die Nikotin-Lutschtablette ihrerseits zu einer Abhängigkeit führen kann.

Geeignet: Für Raucher mit mittelstarker bis starker Tabakabhängigkeit und relativ hohem, eher ungleichmäßigen Tageskonsum. (...)

Zu Nebenwirkungen fragen Sie ...

Auch wenn Sie das fehlende Nikotin aus der Zigarette durch Medikamente ersetzen, werden Sie bis zu einem gewissen Ausmaß unter Entzugerscheinungen leiden. Wahrscheinlich werden Sie diese fälschlicherweise als „Nebenwirkungen“ deuten. Tatsache ist: Wenn Sie die Nikotinersatzpräparate nach Vorschrift benutzen, sind **kaum Nebenwirkungen zu erwarten**. Schließlich sind Sie ja an den Effekt von Nikotin aus der Zigarette gewöhnt. **Folgende Beeinträchtigungen können eventuell auftreten:** Bei Nikotin-Kaugummis und Nikotin-Lutschtabletten vermehrter Speichelfluss, Schluckauf, Sodbrennen oder Magenschmerzen; bei Nikotin-Pflastern an der entsprechenden Hautstelle eine allergische Hautreaktion; bei Nikotin-Nasenspray eine vorübergehende Reizung der Nase in Form von laufender, wunder oder empfindlicher Nasenschleimhaut sowie Niesen oder Halsreizungen. Lesen Sie unbedingt die Packungsbeilage sorgfältig durch! Diese informiert Sie über eventuelle Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen. Wenn Sie Fragen haben, ist Ihr Arzt oder Apotheker der richtige Ansprechpartner.(...)

Diese Broschüre entstand in Zusammenarbeit der Deutschen Krebshilfe und der Deutschen Krebsgesellschaft.

Herausgeber

Stiftung Deutsche Krebshilfe Buschstraße 32
53113 Bonn
Telefon: 02 28 / 7 29 90-0
E-Mail: deutsche@krebshilfe.de
Internet: www.krebshilfe.de

Fachliche Beratung

Dipl.-Psych. Peter Lindinger
Fischerweg 5
79271 St. Peter
PD Dr. Christoph Schäper
Universitätsmedizin Greifswald
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B
Ferdinand-Sauerbruch-Straße
17475 Greifswald

Text und Redaktion

Stefanie Scheider, Deutsche Krebshilfe
Stand 3 / 2016
Art.-Nr. 404 0036
ISSN 0946-6763

Auszug aus: Deutsche Krebshilfe, Deutsche Krebsgesellschaft (2016). Richtig Aufatmen. Geschafft – Endlich Nichtraucher. Präventionsratgeber.

https://www.krebshilfe.de/fileadmin/Downloads/PDFs/Praeventionsratgeber/404_0036_2_.pdf

Zugriff am: 09.10.2018

Auszug Gesundheitsinformation 2:

Wie funktioniert eine Nikotinersatztherapie?

Auch wenn der Begriff „Nikotinersatztherapie“ etwas anderes vermuten lässt, wird das Nikotin bei dieser Art der Behandlung nicht durch eine andere Substanz ersetzt. Dem Körper wird dabei weiterhin Nikotin zugeführt, allerdings nicht wegen der anregenden Wirkung, sondern um das Aufhören zu erleichtern.

Zur Nikotinersatztherapie sind in Deutschland nikotinhaltige Kaugummi, Pflaster, Lutschtabletten, Inhalationsgeräte und Sprays zugelassen. Diese Produkte geben das Nikotin langsamer und in einer geringeren Dosis an den Körper ab als Zigaretten. Zudem entfallen gesundheitsschädliche Stoffe aus dem Tabakrauch wie Teer oder Kohlenmonoxid.

Alle Produkte zur Nikotinersatztherapie sind apothekenpflichtig. Ein Rezept ist aber nicht erforderlich. Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen die Kosten für eine Nikotinersatztherapie und Medikamente zur Entwöhnung nicht.

Wer sich für eine Nikotinersatztherapie entscheidet, kann sie gleichzeitig mit dem Rauchstopp beginnen oder bereits ein bis 2 Wochen davor.

Die Kosten einer Nikotinersatztherapie schrecken manche Raucherinnen und Raucher ab. Aber wer es schafft, rauchfrei zu werden, fängt trotz Kauf von Nikotinersatzprodukten bereits nach einigen Wochen bis Monaten an, Geld zu sparen.

Nikotinkaugummi

Nikotinkaugummi müssen etwa 30 Minuten lang gekaut werden, um das gesamte Nikotin aus der Kaumasse zu lösen. Es kommt vor allem darauf an, sie langsam und mit Pausen zu kauen. So kann das Nikotin nach und nach aus der Kaumasse freigesetzt und über die Mundschleimhaut vom Körper aufgenommen werden. Es gibt unterschiedliche Geschmacksvarianten wie Pfefferminz oder Frucht.

Zu Beginn der Behandlung wird empfohlen, über den Tag verteilt etwa 8 bis 12 Kaugummi zu kauen. Nach 4 bis 12 Wochen wird die Dosis dann allmählich reduziert, bis man mit ein bis 2 Kaugummi pro Tag auskommt. Schließlich kann das Kaugummi ganz abgesetzt werden. Dies sollte in der Regel in 3 bis 6 Monaten gelingen.

Nikotinkaugummi gibt es in Dosierungen mit 2 und mit 4 Milligramm (mg) Nikotin. Wer mehr als 20 Zigaretten pro Tag geraucht hat, greift am besten zur höheren Dosierung, da sie bei starkem Zigarettenkonsum bessere Erfolgschancen bietet (...)

Wie gut hilft eine Nikotinersatztherapie?

Die **Wirksamkeit von Nikotinersatztherapien wurde in vielen wissenschaftlichen Studien untersucht.** An den Studien nahmen Menschen teil, die zuvor mindestens 15, meist aber mehr als 20 Zigaretten am Tag geraucht hatten. Fast allen wurde neben der Nikotinersatztherapie weitere Hilfe wie zum Beispiel eine Beratung angeboten. Nach 6 bis 12 Monaten wurde überprüft, ob die Teilnehmenden noch oder wieder rauchten.

Eine Wissenschaftlergruppe der Cochrane Collaboration hat diese Studien ausgewertet und ist zu dem Schluss gekommen, dass die Nikotinersatztherapie den Rauchstopp erleichtern kann:

Ohne Nikotinersatztherapie schafften es 10 von 100 Personen, mit dem Rauchen aufhören.
Mit Nikotinersatztherapie gelang es 16 von 100 Personen, mit dem Rauchen aufzuhören.
Eine Nikotinersatztherapie verhalf also zusätzlich 6 von 100 Personen zum erfolgreichen Rauchstopp.

Mehrere Forschergruppen vermuten allerdings, dass einige Studien, in denen die Nikotinersatztherapie unwirksam war, nicht veröffentlicht wurden. Nach Schätzungen, die diesen sogenannten Publication Bias berücksichtigen, würde eine Nikotinersatztherapie nur etwa 3 von 100 Personen helfen, mit dem Rauchen aufzuhören.

Die Studien zeigen außerdem, dass Nikotinkaugummis oder -pflaster das Gewicht wenig beeinflussen. Die Teilnehmenden, die eine Nikotinersatztherapie machten, wogen danach durchschnittlich etwa ein halbes bis ein Kilogramm weniger als die in der Vergleichsgruppe.



Nach einem Jahr war aber kein eindeutiger Unterschied zwischen den Gruppen mehr festzustellen.

Einige Studien deuten darauf hin, dass eine Kombination zweier Nikotinersatztherapien etwas wirksamer ist als eine einzelne Behandlung. Eine Kombination kann zum Beispiel aus Nikotinpflaster und Lutschtabletten bestehen.

Welche Nebenwirkungen können auftreten?

Nikotinersatztherapien können vorübergehende Nebenwirkungen haben – welche, hängt von der Art der Anwendung ab. Werden sie zu unangenehm, kann es sich lohnen, eine andere Form auszuprobieren.

Mögliche Nebenwirkungen von Kaugummis, Lutschtabletten, Inhalern und Sprays sind Reizungen der Mundschleimhaut und Magenverstimmungen. In Studien kam es bei 11 von 100 Personen zu einer wunden Stelle in Mund oder Rachen, 4 von 100 Personen schlugen die Mittel auf den Magen, zudem lösten sie manchmal Schluckauf aus.

Nikotinpflaster können auch Hautreizungen verursachen: In Studien betraf dies 13 von 100 Personen. Andere Nebenwirkungen sind bei Pflastern selten.

Ernsthafte Nebenwirkungen sind nicht zu befürchten. In Studien führten Nikotinersatztherapien zwar bei einer von 100 Personen zu Herzklopfen. Es gibt jedoch keine Hinweise, dass sie das Risiko für Herzerkrankungen erhöhen.

Quellen

Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Porter J, Coleman T, Perlen SM, Thomas J et al. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2017; (2): CD001055.

Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2015; (12): CD010078.

Etter JF, Burri M, Stapleton J. The impact of pharmaceutical company funding on results of randomized trials of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a meta-analysis. Addiction 2007; 102(5): 815-822.

Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, Senger CA, Fortmann SP, Whitlock EP. Behavioral Counseling and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women: A Review of Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. 09.2015. (AHRQ Evidence Syntheses; Band 134).

Stanley TD, Massey S. Evidence of nicotine replacement's effectiveness dissolves when meta-regression accommodates multiple sources of bias. J Clin Epidemiol 2016; 79: 41-45.

Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2012; (11): CD000146.

IQWiG-Gesundheitsinformationen sollen helfen, **Vor- und Nachteile wichtiger Behandlungsmöglichkeiten und Angebote der Gesundheitsversorgung zu verstehen.**

Ob eine der von uns beschriebenen Möglichkeiten im Einzelfall tatsächlich sinnvoll ist, kann im Gespräch mit einer Ärztin oder einem Arzt geklärt werden. Gesundheitsinformation.de kann das Gespräch mit **Ärzten und anderen Fachleuten unterstützen, aber nicht ersetzen**. Wir bieten keine individuelle Beratung.

Unsere Informationen beruhen auf den Ergebnissen hochwertiger Studien. Sie sind von einem Team aus Medizin, Wissenschaft und Redaktion erstellt und von Expertinnen und Experten außerhalb des IQWiG begutachtet. Wie wir unsere Texte erarbeiten und aktuell halten, beschreiben wir ausführlich in unseren Methoden.

Aktualisiert am 9. August 2017

Erstellt am 31. Juli 2006

Nächste geplante Aktualisierung: 2020

Link: So arbeiten wir

Herausgeber: Institut für
Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Auszug aus: Gesundheitsinformation.de (2018) Nikotinersatztherapie.

<https://www.gesundheitsinformation.de/nikotinersatztherapie.2080.de.html?part=behandlung-6w> Zugriff am: 09.10.2018.

TM 1.1: Einführung

Phase/Zeit (160 Minuten)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
			Vorbereitung: Probandeninformationen zuschicken	
15 Min./15 Min.	Namensschilder, Postkarten		Begrüßung und Vorstellungsrunde: Erwartungen an die Schulung und Motivation für die Teilnahme abfragen: TN wählen eine Postkarte aus. Anschließend Reihum-Vorstellung der TN mit folgenden Schwerpunkten: 1: „Mein Name ist...“ 2: „Ich habe diese Karte ausgewählt, weil...“ 3: „Meine Erwartungen an die Schulung sind...“ 4: „Die Entwicklung von Gesundheitsinformationen bedeutet für mich...“	Nacheinander stellen sich die TN kurz zu den jeweiligen Aussagen vor.
45 Min./30 Min.	Fragebogen		• Infos zum Leitlinienprojekt • Infos zur Pilotierung: Einwilligungserklärung und Erhebung der Baseline-Daten	TN füllen den Fragebogen zu den soziodemografischen Daten aus.
50 Min./5 Min.	PP-Vortrag, Schulungsordner		Zielsetzung und Überblick über die Schulung: • Modulübersicht • Pausenregelung, Schulungsordner • ILIAS: Anmeldung bis zum Ende des 2. Präsenztages Hinweis: Abmeldung bei ILIAS notwendig, damit einloggen auf anderem Endgerät möglich ist	TN hören aufmerksam zu und stellen ggf. Fragen.
55 Min./5 Min.	Ausdruck des Exempels		Vorstellung des Exempels	TN lesen das Exempel.

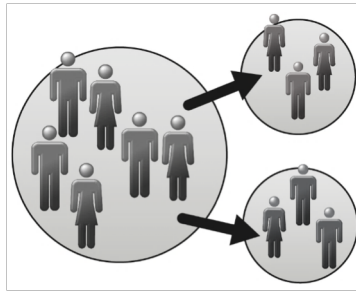
TM 1.1: Einführung

85 Min./30 Min.	Unterrichtsgespräch, Flipchart	TN reflektieren ihr bisheriges Vorgehen bei der Erstellung von Gesundheitsinformation (kritisch), einschließlich Barrieren und förderlicher Faktoren.	Fragen: Wie würden Sie bei der Erstellung dieser Gesundheitsinformation vorgehen, um einen hohen Qualitätsstandard zu gewährleisten? (Betonung: fiktives Beispiel, Ziel hoher Qualitätsstandard, ohne Ressourcenprobleme) Auswertung der Frage: Visualisierung durch Lehrende an der MPW oder auf Flipchart (Auswertung im Plenum). - Was würden die anderen ggf. anders oder zusätzlich machen und warum? Fragen zur Reflektion: - Welche Schwierigkeiten und förderlichen Faktoren sehen Sie dies zu realisieren (für sich persönlich oder bezüglich Ihrer Arbeitsressourcen)?	TN skizzieren ihren eigenen Erstellungsprozess. TN stellen ihren eigenen Erstellungsprozess im Plenum vor. Die anderen TN ergänzen, was sie ggf. anders machen würden.
			Relevanz des Themas des Exempels: Hintergrund zur Raucherentwöhnung	
125 Min./20 Min.	Arbeitsauftrag, Unterrichtsgespräch	TN entwickeln eine kritische Haltung zu ihrem bisherigen Vorgehen bei der Entwicklung von Gesundheitsinformationen.	Wir haben Ihnen die Auszüge aus zwei Gesundheitsinformationen mitgebracht, die sich mit dem Thema Nikotinersatztherapie beschäftigen. Uns würde interessieren, wie sie beide Informationen bewerten. Hierzu möchten wir Sie zunächst bitten beide Informationen miteinander zu vergleichen und wie Sie jeweils die Qualität der Informationen einschätzen. Diskrepante Gesundheitsinformationen lesen und Fragen beantworten lassen.	TN lesen die Gesundheitsinformationen kritisch.
135 Min./10 Min.			Auswertung des Arbeitsauftrages: - Welche Unterschiede fallen Ihnen bei den Informationen in Hinblick auf Inhalte, Sprache und Darstellung auf? - Wie bewerten Sie die Unterschiede? - Welche der Informationen würden Sie bevorzugen und warum? - Wie schätzen Sie die Glaubwürdigkeit der Informationen ein? Woran machen Sie diese fest? Im Laufe der Diskussion:	

TM 1.1: Einführung

			• Welche Intention vermuten Sie hinter der jeweiligen Information? • Mit welcher der Informationen könnten Sie sich besser für oder gegen die Nikotinersatztherapie entscheiden?	
145 Min./10 Min.	PP-Vortrag	• TN werden erste Kriterien für gute Gesundheitsinformationen bewusst.	Überleitung EBPI: • ausgewählte Kriterien vorstellen anhand der vorgelegten Informationen	TN hören aufmerksam zu und stellen ggf. Fragen.
160 Min./15 Min.	PP-Vortrag	• TN skizzieren den Erstellungsprozess einer EBGI. • TN werden sich der Notwendigkeit von wissenschaftsbasiertem Arbeiten für ihre Berufstätigkeit und sich persönlich bewusst. • TN erläutern die Bedeutung von evidenzbasierten Gesundheitsinformationen (schriftlich und/oder mündlich) als Voraussetzung für informierte Entscheidungen.	Vortrag zu: • Definition, Relevanz und Erstellungsprozess von EBGI • Informierte Entscheidungen und evidenzbasierte (gemeinsame) Entscheidungsfindung (ethische und rechtliche Verpflichtung) • Verweis auf die drei Säulen EBM • Übersetzung von externer Evidenz für Zielgruppe, Unterstützung bei der Entscheidungsfindung (bspw. Value clarification) • Aussagekraft von Erfahrungs-, Experten- und evidenzbasiertem Wissen • Positionspapier GPGI • Nationaler Aktionsplan Gesundheitskompetenz • Allianz für Gesundheitskompetenz • Nationales Gesundheitsportal (Stand: Klaus Koch)	TN hören aufmerksam zu und stellen ggf. Fragen.

TM 1.2 Therapiestudien



Modul 1

1

Fallbeispiel: Frau Lemke

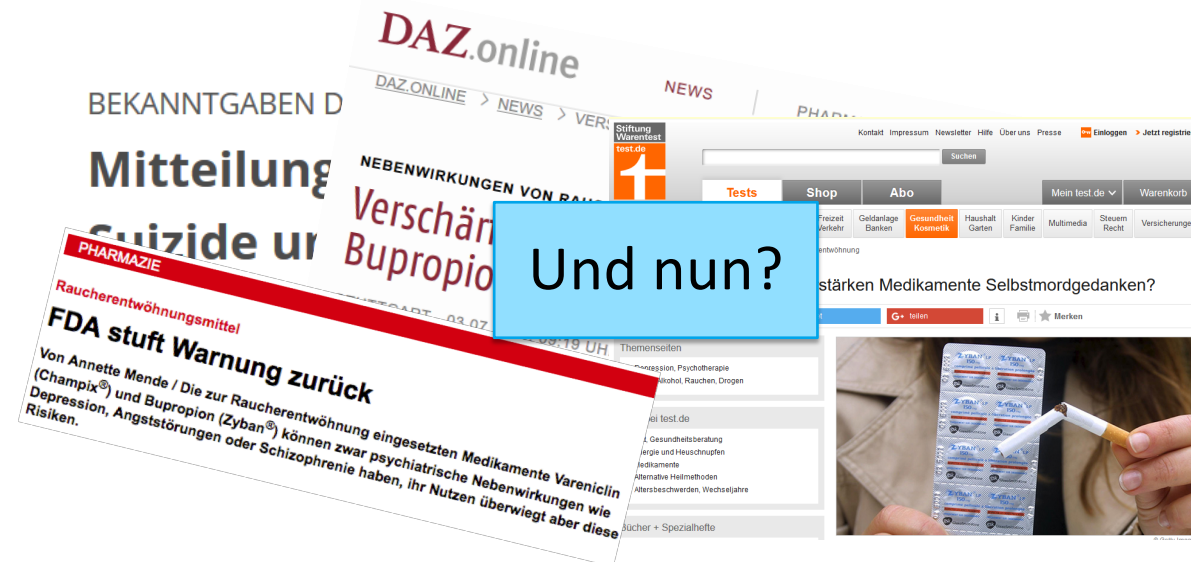
- Frau Lemke interessiert sich für die medikamentöse Tabakentwöhnung mittels Bupropion und sucht nach guten Gesundheitsinformationen zum Nutzen und Schaden. Im Internet findet sie folgende Meldungen....



Modul 1

2

Medienmeldungen



The screenshot shows a news article on DAZ.online. The headline reads: "FDA stuft Warnung zurück" (FDA dismisses warning). The sub-headline says: "Von Annette Mende / Die zur Raucherentwöhnung eingesetzten Medikamente Vareniclin (Champix®) und Bupropion (Zyban®) können zwar psychiatrische Nebenwirkungen wie Depression, Angststörungen oder Schizophrenie haben, ihr Nutzen überwiegt aber diese Risiken." (Annette Mende / The drugs used for smoking cessation, Varenicline (Champix®) and Bupropion (Zyban®), can have psychiatric side effects such as depression, anxiety disorders, or schizophrenia, but their benefits outweigh these risks). A blue box with the text "Und nun?" (And now?) is overlaid on the article. To the right, there is a small image of a person holding a cigarette and a pack of Champix.

Modul 1

3

Arbeitsaufgabe

- Stellen Sie sich vor, Sie sollten eine Studie durchführen, die den Nutzen und Schaden von Bupropion zur Raucherentwöhnung untersucht.
- Wie würden Sie die Studie aufbauen und durchführen?
 - Wer dürfte an Ihrer Studie teilnehmen?
 - Welche Maßnahmen würden Sie mit den Teilnehmenden durchführen?
 - Woran würden Sie den Nutzen und Schaden von Bupropion festmachen? Wie würden Sie das Ergebnis beurteilen?
- Bilden Sie Kleingruppen von 2 bis 3 Personen und notieren Sie Ihre Ideen auf Metaplankarten
- **Zeit:** 20 Minuten

Ergebnispräsentation



Modul 1

5

Wirkt die Behandlung?



Modul 1

6

Assoziation vs. Kausalität



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

Typ-1-Diabetes: Strenge Blutzuckereinstellung senkt Demenzrisiko
Autor: Dr. Judith Lorenz

27.11.2018, MDR
Schutz vor Demenz bietet ein dauerhaft niedriges HbA1c.
<https://www.medical-tribune.de/medizin-und-forschung/artikel/typ-1-diabetes-strenge-blutzuckereinstellung-senkt-demenzrisiko>

Einsamkeit ist schlecht für Herz und Kreislauf
Donnerstag, 21. April 2016


Nur lange Schwangerschaften senken das Brustkrebsrisiko
Medizin
Freitag, 26. Oktober 2018


Darmkrebs: Ballaststoffreiche Ernährung verbessert Überlebenschance
Medizin
Dienstag, 7. November 2017


Bildung erhöht die Wahrscheinlichkeit einer frühen Gehirntumor-Diagnose
Dienstag, 21. Juni 2016
London/ Solna – Wer einen Universitätsabschluss hat, lebt mit einem erhöhten Risiko für Gehirntumore. Vor allem Gliome traten bei Menschen, die mindestens drei Jahre

Assoziation vs. Kausalität



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

- Assoziation ist nicht das gleiche wie Kausalität.
- Das Ergebnis einer Behandlung (ein möglicher Nutzen oder Schaden) kann mit ihr verbunden sein, muss aber nicht durch die Behandlung verursacht worden sein.

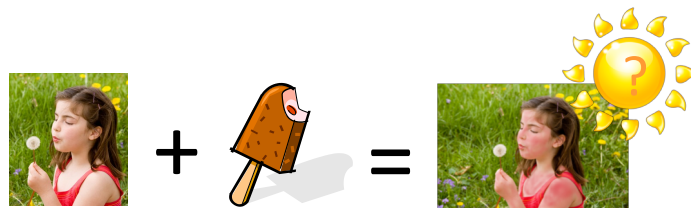
Austvoll-Dahlgren et al. (2017)

Modul 1

13

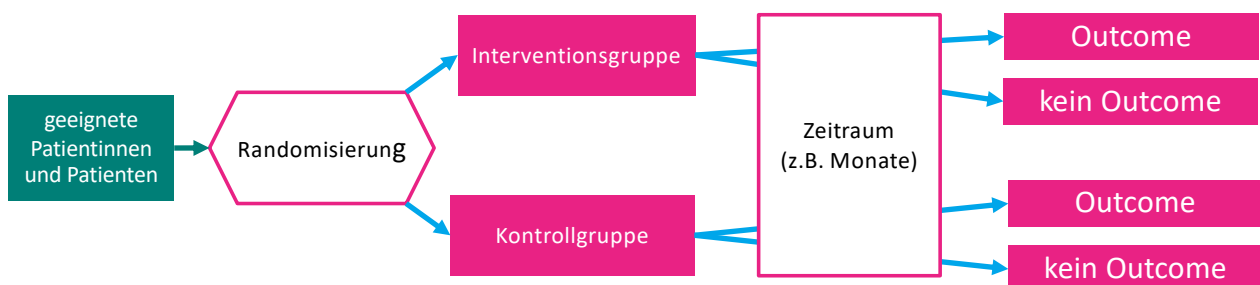
Assoziation vs. Kausalität

Es wurde beobachtet, dass in Sommermonaten, in denen viel Eis verkauft wird, viele Sonnenbrände auftreten. Nur weil beides zusammen beobachtet wurde, lässt sich daraus nicht schließen, dass Eis essen einen Sonnenbrand verursacht. Sonnenbrände werden durch vermehrte Sonneneinstrahlung ausgelöst. Die Ursache für das Eis essen liegt vermutlich woanders: In heißen Sommern haben die Menschen mehr Lust auf Eis.



Randomisiert-kontrollierte Studie

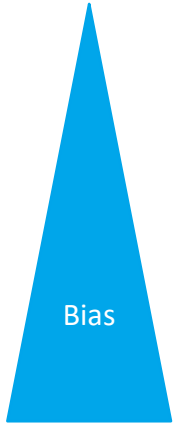
- Abkürzung: RCT



Aussagekraft

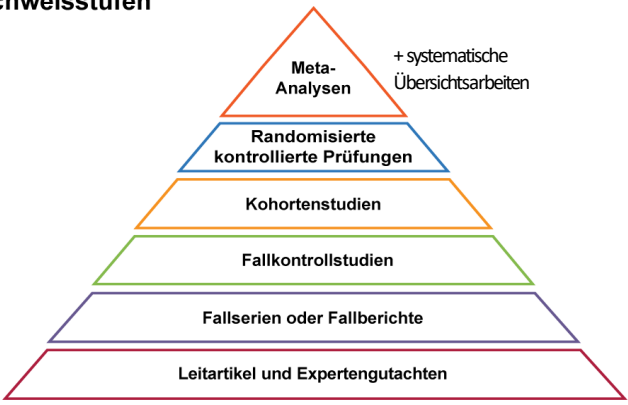


Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation



Bias

Nachweisstufen



Wissenschaftliche Aussagekraft



www.eupati.eu

Modul 1
16

Ein- und Ausschluss



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

- Ein- und Ausschlusskriterien bestimmen, wer an einer klinischen Studie teilnehmen kann bzw. nicht teilnehmen kann
- Je spezieller Ein- und Ausschlusskriterien einer Studie definiert sind, umso geringer ist die spätere **Übertragbarkeit** der Studienergebnisse auf Patientinnen und Patienten, die in der Praxis von der Intervention profitieren könnten
= externe Validität
- Sie werden **vor** der **Randomisierung** geprüft.

Modul 1
17

Endpunkte/Outcomes

- **Primärer Endpunkt:** erstrangiges Ziel der Studie, z.B. Remission, Rezidiv, Tod
- **Sekundärer Endpunkt:** zweitrangiges Ziel der Studie (auch nicht-messbare Kriterien)
- **Patientenrelevante Endpunkte:** Ergebnismaße, die für Patientinnen und Patienten von unmittelbarer Bedeutung sind, z.B. Lebensqualität, Mortalität
- **Surrogatparameter:** Ergebnismaße, die für Patientinnen und Patienten von untergeordneter Bedeutung sind, aber mit einem wichtigen Ergebnismaß zusammenhängen, z.B. Blutdruck

Modul 1

18

Verzerrungen (Bias)

- Ziel einer RCT: Verzerrungen reduzieren
- Unerwünschte Einflüsse, die einen Effekt vortäuschen oder auch verbergen können
- Bewertung mit Cochrane Risk of Bias Tool

IQWiG (2017)



Modul 1

19

Randomisierung

- Gefahr von systematischen Unterschieden zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (bspw. hinsichtlich des Alters, Geschlechts oder der Krankheitsschwere)
- Zufällige Zuteilung 
- Störgrößen, die Einfluss auf das Studienergebnis haben könnten, sollen gleich verteilt sein
- **Allocation Concealment:** Zuteilung sollte verdeckt erfolgen



Modul 1

22

Notwendigkeit der Verblindung

Das Wissen der Teilnehmenden und Studiendurchführenden darüber, wer welche Intervention erhält, kann

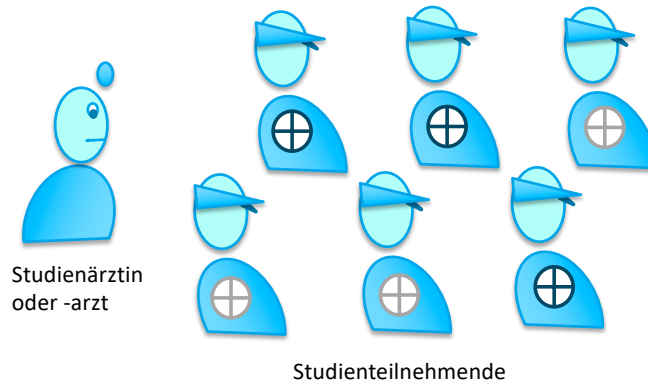
- die Befindlichkeit, das Verhalten und
- deren Einschätzung des Behandlungserfolgs beeinflussen.



Modul 1

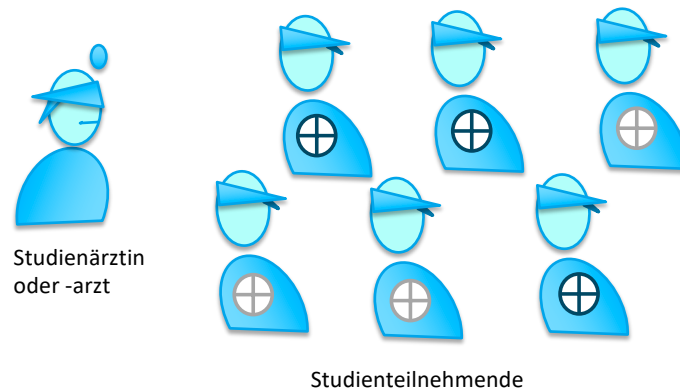
24

Einfache Verblindung



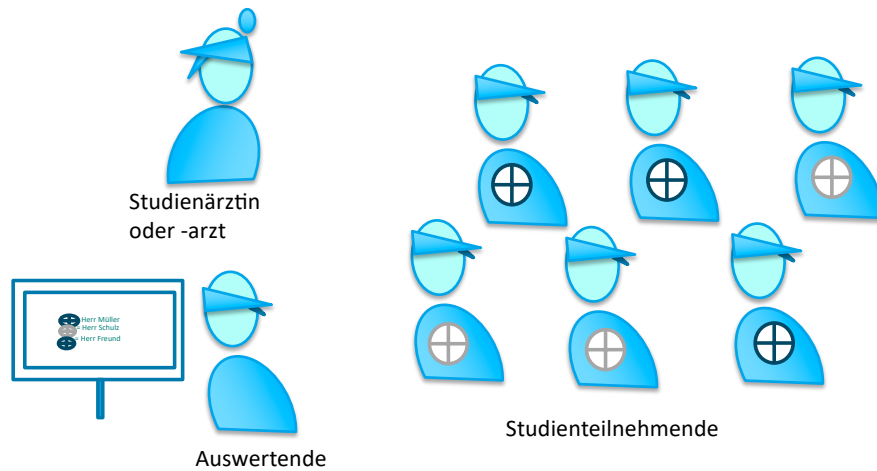
25

Doppelte Verblindung



26

Dreifache Verblindung



27

Auswertung der Studienergebnisse

- **Intention-to-treat-Analyse:** Auswertung in Gruppe, zu der Teilnehmende randomisiert wurden
- **Per-Protocol-Analyse:** Auswertung der Daten von Teilnehmenden, die Studie abgeschlossen haben (ohne Daten zu Abbruch oder Wechsel)
- **As-treated-Analyse:** Nur Auswertung von Daten nach tatsächlich erhaltener Intervention



Modul 1

29

Reporting Bias

- Fehlende Publikation negativer Ergebnisse
- Tauschen von Primär- und Sekundärendpunkten je nach statistischer Signifikanz
- Relevanz der Registrierung
 - <https://clinicaltrials.gov/>

Aufbau Publikation

- **Zusammenfassung** (Abstract)
- **Einleitung** und Ziel (Introduction + objective)
- **Methoden** (Methods: study design, recruitment, participants, randomisation, masking, outcomes, measures, procedures)
- **Ergebnisse** (Results)
- **Diskussion** und Limitierungen (Discussion + limitations)
- Ggf. Schlussfolgerung (Conclusion)

Arbeitsaufgabe Teil I

Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial

Robert M Anthenelli, Neal L Benowitz, Robert West, Lisa St Aubin, Thomas McRae, David Lawrence, John Ascher, Cristina Russ, Alok Krishen, A Eden Evins

- Bitte lesen Sie den Auszug aus dem RCT von Anthenelli et al. (2016).
- Beantworten Sie die Fragen 1-13 auf dem Arbeitsblatt.
- Zeit: 45 Minuten

Modul 1

33

Fragen

1. Was war die Fragestellung bzw. das Ziel der Studie (objective)?

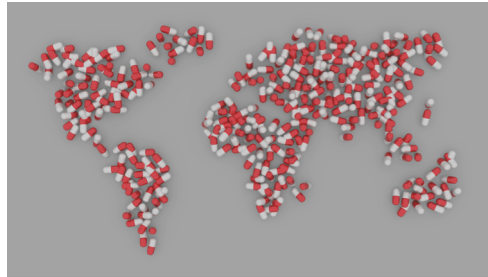


Modul 1

34

Fragen

2. Wo wurde die Studie durchgeführt?



Modul 1

35

Fragen

3. Was waren die Ein- und Ausschlusskriterien (inclusion & exclusion criteria)?



Modul 1

36

Fragen

4. Wie wurden die Teilnehmenden rekrutiert und den Untersuchungsgruppen zugeteilt?



Modul 1

37

Fragen

5. Waren die Untersuchungsgruppen zu Beginn der Studie ähnlich? Woran machen Sie das fest?

Modul 1

38

Baseline-Charakteristika (Table 1)

	Non-psychiatric cohort* (n=3984)			
	Varenicline (n=990)	Bupropion (n=989)	Nicotine patch (n=1006)	Placebo (n=999)
Demographic characteristics				
Sex				
Male	510 (52%)	503 (51%)	497 (49%)	489 (49%)
Female	480 (48%)	486 (49%)	509 (51%)	510 (51%)
Age (years)	45.8 (13.0)	46.0 (13.0)	46.1 (12.8)	45.9 (12.8)
Race				
White	819 (83%)	820 (83%)	837 (83%)	817 (82%)
Black	135 (14%)	116 (12%)	127 (13%)	126 (13%)
Asian	14 (1%)	16 (2%)	13 (1%)	19 (2%)
Other	22 (2%)	37 (4%)	29 (3%)	37 (4%)
Unspecified	0	0	0	0
Weight (kg)	80.0 (19.5)	80.4 (20.1)	81.6 (19.6)	80.6 (19.3)
Region				
USA	464 (47%)	466 (47%)	476 (47%)	469 (47%)
Western Europe and other countries†	322 (33%)	320 (32%)	322 (32%)	326 (33%)
Eastern Europe‡	111 (11%)	112 (11%)	112 (11%)	111 (11%)
Duration of smoking (years)	27.8 (12.8)	28.2 (13.0)	28.2 (12.8)	28.2 (12.6)
Cigarettes smoked per day in past month	20.8 (8.3)	20.6 (7.8)	20.8 (8.2)	20.5 (7.9)
Previous quit attempts	3.3 (13.8)	3.4 (10.3)	3.1 (4.2)	3.2 (7.4)
Participants with at least one previous quit attempt	809 (82%)	808 (82%)	832 (83%)	795 (80%)



Fehlen Angaben um eine Vergleichbarkeit der Gruppen beurteilen zu können?

Anthenelli et al. (2016)

Modul 1

39

Fragen

6. Waren die Teilnehmenden, das Personal und die Untersuchenden verblindet?



Modul 1

40

Triple-Dummy-Methode

Bupropion	Vareniclin	Nikotinpflaster	Placebo
Bupropion	Bupropion-Placebo	Bupropion-Placebo	Bupropion-Placebo
Vareniclin-Placebo	Vareniclin	Vareniclin-Placebo	Vareniclin-Placebo
Nikotinpflaster-Placebo	Nikotinpflaster-Placebo	Nikotinpflaster	Nikotinpflaster-Placebo

Anthenelli et al. (2016)

Modul 1

41

Fragen

7. Wurden die Untersuchungsgruppen – abgesehen von der Intervention – gleichbehandelt?

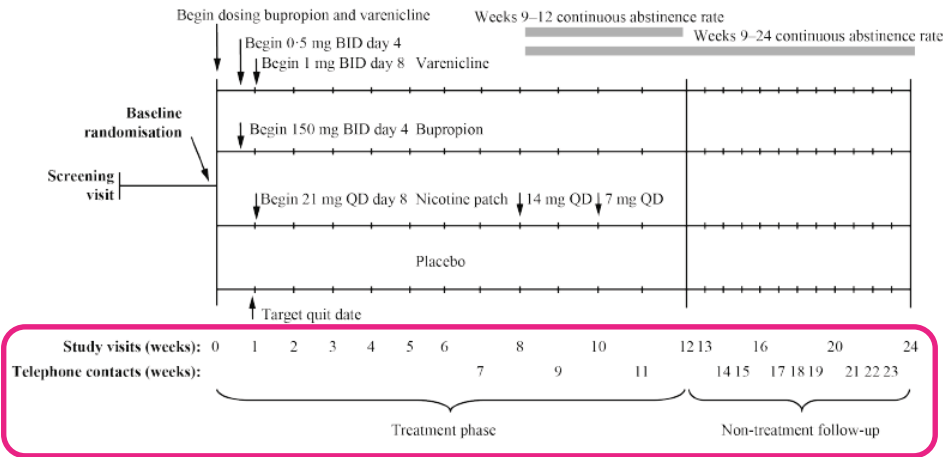


Modul 1

42

Follow-up & Betreuung

Figure 1A: Study design



BID=twice daily, QD=once daily.

Anthenelli et al. (2016)

Modul 1

43

Fragen

8. Was waren die Endpunkte (outcomes/endpoints) der Studie?

Modul 1

44

Kombinierte Endpunkte

- Der primäre Endpunkt war das Auftreten eines **kombinierten Endpunktes** bestehend aus moderaten bis schweren neuropsychiatrischen Nebenwirkungen.
 - Erreichen von signifikanten Unterschieden:
 - mit geringerer Beobachtungszeit
 - mit wenigen Teilnehmenden
 - bei geringen Ereignisraten

Vorsicht bei Verknüpfung von harten klinischen Endpunkten mit weichen Parametern

Anthenelli et al. (2016)

Modul 1

45

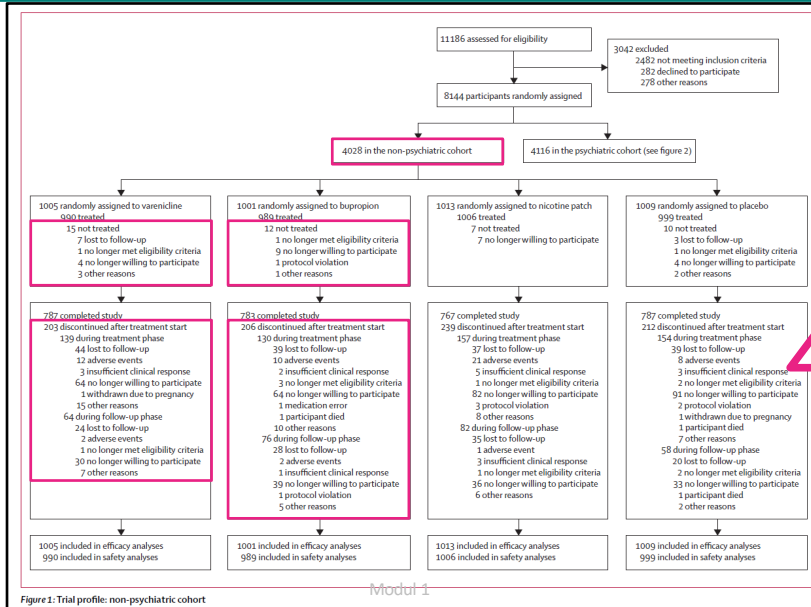
Fragen

9. Wie viele Teilnehmende haben die Studie nicht beendet (Drop-outs)?

Modul 1

46

Drop-outs

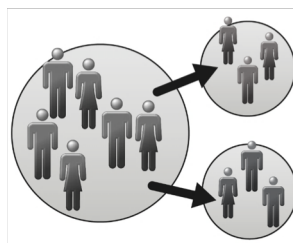


Anthenelli et al. (2016)

47

Fragen

10. Wurden alle Teilnehmenden in der per Randomisierung zugeteilten Gruppe bewertet ?



Modul 1

48

Fragen

11. Wie lang war die Beobachtungszeit (Follow-up)?

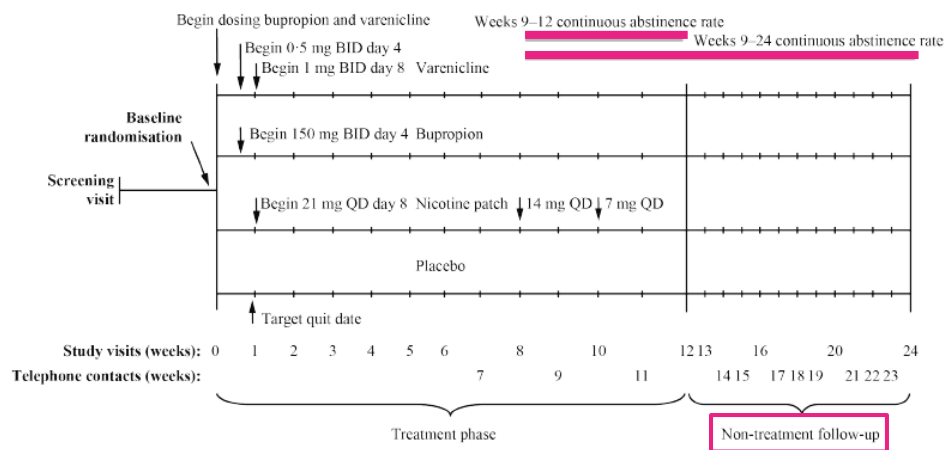


Modul 1

49

Follow-up

Figure 1A: Study design



BID=twice daily, QD=once daily.

Anthenelli et al. (2016)

Modul 1

50

Fragen

12. War die Größe der Stichprobe ausreichend gewählt, um einen Effekt nachweisen zu können?



Modul 1

51

Stichprobengröße

arznei-telegramm[®] 2016, Jg. 47

e a-t 5/2016b

(online veröffentlicht am 13. Mai 2016)

„Diese Interpretation lassen die Studienergebnisse unseres Erachtens nicht zu...

Die Studie ist zudem gemäß eigener Planung **unterpower**: Gerechnet wurde mit Ereignisraten des primären Endpunkts in der Placebogruppe von 3,5% bzw. 7% bei Teilnehmern ohne bzw. mit psychiatrischen Vorerkrankungen, die **tatsächlichen Placeboraten in diesen Gruppen liegen bei 2,4% bzw. 4,9%.**“

arznei-telegramm (2016)

Modul 1

52

Fragen

13. Wie ist das Ergebnis zum primären Endpunkt in der Gruppe ohne psychiatrische Vorerkrankungen (non-psychiatric cohort)?

Ergebnisse

	Non-psychiatric cohort* (n=3984)			
	Varenicline (n=990)	Bupropion (n=989)	Nicotine patch (n=1006)	Placebo (n=999)
Primary composite neuropsychiatric endpoint	13 (1.3%)	22 (2.2%)	25 (2.5%)	24 (2.4%)
Estimated primary composite neuropsychiatric adverse events (% [95% CI])	1.25% (0.60 to 1.90)	2.44% (1.52 to 3.36)	2.31% (1.37 to 3.25)	2.52% (1.58 to 3.46)
Difference in risk of composite primary endpoint (RD% [95% CI])				
Versus placebo	-1.28 (-2.40 to -0.15)	-0.08 (-1.37 to 1.21)	-0.21 (-1.54 to 1.12)	..
Versus nicotine patch	-1.07 (-2.21 to 0.08)	0.13 (-1.19 to 1.45)	..	..
Versus bupropion	-1.19 (-2.30 to -0.09)	..	..	..

Anthenelli et al. (2016)

Risk difference (RD)



- Risikodifferenz: Differenz der Inzidenz von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen in Prozent
- Unterschiede wurden als signifikant angesehen, wenn das zugehörige 95%ige **Konfidenzintervall** entweder komplett **über oder unter der 0** lag

Anthenelli et al. (2016)

Modul 1

55

Statistische Signifikanz



- **Merke:** Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen erkennt man meist an einem $p < 0,05$.
- Die Aussagekraft des p-Wertes wird mit der zusätzlichen Angabe des 95%-Konfidenzintervalls erhöht.

Modul 1

56

p-Wert

- Wahrscheinlichkeit, dass die gewonnenen Messwerte auf den Zufall zurückzuführen sind
- Statistisch signifikant, wenn $p < 0,05$ (5% Signifikanzniveau)
 - Beispiel: $p = 0,0001$
- Nicht statistisch signifikant, wenn $p > 0,05$ (5% Signifikanzniveau)
 - Beispiel: $p = 0,25$
- $p < 0,01$ prinzipiell auch möglich

Konfidenzintervall

- Ein Intervall, in dem mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (meist 95%) der gesuchte wahre Wert liegt.
- CI (untere Intervallgrenze; obere Intervallgrenze)
- Am Konfidenzintervall lässt sich Signifikanz ablesen.
- Länge (Genauigkeit) ist von 3 Faktoren abhängig:
 - von der **Stichprobengröße**
 - von der **gewünschten Sicherheit** der Aussage
 - von der **Streuung der Werte**

Cochrane Risk of Bias Tool

	Wasem 2013	von Elm 2013	Meerpohl 2013	Hupertz 2012	Gartlehner 2013	Buchberger 2012	
 Hohes Risiko							Generierung der Randomisierungssequenz (Selection-Bias)
							Verdeckte Gruppenzuteilung (Selection-Bias)
							Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal (Performance-Bias)
							Verblindung der Endpunkterhebung (Detection-Bias)
							Unvollständige Daten zu Endpunkten (Attrition-Bias)
							Selektives Berichten zu Endpunkten (Reporting-Bias)
							Andere Ursachen für Bias

Modul 1

59

Nutzen

- Wie viele Raucherinnen und Raucher profitieren nun von der Einnahme von Bupropion?

Modul 1

60

Vierfeldertafel

- Experimental Event Rate = $EER = \frac{a}{a+b}$

	Ereignis (event)		gesamt
	ja	nein	
Experimentalgruppe (Interventionsgruppe)	a	b	a+b
Kontrollgruppe	c	d	c+d
gesamt	a+c	b+d	a+b+c+d

Vierfeldertafel

- Control Event Rate = $CER = \frac{c}{c+d}$

	Ereignis (event)		gesamt
	ja	nein	
Experimentalgruppe (Interventionsgruppe)	a	b	a+b
Kontrollgruppe	c	d	c+d
gesamt	a+c	b+d	a+b+c+d

Vierfeldertafel

- Relatives Risiko $= RR = \frac{FER}{CER}$

	Ereignis (event)		gesamt
	ja	nein	
Experimentalgruppe (Interventionsgruppe)	a	b	a+b
Kontrollgruppe	c	d	c+d
gesamt	a+c	b+d	a+b+c+d

Relative Risk (RR, Risk Ratio)

- Effektmaß
- Bezeichnet das Verhältnis zwischen dem Risiko in der experimentellen Gruppe und dem Risiko in der Kontrollgruppe
- Multiplikativer Faktor, um den sich das Risiko in der Interventionsgruppe
 - erhöht, wenn $RR > 1$
 - verringert, wenn $RR < 1$
- $RR = 1 \rightarrow$ kein Unterschied zwischen den Gruppen

Vierfeldertafel

- Absolute Risiko Reduktion = $ARR = CER - EER$

	Ereignis (event)		gesamt
	ja	nein	
Experimentalgruppe (Interventionsgruppe)	a	b	a+b
Kontrollgruppe	c	d	c+d
gesamt	a+c	b+d	a+b+c+d

Modul 1

65

Vierfeldertafel

- Relative Risikoreduktion = $RRR = \frac{CER - EER}{CER}$

	Ereignis (event)		gesamt
	ja	nein	
Experimentalgruppe (Interventionsgruppe)	a	b	a+b
Kontrollgruppe	c	d	c+d
gesamt	a+c	b+d	a+b+c+d

Modul 1

66

Vierfeldertafel

$$\text{Number Needed to Treat} = NNT = \frac{1}{ARR}$$

- gibt an, wie viele Personen behandelt werden müssen, um **einen** zusätzlichen Behandlungserfolg zu erzielen bzw. **ein** zusätzliches negatives Ereignis zu vermeiden (im Vergleich zu Kontrolle)

$$\text{Number Needed to Harm} = NNH = \frac{1}{ARR}$$

- gibt an, wie viele Personen behandelt werden müssen, damit **ein** zusätzliches schädliches Ereignis eintritt (im Vergleich zu Kontrolle)

Arbeitsauftrag Teil II

- Bitte bearbeiten Sie den zweiten Teil des Arbeitsauftrages.
- Zeit: 30 Min.

Auswertung

	Ereignis (event)		gesamt
	ja	nein	
Experimentalgruppe (Interventionsgruppe)	a 261 188	b 740 813	a+b 1001 1001
Kontrollgruppe	c 138 106	d 871 903	c+d 1009 1009
gesamt	a+c 399 294	b+d 1611 1716	a+b+c+d 2010 2010

Modul 1

69

ARI vs. RRI

Absolute Risikoerhöhung (ARI)

Die Einnahme von **Bupropion** innerhalb von 9 bis 12 Wochen erhöhte die Wahrscheinlichkeit rauchfrei zu sein von **14 auf 26 von je 100 Personen**.

→ Erhöhung um **12 von je 100 Personen (12,4%)**

Relative Risikoerhöhung (RRI)

Die Einnahme von **Bupropion** innerhalb von 9 bis 12 Wochen erhöhte die Wahrscheinlichkeit rauchfrei zu sein um **90,6%** im Vergleich zur Einnahme eines **Placebos**.

14 = 100%

26 = 190%

→ ergibt eine Erhöhung um ca. 90%

Modul 1

70

Fragen

- Welche Schlussfolgerungen ziehen die Autoren?
- Welche Schlussfolgerungen ziehen Sie aus der Studie?

Sicherheit der Ergebnisse

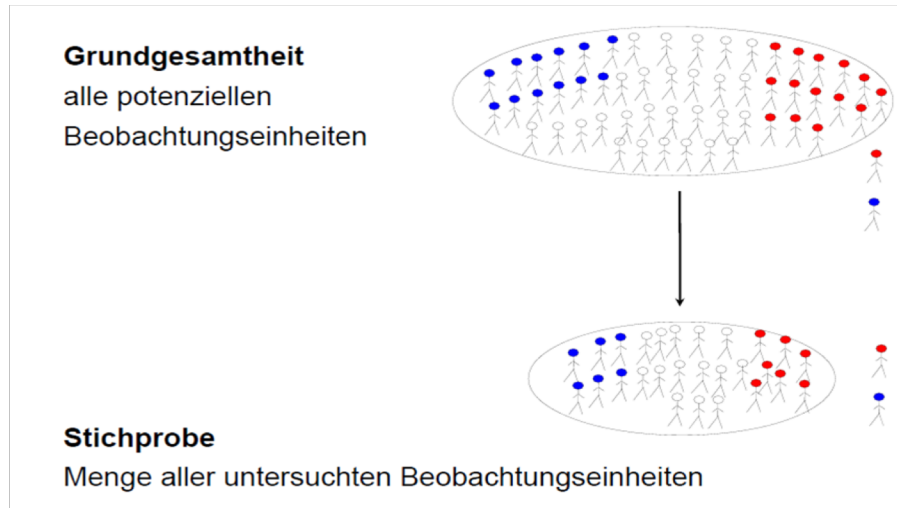
- **Merke: Statistische Signifikanz** ist eine notwendige Voraussetzung für die Beurteilung der **klinischen Relevanz**, sagt aber über diese selbst nichts aus.
- **Klinische Relevanz** eines Therapieeffektes wird vom **Endpunkt der Studie** und der **Größe des Unterschieds** zwischen den untersuchten Interventionen bestimmt
- Vereinfacht: Je geringer die Relevanz des Endpunkts ist, umso größer muss der gezeigte Unterschied sein.
- Keine absolute Antwort auf Frage der klinischen Relevanz

Referenzen

- Anthenelli, R.M., et al., *Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial*. Lancet, 2016. **387**(10037): p. 2507-20.
- Arzneitelegamm. Nebenwirkungen RAUCHERENTWÖHNUNGSMITTEL VARENICLIN (CHAMPIX) – ALLES GUT? a-t 5/2016
- Austvoll-Dahlgren, A., et al., *Measuring ability to assess claims about treatment effects: the development of the 'Claim Evaluation Tools'*. BMJ Open, 2017. **7**(5): p. e013184.
- Behrens, J. & Langer, G. (2010): Evidence-based Nursing and Caring. 3. Aufl. Verlag Hans Huber: Bern
- Kleist, P., [Combined endpoints]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes, 2010. 104(3): p. 239-42; discussion 243.
- Röhrig, B., et al., *Sample size calculation in clinical trials: part 13 of a series on evaluation of scientific publications*. Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(31-32): p. 552-6.

Back-up

Stichprobe



Modul 1

75

Fallzahlberechnung

- Fallzahl ist wesentlich für die statistische Aussagekraft einer Studie

Ziel:

- Stichprobenumfänge so zu wählen, dass ein **tatsächlich vorhandener Effekt mit einer hohen Wahrscheinlichkeit als statistisch signifikant erfasst** wird
- Genügend Sicherheit zu haben, dass ein solcher **Effekt** auch **tatsächlich nicht existiert**, wenn er in der **Studie nicht gefunden** werden kann
- Signifikanzniveau + Power + geschätzter Effekt = Fallzahl

Röhrig et al. (2010)

Modul 1

76

Odds Ratio (OR)

- Quotient aus zwei Odds (d.h. zwei „Chancen“, z.B. der Chance auf Heilung unter Therapie A vs. B)
- Eine Chance entspricht der Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines Ereignisses geteilt durch die Wahrscheinlichkeit für das Nichteintreten eines Ereignisses.

Odds	Patienten mit Ereignissen : Patienten ohne Ereignisse
Odds Ratio (OR)	Odds _{Interventionsgruppe} : Odds _{Kontrollgruppe}

Modul 1

77

Odds Ratio (OR)

- Odds Ratio = $\frac{a/b}{c/d} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$
- OR=1 → kein Unterschied zwischen den Gruppen

	Ereignis (event)		gesamt
	ja	nein	
Experimentalgruppe (Interventionsgruppe)	a	b	a+b
Kontrollgruppe	c	d	c+d
gesamt	a+c	b+d	a+b+c+d

Modul 1

78

Standardabweichung (SD)

- Standard deviation
- Streuungsmaß: Streubreite der Messwerte um den Mittelwert

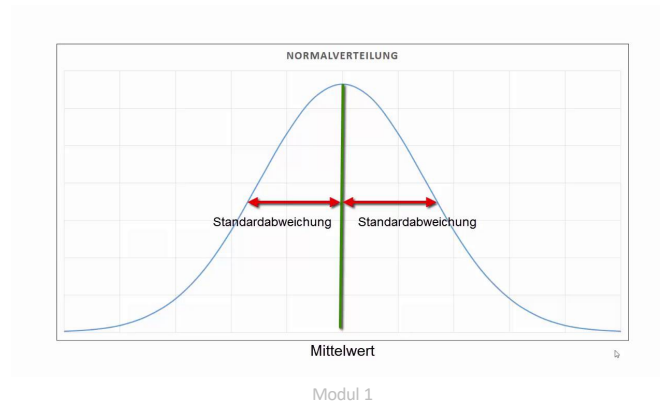


Tabelle 8.5.a: Das Instrument der Cochrane Collaboration zur Bewertung des Risikos für Bias

Domäne	Begründung der Beurteilung	Beurteilung durch die Review-Autoren
<i>Selection-Bias</i>		
Generierung der Randomisierungssequenz	Beschreiben Sie die Methode zur Generierung der Randomisierungssequenz so detailliert, dass eine Bewertung darüber erfolgen kann, ob vergleichbare Gruppen entstehen konnten.	<i>Selection-Bias</i> (verzerrte Zuteilung zu den Interventionen) durch inadäquate Generierung einer Randomisierungssequenz
Verdeckte Gruppenzuteilung	Beschreiben Sie die Methode zur Geheimhaltung der Allokation so detailliert, dass bestimmt werden kann, ob die Gruppenzuteilungen vor oder während der Aufnahme von Teilnehmern in die Studie vorhersehbar waren.	<i>Selection-Bias</i> (verzerrte Zuteilung zu den Interventionen) durch inadäquate Geheimhaltung der Allokation vor der Zuweisung
<i>Performance-Bias</i>		
Verblindung von Teilnehmern und Studienpersonal: Beurteilungen sollten für jeden wichtigen Endpunkt abgegeben werden (oder zusammengefasst für Gruppen von Endpunkten)	Beschreiben Sie alle Maßnahmen, die ergriffen wurden, um die Kenntnisnahme von Teilnehmern und Studienpersonal über die Intervention, die ein Teilnehmer erhielt, zu verblinden. Stellen Sie sämtliche Informationen darüber zur Verfügung, ob die geplante Verblindung effektiv war.	<i>Performance-Bias</i> durch Kenntnisnahme der Zuteilung zu den Interventionen durch Teilnehmer und Studienpersonal im Verlauf der Studie
<i>Detection-Bias</i>		
Verblindung der Endpunkterhebung: Beurteilungen sollten für jeden wichtigen Endpunkt abgegeben werden (oder zusammengefasst für Gruppen von Endpunkten)	Beschreiben Sie alle Maßnahmen, die ergriffen wurden, um die Kenntnisnahme von Endpunkterhebern über die Intervention, die ein Teilnehmer erhielt, zu verblinden. Stellen Sie sämtliche Informationen darüber zur Verfügung, ob die geplante Verblindung effektiv war.	<i>Detection-Bias</i> durch Kenntnisnahme der Zuteilung zu den Interventionen durch Endpunkterheber
<i>Attrition-Bias</i>		
Unvollständige Daten zu Endpunkten: Beurteilungen sollten für jeden wichtigen Endpunkt abgegeben werden (oder zusammengefasst für Gruppen von Endpunkten)	Beschreiben Sie die Vollständigkeit von Daten zu Endpunkten für jeden wesentlichen Endpunkt inklusive von Abbrüchen und Ausschlüssen aus der Analyse. Geben Sie an, ob Abbrüche und Ausschlüsse berichtet wurden, und geben Sie die Anzahl pro	<i>Attrition-Bias</i> durch das Ausmaß, die Art oder den Umgang mit unvollständigen Daten zu Endpunkten

	Interventionsgruppe an (im Vergleich zu allen randomisierten Teilnehmern) sowie die Ursachen für Abbrüche/Ausschlüsse wenn genannt und jeden (Wieder-)Einschluss in Analysen, die von den Review-Autoren durchgeführt wurden.	
<i>Reporting-Bias</i>		
Selektives Berichten zu Endpunkten	Geben Sie an, wie Review-Autoren die Möglichkeit für ein selektives Berichten untersucht haben und was das Ergebnis war.	<i>Reporting-Bias</i> durch selektives Berichten zu Endpunkten
Andere Arten von Bias		
Andere Ursachen für Bias	Äußern Sie alle wesentlichen Bedenken hinsichtlich Bias, der nicht durch die Domänen des Instrumentes erfasst wurde. Sollten einzelne Fragen/Einträge im Review-Protokoll vorab festgelegt worden sein, sollte auf jede Frage/für jeden Eintrag eine Antwort erfolgen.	Bias in Folge von Problemen, die noch nicht an anderer Stelle in der Tabelle erfasst sind

Arbeitsauftrag Teil I

Bitte lesen Sie die Studie von Anthenelli et al. (2016) und beantworten Sie die untenstehenden Fragen. Die Lese- und Bearbeitungszeit beträgt 45 Minuten.

Beschreiben Sie bitte folgende Punkte:

1. Was war die Fragestellung bzw. das Ziel der Studie (objective)?

2. Wo wurde die Studie durchgeführt?

3. Was waren die Ein- und Ausschlusskriterien (inclusion & exclusion criteria) der Studie?

4. Wie wurden die Teilnehmenden rekrutiert und den Untersuchungsgruppen zugeteilt?

5. Waren die Untersuchungsgruppen zu Beginn der Studie ähnlich? Woran machen Sie das fest?

6. Waren die Teilnehmenden, das Personal und die Untersuchenden verblindet?

7. Wurden die Untersuchungsgruppen – abgesehen von der Intervention – gleichbehandelt?

8. Was waren die Endpunkte (outcomes/endpoints) der Studie?

9. Wie viele Teilnehmende haben die Studie nicht beendet (Drop-outs)?

10. Wurden alle Teilnehmenden in der per Randomisierung zugeteilten Gruppe bewertet?

11. Wie lang war die Beobachtungszeit (Follow-up)?

12. War die Größe der Stichprobe ausreichend gewählt, um einen Effekt nachweisen zu können?

13. Wie ist das Ergebnis zum primären Endpunkt in der Gruppe ohne psychiatrische Vorerkrankungen (non-psychiatric cohort)?

Arbeitsauftrag Teil II

Berechnen Sie bitte mittels Vier-Felder-Tafel

1. Fallrate in der Placebogruppe (CER = Control Event Rate)
2. Fallrate in der Interventionsgruppe (EER = Experimental Event Rate)
3. Relatives Risiko (RR = Risk Ratio = Relative Risk)
4. Relative Risikoreduktion/-erhöhung (RRR/RRI = Relative Risk Reduction/Increase)
5. Absolute Risikoreduktion (ARR/ARI = Absolute Risk Reduction/Increase)
6. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die behandelt werden müssen, um ein Endpunktereignis zu erhöhen (NNT = Number Needed to Treat)

für die folgenden Endpunkte:

- "continuous abstinence weeks 9-12" bei der Einnahme von Bupropion im Vergleich zum Placebo
- "continuous abstinence weeks 9-24" bei der Einnahme von Bupropion im Vergleich zum Placebo

- a) Entnehmen Sie die Zahlen zur Berechnung aus Table 7A des Appendix der Studie.
- b) Tragen Sie im Anschluss bitte Ihre Ergebnisse in den laienverständlichen Lückentext ein.

Hinweis: Die Bearbeitungszeit beträgt 30 Minuten.

Vier-Felder-Tafel

	Ereignis (event)		gesamt
	ja	nein	
Experimentalgruppe (Interventions- gruppe)	a	b	a+b
Kontrollgruppe	c	d	c+d
gesamt	a+c	b+d	a+b+c+d

a)

“continuous abstinence weeks 9-12“ bei der Einnahme von Bupropion im Vergleich zum Placebo:

EER	= Experimental Event Rate	= $a/(a+b)$	=
CER	= Control Event Rate	= $c/(c+d)$	=
RR	= Risk Ratio = Relative Risk	= EER/CER	=
RRR/RRi	= Relative Risk Reduction/Increase	= $(CER-EER)/CER$	=
ARR/ARI	= Absolute Risk Reduction/Increase	= $CER-EER$	=
NNT/NNH	= Number Needed to Treat/Harm	= $1/ARR$	=

“continuous abstinence weeks 9-24“ bei der Einnahme von Bupropion im Vergleich zum Placebo:

EER	= Experimental Event Rate	= $a/(a+b)$	=
CER	= Control Event Rate	= $c/(c+d)$	=
RR	= Risk Ratio = Relative Risk	= EER/CER	=
RRR/RRi	= Relative Risk Reduction/Increase	= $(CER-EER)/CER$	=
ARR/ARI	= Absolute Risk Reduction/Increase	= $CER-EER$	=
NNT/NNH	= Number Needed to Treat/Harm	= $1/ARR$	=

➔ Tipp Wenn Sie die Ergebnisse in Prozentzahlen angeben möchten, müssen Sie diese mit 100 multiplizieren.

b)

Laienverständlicher Lückentext: Ergebnisse nach 9-12 Wochen

EER: ____ von je 100 Personen waren nach Einnahme von **Bupropion** nach 9 bis 12 Wochen rauchfrei.

CER: ____ von je 100 Personen waren nach Einnahme eines **Placebos** nach 9 bis 12 Wochen rauchfrei.

RRI: Die Einnahme von **Bupropion** erhöhte die Wahrscheinlichkeit nach 9 bis 12 Wochen rauchfrei zu sein um ____ % im Vergleich zur Einnahme eines **Placebos**.

ARI: Die Einnahme von **Bupropion** erhöhte die Wahrscheinlichkeit nach 9 bis 12 Wochen rauchfrei zu sein um ____ Prozentpunkte im Vergleich zur Einnahme eines **Placebos**. Das heißt, bei Einnahme von Bupropion waren nach 9 bis 12 Wochen ____ von je 100 Personen mehr rauchfrei als bei Einnahme eines Placebos.

____ von 100 je Personen hatten durch die Einnahme von Bupropion keinen Nutzen.

Laienverständlicher Lückentext: Ergebnisse nach 9-24 Wochen

EER: ____ von je 100 Personen waren nach Einnahme von **Bupropion** nach 9 bis 24 Wochen rauchfrei.

CER: ____ von je 100 Personen waren nach Einnahme eines **Placebos** nach 9 bis 24 Wochen rauchfrei.

RRI: Die Einnahme von **Bupropion** erhöhte die Wahrscheinlichkeit nach 9 bis 24 Wochen rauchfrei zu sein um ____ % im Vergleich zur Einnahme eines **Placebos**.

ARI: Die Einnahme von **Bupropion** erhöhte die Wahrscheinlichkeit nach 9 bis 24 Wochen rauchfrei zu sein um ____ Prozentpunkte im Vergleich zur Einnahme eines **Placebos**. Das heißt, bei Einnahme von Bupropion waren nach 9 bis 24 Wochen ____ von je 100 Personen mehr rauchfrei als bei Einnahme eines Placebos.

____ von 100 je Personen hatten durch die Einnahme von Bupropion keinen Nutzen.

3. Schlussfolgerung

1. Welche Schlussfolgerungen ziehen die Autorinnen und Autoren (Conclusions)?

2. Welche Schlussfolgerung ziehen Sie aus der Studie?

Neuropsychiatrische Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vareniclin, Bupropion und Nikotinpflaster für Raucher mit und ohne psychiatrische Störungen (EAGLES): Eine randomisierte placebo-kontrollierte Doppelblindsstudie

Robert M Anthenelli, Neal L Benowitz, Robert West, Lisa St Aubin, Thomas McRae, David Lawrence, John Ascher, Cristina Russ, Alok Krishen, A Eden Evins

Lancet 2016; 387: 2507–20

Veröffentlicht Online April 22, 2016
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30272-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30272-0)

Siehe Bemerkung auf Seite 2481 **University of California, San Diego, CA, SA** (Prof R M Anthenelli MD); **University of California, San Francisco, CA, USA** (Prof N L Benowitz MD); **University College, London, UK** (Prof R West PhD); **Pfizer, New York, NY, USA** (L St Aubin DVM, T McRae MD, D Lawrence PhD, C Russ MD); **GSK, Research Triangle Park, NC, USA** (J Ascher MD); **PAREXEL International on behalf of GSK, Research Triangle Park, NC, USA** (A Krishen MS); and **Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA** (Prof A E Evins MD)

Korrespondenz an: Prof Robert M Anthenelli, Department of Psychiatry, University of California, San Diego, Health Sciences, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0603, USA ranthenelli@ucsd.edu

Einführung

Es gibt Forschungslücken in der Literatur zum Thema psychiatrische Nebenwirkungen bei der Raucherentwöhnung mit Bupropion und Vareniclin. Wir beschreiben hier die Ergebnisse der bisher größten Studie der Pharmakotherapie zur Raucherentwöhnung mit dem Ziel, die relative Unbedenklichkeit (safety) und Wirksamkeit dieser Medikamente bei Rauchern mit und ohne psychiatrische Störungen zu vergleichen. Die Studie wurde von der FDA angefordert und in Absprache mit ihr konzipiert. Sie ist auch eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung in der Europäischen Union.

Methoden

Studiendesign und Teilnehmende

Die globale Studie zur Bewertung von Nebenwirkungen bei der Raucherentwöhnung (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study (EAGLES)) war eine internationale, multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie mit Placebo- und Aktiv-Kontrolle, die in 140 Zentren in 16 Ländern auf 5 Kontinenten durchgeführt wurde (Anhang). Settings waren klinische Studienzentren, akademische Zentren und Polikliniken, die Patientinnen und Patienten mit und ohne psychiatrische Störungen behandelten.

Die eingeschlossenen Teilnehmenden waren Raucher zwischen 18 und 75 Jahren, mit und ohne vordefinierte psychiatrische Diagnosen gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Vierte Ausgabe, Text Revision (DSM-IV-TR).¹⁸ Durchschnittlich hatten die Teilnehmenden 10 oder mehr Zigaretten täglich während des letzten Jahres geraucht, hatten eine Kohlenmonoxidkonzentration von mehr als 10 Teilen pro Million (ppm) beim Screening exhalierend und waren motiviert mit dem Rauchen aufzuhören, wie die vor der Rekrutierung für die Studie unterschriebene Einwilligungserklärung belegt, in der festgelegt

wird, dass ein Zieldatum für das Aufhören vorgegeben wird. Potentielle Teilnehmende wurden in den Kliniken der Studienmitarbeiterinnen und -mitarbeiter rekrutiert, aber auch durch Werbung in Tageszeitungen, Radio und Fernsehen, sowie durch Flyer und Poster. Teilnehmende der nicht-psychiatrischen Kohorte hatten keine bestätigte Vorgeschichte von Störungen der DSM-IV-TR Axis I oder II. Die vollständigen Einschluss- und Ausschlusskriterien sind im Anhang beschrieben.

Die Formulare für die schriftliche Einwilligung und die Studienabläufe wurden von den institutionellen Prüfungsausschüssen oder Ethikkommissionen der teilnehmenden Institute genehmigt. Die Studie hielt sich an die Declaration of Helsinki²¹ und die International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice Guidelines.²² Ein unabhängiger Datenüberwachungsausschuss überprüfte die Unbedenklichkeitsdaten zu den vorgegebenen Zeitpunkten, um die Sicherheit der Teilnehmenden und die Angemessenheit der Stichprobengröße zu gewährleisten. Alle Teilnehmenden gaben schriftlich ihre Einwilligung und erhielten eine finanzielle Entschädigung für ihre Zeit und Fahrkosten gemäß den festgelegten Normen des jeweiligen Studienzentrums.

Randomisierung und Verblindung

Eingeteilt wurden die geeigneten Teilnehmenden in eine nicht-psychiatrische Kohorte und in vier Subkohorten der psychiatrischen Kohorte je nach psychiatrischer Primärdiagnose und je nach Standortgebiet der vier vorgeschriebenen geographischen Gruppen (Tabelle 1). Innerhalb dieser Einteilung wurden die Teilnehmenden dann randomisiert, um maximale Zieldosierungen von Vareniclin 1 mg zweimal täglich, Bupropion Retard 150 mg zweimal täglich, Transdermal-Nikotinpflaster 21 mg/Tag abnehmend, oder Placebo (Verhältnis 1:1:1:1) zu bekommen. Dies wurde im Triple-Dummy-Design mit

einer Behandlungsphase von 12 Wochen, gefolgt von 12 Wochen ohne Behandlung (Anhang) durchgeführt. Die Teilnehmenden wurden gebeten, an bis zu 15 persönlichen Besuchen und 11 Telefonaten während der 24 Wochen der Studie zu teilzunehmen. Das Triple-Dummy-Design erforderte, dass die Teilnehmenden die Studienmedikamente als maskierte Tabletten einnahmen, die in separaten Flaschen mit Vareniclin und Bupropion gegeben wurden, jeweils mit passendem Placebo zusammen mit dem täglichen Anbringen von Pflastern (entweder aktiv oder Placebo). Alle Teilnehmenden bekamen entweder eine aktive Behandlung oder ein Placebo für jede der drei Medikationen und wurden angewiesen, alle drei Behandlungen jeden Tag während der aktiven Behandlungsphase anzuwenden. Die Gesamtrekrutierung sollte für beide Kohorten gleich sein (n=4000; 1000 pro Behandlungsgruppe). Die Behandlungsgruppen wurden gleichmäßig auf die fünf Diagnosegruppen (nicht-psychiatrische Kohorte, psychiatrische Kohorte für Stimmung, psychiatrische Kohorte für Angst, psychiatrische Kohorte für Psychose, und psychiatrische Kohorte für Persönlichkeitsstörungen) für jede der vier Regionen verteilt. Ein Randomisierungsadministrator, der unabhängig vom Team der klinischen Studie war, bereitete den computergenerierten Randomisierungsplan vor, mit dem die Teilnehmenden pro Behandlung zugeordnet wurden, wobei für jede der 20 Diagnosen eine Blockgröße von 8 (Verhältnis 1:1:1:1) je nach Region verwendet wurde. Die Studienmitarbeiterinnen und -mitarbeiter erhielten die Teilnehmeridentifikationsnummern über ein webbasiertes oder telefonisches Call-in Drug Management System. Die Codes der Studienprodukte erlaubten es nicht, die randomisierte Behandlung oder die Blockgröße zu entschlüsseln. Somit wurden Teilnehmende, Untersuchende und Forschungspersonal für die Behandlungszuteilung verblindet.

Prozedere

Die Teilnehmenden setzten ein Zieldatum für den Beginn des Rauchverzichts, das 1 Woche nach Randomisierung lag und dabei mit dem Titrationsschluss für Vareniclin und Bupropion und mit dem Beginn der Behandlung mit dem Nikotinpflaster übereinstimmte. Bei jedem Klinikbesuch wurde eine Beratung zur Raucherentwöhnung von höchstens 10 Minuten durchgeführt, die auf den Richtlinien der Agency for Healthcare Research and Quality basierte⁴. Die Teilnehmenden wurden ermutigt alle Studienbesuche zu machen, auch wenn die Behandlung abgesetzt wurde.

Bei jedem Studienbesuch wurde die Anzahl der Pillen und Pflaster erfasst und dokumentiert, um die Medikamentencompliance zu messen. Compliance wurde definiert als das Vorhandensein einer (teilweisen oder vollständigen) täglichen Dosis eines der Studienmedikamente, für 80% der geplanten Behandlungsdauer (d.h. für mindestens 68 Tage). Unter Verwendung dieser Messgröße betrug die gesamte Behandlungscompliance bei den vier Behandlungsformen etwa 80%.

Der Genuss von Tabak und Nikotin wurde mittels eines strukturierten Fragebogens bei allen Klinikbesuchen und telefonischen Kontakten erhoben. Bei den Klinikbesuchen wurde auch die ausgeatmete Kohlenmonoxidkonzentration gemessen. Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde durch offene Fragestellungen, direkte Beobachtungen und ein semi-strukturiertes Interview zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen (NAEI) bei jedem Studienbesuch durch ausgebildete Interviewende erfasst. So wurden wissenswerte neuropsychiatrische Nebenwirkungen vollständig ermittelt (Anhang). Die NAEI besteht aus 25 Fragen, die nach psychiatrischen Symptomen während einer klinischen Studie suchen;¹⁰ positive Antworten wurden als mögliche neuropsychiatrische Nebenwirkun-

gen betrachtet, die dann durch den ausgebildeten Interviewenden weiter bewertet wurden, indem nach der Häufigkeit, Dauer und Schwere jedes Symptoms gefragt wurde. Allgemeine oder psychiatrische Nebenwirkungen, die den Anforderungen der FDA für schwere Nebenwirkungen (severe adverse events (SAE)) erfüllten – z.B. Todesfall, Hospitalisierung, erhebliche Behinderung oder lebensbedrohliche Ereignisse – wurden entsprechend klassifiziert. Zusätzlich wurden die Interviewenden angewiesen zu prüfen, ob positive Reaktionen auf das C-SSRS²⁰ und etwaige Proxy-Berichte, z.B. von Familienangehörigen oder Ärzten der Teilnehmenden, neuropsychiatrische Nebenwirkungen waren.

Der Fagerström Test for Cigarette Dependence (FTCD)²⁶ wurde angewendet, um die Abhängigkeit von Zigaretten zu Baseline (T₀) zu bewerten.

Outcomes (Endpunkte)

Der Primärendpunkt war ein kombinierter Endpunkt, der auf Post-Marketing-Meldungen beruhte, die über neuropsychiatrische Nebenwirkungen bei Rauchern, die Vareniclin und Bupropion einnahmen, berichteten. Es bestand aus 16 Kategorien von neuropsychiatrischen Symptomen, die 261 bevorzugte Begriffe aus dem Medizinischen Wörterbuch für Regulatorische Aktivitäten Version 18.0 (MedDRA, v. 18.0) enthielten. Der Primärendpunkt fasste alle neuropsychiatrischen Nebenwirkungen dieser 16 Kategorien zusammen, ob freiwillig berichtet, beobachtet oder erfragt (auch neue Ereignisse oder an Schwere zugenommenen Symptome) unabhängig von der Einschätzung des Studienarztes, ob die Symptome in einen kausalen Zusammenhang mit den Medikationen der Studie standen. Der Primärendpunkt wurde erreicht, wenn Teilnehmende von mindestens einem Ereignis berichteten, das mit einem der 261 bevorzugten Begriffen nach

MedDRA in den 16 Symptomkategorien übereinstimmte, das während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach deren Beendigung passierte und dass die vorgegebenen Kriterien des Schweregrads erfüllte. Nebenwirkungen wurden von den ausgebildeten Interviewenden als leicht (keine Beeinträchtigung des gewohnten Tagesablaufs des Teilnehmenden), mäßig (einige Beeinträchtigungen der Funktionsfähigkeit) oder schwer (erhebliche Beeinträchtigung) eingestuft. Die vordefinierten Kriterien des Schweregrads für den Primärendpunkt der neuropsychiatrischen Nebenwirkungen der vier Kategorien erforderte, dass die Nebenwirkungen für die vier Schweregrade, häufiger als normal berichtet werden (Angst/Sorge, Depression, sich nicht normal fühlen oder Feindseligkeit) und dann als schwer bewertet werden sollen. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen in den restlichen 12 Kategorien (Ruhelosigkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Mordgedanken, Manie, Panik, Paranoia, Psychose, Suizidgedanken oder -verhalten oder vollzogener Suizid) erfüllten die Kriterien des Schweregrads, wenn sie entweder mit mäßig oder schwer bewertet wurden. Ein vereinfachtes Diagramm des Primärendpunktes für den kombinierte Unbedenklichkeitsendpunkt ist im Anhang dargestellt.

Sekundäre Endpunkte für Unbedenklichkeit beinhalteten die Subgruppen aller neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, die als schwer bewertet wurden und das Auftreten jeder der einzelnen Komponenten. Weitere Unbedenklichkeitsbewertungen inkludierten psychiatrische Bewertungsskalen (siehe unten), alle Nebenwirkungen, Lebenszeichen und ausgewählte Laborwerte. Über kardiovaskuläre Unbedenklichkeitsdaten wird separat berichtet, wenn die 28-wöchige Phase ohne Behandlung abgeschlossen ist.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt zur Raucherentwöhnung war die kontinuierliche Abstinenz für die Wochen 9-12. Teilnehmende wurden als abstinent betrachtet, wenn sie selbst über die Tabakabstinenz während des gesamten Zeitraums in Verbindung mit einer ausgeatmeten Kohlenmonoxidkonzentration von weniger als 10 ppm berichteten. Fehlende Selbstberichte vor Woche 12 wurden über eine Rückwärtsübertragungsmethode vervollständigt (fehlende Berichte in Woche 12 zählten als Raucher). Fehlende Kohlenmonoxidmessungen wurden als weniger als 10m ppm unterstellt, aber bei einer durchgeführten Sensibilitätsanalyse wurden die fehlenden Werte als zu einem Raucher gehörend unterstellt. Gemäß empfohlener Praxis²⁷ wurden Teilnehmende, die beim Follow-up nicht mehr dabei waren, als Raucher betrachtet. Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als eine kontinuierliche Abstinenz in den Wochen 9-24, die durch die Kohlenmonoxidmessungen bestätigt wurde. Die 7-Tage-Punktprävalenz der Abstinenz bei allen Besuchen oder Kontakten war ebenfalls ein Endpunkt.

Statistische Analyse

Die Stichprobe für diese Studie erforderte, dass die Größe der Zunahme in der Häufigkeit der neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, im Vergleich zur Placebogruppe, mit einer vorab festgelegten Genauigkeit zu schätzen ist. Basierend auf gepoolten Daten aus früheren randomisierten Studien²⁸, wurden die Ereignisraten in der Placebogruppe für neuropsychiatrische Nebenwirkungen in der nicht-psychiatrischen Kohorte mit 3,5% bzw. mit 7,0% für die psychiatrische Kohorte festgelegt. Eine Stichprobengröße von 2.000 pro Behandlungsgruppe wurde als ausreichend festgelegt, um eine Erhöhung der Rate der neuropsychiatrischen Nebenwirkungen um 75% zu schätzen. Die Stichprobengröße ist auch ausreichend, um eine zweifache Erhöhung der Odds der Abstinenzrate in der Placebogruppe zu erkennen.

Punkt- und Intervallschätzungen für die Risikodifferenzen (RDs; d.h. Differenzen der Inzidenz von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen in Prozent) wurden unter Verwendung einer generalisierten linearen Regression mit Bedingungen erlangt, die Behandlung, Kohorte (nicht-psychiatrische Kohorte und psychiatrische Kohorte), Region (reduziert auf zwei Regionen: USA und Nicht-USA) und Interaktionen einbezogen. Differenzen wurden als signifikant betrachtet, wenn ihre zugehörigen 95% CIs vollständig unter oder über Null waren. Die logistische Regressionsanalyse wurde für die Analyse von Abstinenzendpunkten verwendet. Die Schätzungen von Odds Ratios (ORs) und entsprechenden 95% CIs wurden durch lineare Vergleiche erhalten.

Alle Teilnehmenden, die in der Studie randomisiert wurden, wurden in die Wirksamkeitsanalysen einbezogen und die Teilnehmenden, die mit Medikamenten in der Studie behandelt wurden, wurden in Unbedenklichkeitsanalysen einbezogen. Die Vergleiche Vareniclin und Bupropion vs. Placebo wurden als primär angesehen; alle anderen Behandlungsvergleiche galten als sekundär. Die Studie ist unter ClinicalTrials.gov (Nr. NCT01456936) registriert und ist jetzt abgeschlossen.

Rolle der Finanzierungsquelle

Die Studie ist eine Post-Marketing-Anforderung für Pfizer und GlaxoSmithKline in den USA. Die Studie wurde daher von Arbeitnehmern des Sponsors (mit Input von AK, LSA, DL und CR) und akademischen Autoren (RMA, auch mit Input von NLB, AEE und RW) entworfen. Der führende (verantwortliche) akademische Autor hat den ersten Entwurf des Manuskripts vorbereitet. Alle Autoren waren bei der Akquirierung, Analyse oder Interpretation der Daten involviert und haben das Manuskript inhaltlich kritisch überarbeitet. Der führende akademische Autor hatte Zugang zu allen Studiendaten und hatte auch die endgültige Verantwortung

für die Entscheidung, das Manuskript zur Veröffentlichung einzureichen. Alle Autoren tragen Verantwortung für die Vollständigkeit und Integrität der Daten sowie für die Treue der Studie zu dem Protokoll und statistischen Analysenplan.

Ergebnisse

Zwischen 30. November 2011 und 13. Januar 2015 wurden 11.186 Raucher gescreent; davon wurden 8144 (73%) zu einer nicht-psychiatrischen Kohorte (n=4028) bzw. einer psychiatrischen Kohorte (n=4116; Abb. 1 und 2) randomisiert. Von den behandelten Teilnehmenden der nicht-psychiatrischen Kohorte (n=3984) haben 3145 (79%) die Behandlung abgeschlossen und 3124 (78%) der Teilnehmenden haben die Studie abgeschlossen (Abb. 1 und 2). Die Gründe für Abbrüche (Drop-outs) waren ähnlich für alle Kohorten und Gruppen.

In Tabelle 1 sind die Eigenschaften (demografische, rauchen, psychiatrische) aller behandelten Teilnehmenden zu Baseline zu finden. Die Population betrug insgesamt 3549 (44%) Männer mit einem Durchschnittsalter von 46,5 Jahren. 6584 der Teilnehmenden gehörten der weißen Ethnizität an. Die meisten Teilnehmenden kamen aus den USA (4207 [52%]). Die Teilnehmenden rauchten durchschnittlich 21 Zigaretten täglich mit einem mittleren FTCD Score von 5,8 und 6647 (82%) der Teilnehmenden hatten mindestens einmal versucht das Rauchen aufzugeben. Die behandelten Gruppen hatten zu Baseline ähnliche Eigenschaften in den Kohorten, allerdings waren die Raucher in der psychiatrischen Kohorte eher weiblich, wohnhaft in den USA und hatten höhere FTCD Punktwerte (Tabelle 1).

Die Gesamtinzidenz des neuropsychiatrischen Endpunktes der Nebenwirkungen war bei den vier Behandlungsgruppen ähnlich: Vareniclin 4,0% (80 von 2016 Teilnehmenden), Bupropion

4,5% (90 von 2006 Teilnehmenden), Nikotin-pflaster 3,9% (78 von 2022 Teilnehmenden), und Placebo 3,7% (74 von 2014 Teilnehmenden). Es gab mehr neuropsychiatrische Nebenwirkungen in der psychiatrischen Kohorte (5,8%, 238 von 4074 Teilnehmenden) als in der nicht-psychiatrischen Kohorte (2,1%, 84 von 3984 Teilnehmenden; $p < 0,0001$ für den Kohorteneffekt; Tabelle 2). Bei der nicht-psychiatrischen Kohorte war das Risiko für den kombinierten Unbedenklichkeits-Endpunkt geringer für Teilnehmende, die Vareniclin bekamen als für diejenigen, die ein Placebo bekamen (RD -1,28, 95% CI -2,40 bis -0,15), obwohl es keinen signifikanten Unterschied der neuropsychiatrischen Nebenwirkungen bei den Teilnehmenden mit Bupropion vs. Placebo gab (RD -0,08, -1,37 bis 1,21). Differenzen zwischen Vareniclin und Nikotinpflaster und zwischen Bupropion und Nikotinpflaster waren ebenfalls in der nicht-psychiatrischen Kohorte nicht signifikant.

Insgesamt gesehen wurden die Behandlungen gut toleriert. Kurz gesagt waren kohortenübergreifend die häufigsten Nebenwirkungen pro Behandlungsgruppe Übelkeit (Vareniclin, 25% [511 von 2016 Teilnehmenden]), Schlaflosigkeit (Bupropion, 12% [245 von 2006 Teilnehmenden]), anormale Träume (Nikotinpflaster, 12% [251 von 2022 Teilnehmenden]), und Kopfschmerzen (Placebo, 10% [199 von 2014 Teilnehmenden]). Die kontinuierlichen Abstinenzraten der Wochen 9-12 und 9-24 je nach Behandlung und die ORs für alle paarweisen Vergleiche sind in Abb. 3 sowohl für die kombinierte Stichprobe als auch für die beiden Kohorten angegeben. Vareniclin zeigte eine überlegene Wirksamkeit gegenüber dem Placebo und gegenüber dem Nikotinpflaster sowie Bupropion bei der Beendigung der Behandlung (Wochen 9-12) und beim Follow-up (Wochen 9-24). Bupropion war ähnlich wirksam wie das Nikotinpflaster und beide zeigten eine überlegene Wirksamkeit gegenüber dem Placebo. Die

Imputation von fehlenden Kohlenmonoxidmessungen, die bei 72 Teilnehmenden auftraten, die selbst über die kontinuierliche Abstinenz während der Wochen 9-24 berichteten, hat die Ergebnisse nicht signifikant beeinflusst (Anhang). Die 7-Tage-Punkt-Prävalenz der Abstinenz für die Wochen 1-24 zeigen Ergebnisse in Übereinstimmung mit den kontinuierlichen Abstinenzraten (Anhang).

Diskussion

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese große, multinationale Studie im Kontext von Evidenz aus klinischen Studien und beobachtenden Kohortenstudien weitere Belege dafür liefert, dass Vareniclin und Bupropion von psychiatrisch stabilen Rauchern unbedenklich verwendet werden können. Obwohl Vareniclin die wirksamste verfügbare Einzelpharmakotherapie zu sein scheint, sind alle Primärmedikamente – Vareniclin, Bupropion und Nikotin-pflaster – wirksam im Vergleich zu dem Placebo.

Mitwirkende

RMA und DL hatten vollen Zugang zu allen Studiendaten und sind für die Integrität der Daten und die Genauigkeit der Datenanalyse verantwortlich. RMA, LSA, NLB, AEE, AK, DL, CR, und RW haben zum Studiendesign beigetragen. DL und AK führten die statistischen Analysen durch. LSA, DL, und TM haben die Studie beaufsichtigt. Alle Autoren waren mit der Akquirierung, Analyse oder Interpretation der Daten involviert. RMA entwarf das Manuskript und alle Autoren haben das Manuskript inhaltlich kritisch überarbeitet.

Interessenerklärungen

RMA berichtet über den Erhalt von Zuschüssen von Pfizer und Alkermes und über die Erbringung von Beratungs- und Beiratstätigkeiten für Pfizer, Arena Pharmaceuticals, und Cerecor. RMA's Beitrag zu diesem Manuskript wurde zum Teil unterstützt vom National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Zuschuß-Nr. U01 AA013641 und R01 AA019720; National Institute on Drug Abuse/Veterans Affairs Cooperative Studies Nr. 1031 und 1032; und vom Veterans Affairs Merit Award Nr. NEUA-003-08S. NLB erklärt, Beratungs- und Beiratstätigkeiten für Pfizer und GlaxoSmithKline erbracht zu haben, und auch dass sie ein bezahlter Sachverständiger in einem Rechtsstreit gegen Tabakunternehmen waren. RW berichtet über den Erhalt von Zuschüssen von Pfizer, John-

son & Johnson, und GlaxoSmithKline, und auch von Pfizer und GlaxoSmithKline persönliche Honorare für Beiratstätigkeiten erhalten zu haben. RW's Gehalt wird vom Cancer Research UK bezahlt. AEE berichtet über den Erhalt von Zuschüssen von Pfizer und Forum Pharmaceuticals, und über den Erhalt von persönlichen Honorargeldern für Beiratstätigkeiten von Pfizer und Reckitt Benckiser. AEE's Beitrag zum Manuskript wurde durch einen Preis des National Institute on Drug Abuse Career für Patient-Oriented Research, Nr. K24 DA030443 unterstützt. LSA, TM, DL, sind CR sind Mitarbeiter und Aktionäre von Pfizer. JA ist ein Mitarbeiter von GlaxoSmithKline und auch ein Aktionär dieser Firma. AK ist ein PAREXEL-Mitarbeiter im Auftrag von GlaxoSmithKline. Die in diesem Artikel geäußerten Meinungen sind die der Autoren und spiegeln nicht unbedingt die Ansichten ihrer Arbeitgeber wider.

Danksagungen

Wir bedanken uns bei den Interviewenden und Mitarbeitern der Studie. Sie oder ihre Institutionen wurden für ihre Beiträge durch Pfizer und GlaxoSmithKline entschädigt. Redaktionelle Unterstützung (das Aufstellen von Tabellen und Abbildungen, Formatierung der Referenzen, Zusammenstellung der Kommentare und Korrekturlesen und Formatieren für die Einreichung) wurde durch Anne Jakobsen und Abegale Templar (Engage Scientific, Horsham, UK) geleistet und von Pfizer bezahlt.

References

- Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD009329.
- Institute for Safe Medication Practices. Quarter watch: monitoring FDA MedWatch reports. Sept 24, 2014. Data from 2013 Quarters 2 and 3. 2014. <http://www.ismp.org/quarter-watch/pdfs/2013Q3.pdf> (accessed Sept 8, 2015).
- US Food and Drug Administration. Food and Drug Administration briefing document. Joint meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, Oct 16, 2014, Chantix and Serious Neuropsychiatric Adverse Events. 2014. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM418705> (accessed Sept 9, 2015).
- Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2008. US Department of Health and Human Services, Public Health Service. www.surgeongeneral.gov/initiatives/tobacco/index.html (accessed Sept 30, 2015).
- Smith AL, Carter SM, Chapman S, Dunlop SM, Freeman B. Why do smokers try to quit without medication or counseling? A qualitative study with ex-smokers. *BMJ Open* 2015; 5: e007301.
- Freedman R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1269.
- Yousefi MK, Folsom TD, Fatemi SH. A review of varenicline's efficacy and tolerability in smoking cessation studies in subjects with schizophrenia. *J Addict Res Ther* 2011; 54.
- US Food and Drug Administration. FDA drug safety newsletter, volume 2, number 1, 2009. 2009. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm107311.htm> (accessed Sept 8, 2015).
- Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Use of varenicline versus bupropion and risk of psychiatric adverse events. *Addiction* 2013; 108: 1336–43.
- Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159: 390–400.
- Evins AE, Cather C, Pratt SA, et al. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 145–54.
- Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1460–67.
- Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JP, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h1109.
- Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD000031.
- Molero Y, Lichtenstein P, Zetterqvist J, Gumpert CH, Fazel S. Varenicline and risk of psychiatric conditions, suicidal behaviour, criminal offending, and transport accidents and offences: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h2388.
- Thomas KH, Martin RM, Davies NM, Metcalfe C, Windmeijer F, Gunnell D. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013; 347: f5704.
- Baker TB, Piper ME, Stein JH, et al. Effects of nicotine patch vs varenicline vs combination nicotine replacement therapy on smoking cessation at 26 weeks: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 371–79.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn, text revision. 2000. <http://dsm.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.books.9780890420249.dsm-iv-tr> (accessed Oct 8, 2015).
- Osman A, Bagge CL, Gutierrez PM, Konick LC, Kopper BA, Barrios FX. The Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised (SBQ-R): validation with clinical and nonclinical samples. *Assessment* 2001; 8: 443–54.
- Posner K, Brown GK, Stanley B, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1266–77.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki—ethical principles for medical research involving human subjects. 2008. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf> (accessed Oct 8, 2015).
- International Conference on Harmonisation. Guideline for good clinical practice E6(R1). 1996. <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/good-clinical-practice.html> (accessed Oct 8, 2015).
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, research version, patient edition (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; November, 2002.
- First M, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, Benjamin LS. Structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders (SCID-II). Washington, DC: American Psychiatric Press, 1997.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–70.
- Fagerström K. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerstrom Test for Cigarette Dependence. *Nicotine Tob Res* 2012; 14: 75–78.
- Hughes JR, Keely JP, Niaura RS, Ossip-Klein DJ, Richmond RL, Swan GE. Measures of abstinence in clinical trials: issues and recommendations. *Nicotine Tob Res* 2003; 5: 13–25.
- Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf* 2010; 33: 289–301.
- Kotz D, Viechtbauer W, Simpson C, van Schayck OC, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 761–68.
- Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M, et al. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 522–33.

Tabellen

	Non-psychiatric cohort* (n=3984)			
	Varenicline (n=990)	Bupropion (n=989)	Nicotine patch (n=1006)	Placebo (n=999)
Demographic characteristics				
Sex				
Male	510 (52%)	503 (51%)	497 (49%)	489 (49%)
Female	480 (48%)	486 (49%)	509 (51%)	510 (51%)
Age (years)	45.8 (13.0)	46.0 (13.0)	46.1 (12.8)	45.9 (12.8)
Race				
White	819 (83%)	820 (83%)	837 (83%)	817 (82%)
Black	135 (14%)	116 (12%)	127 (13%)	126 (13%)
Asian	14 (1%)	16 (2%)	13 (1%)	19 (2%)
Other	22 (2%)	37 (4%)	29 (3%)	37 (4%)
Unspecified	0	0	0	0
Weight (kg)	80.0 (19.5)	80.4 (20.1)	81.6 (19.6)	80.6 (19.3)
Region				
USA	464 (47%)	466 (47%)	476 (47%)	469 (47%)
Western Europe and other countries†	322 (33%)	320 (32%)	322 (32%)	326 (33%)
Eastern Europe‡	111 (11%)	112 (11%)	112 (11%)	111 (11%)
South and Middle America§	93 (9%)	91 (9%)	96 (10%)	93 (9%)
Smoking characteristics				
FTCD score	5.5 (2.0)	5.5 (2.0)	5.6 (2.0)	5.5 (2.0)
Duration of smoking (years)	27.8 (12.8)	28.2 (13.0)	28.2 (12.8)	28.2 (12.6)
Cigarettes smoked per day in past month	20.8 (8.3)	20.6 (7.8)	20.8 (8.2)	20.5 (7.9)
Previous quit attempts	3.3 (13.8)	3.4 (10.3)	3.1 (4.2)	3.2 (7.4)
Participants with at least one previous quit attempt	809 (82%)	808 (82%)	832 (83%)	795 (80%)
Psychiatric characteristics				
Primary diagnosis, SCID				
Unipolar and bipolar mood disorders	--	--	--	--
Anxiety disorders	--	--	--	--
Psychotic disorders	--	--	--	--
Personality disorders	--	--	--	--
HADS				
Total score	4.4 (4.4, 0-28)	4.1 (4.1, 0-24)	4.2 (4.1, 0-25)	4.5 (4.3, 0-22)
Anxiety subscale score	2.8 (2.8)	2.7 (2.6)	2.7 (2.6)	2.9 (2.8)
Depression subscale score	1.6 (2.1)	1.4 (2.0)	1.5 (2.0)	1.6 (2.1)
Lifetime suicide-related history from C-SSRS				
Ideation	48 (5%)	43 (4%)	50 (5%)	49 (5%)
Behaviour	6 (1%)	9 (1%)	7 (1%)	6 (1%)
Receiving psychotropic medication at enrolment	75 (8%)	72 (7%)	85 (8%)	96 (10%)
Antidepressants	22 (2%)	21 (2%)	26 (3%)	36 (4%)
Anxiolytics, hypnotics, and other sedatives	53 (5%)	49 (5%)	61 (6%)	61 (6%)
Antipsychotics	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	7 (1%)
Mood stabilisers	6 (1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	10 (1%)
Other¶	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0

Data are mean (SD), mean (SD, range), or n (%), unless otherwise stated. C-SSRS=Columbia-Suicide Severity Rating Scale. FTCD=Footnote: Anxiety and Depression Scale. SCID=Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Axis I or II Di New Zealand, South Africa, and Spain. ‡Bulgaria, Russia, and Slovakia. §Argentina, Brazil, Chile, and Mexico. ¶Psychostimulan

Table 1: Baseline characteristics

	Non-psychiatric cohort* (n=3984)			
	Varenicline (n=990)	Bupropion (n=989)	Nicotine patch (n=1006)	Placebo (n=999)
Primary composite neuropsychiatric endpoint	13 (1.3%)	22 (2.2%)	25 (2.5%)	24 (2.4%)
Estimated primary composite neuropsychiatric adverse events (% [95% CI])	1.25% (0.60 to 1.90)	2.44% (1.52 to 3.36)	2.31% (1.37 to 3.25)	2.52% (1.58 to 3.46)
Difference in risk of composite primary endpoint (RD% [95% CI])				
Versus placebo	-1.28 (-2.40 to -0.15)	-0.08 (-1.37 to 1.21)	-0.21 (-1.54 to 1.12)	..
Versus nicotine patch	-1.07 (-2.21 to 0.08)	0.13 (-1.19 to 1.45)	..	..
Versus bupropion	-1.19 (-2.30 to -0.09)	..	..	..
Components of primary neuropsychiatric composite endpoint				
Anxiety‡	0	1 (0.1%)	0	3 (0.3%)
Depression‡	1 (0.1%)	0	0	0
Feeling abnormal‡	0	0	0	0
Hostility‡	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
Agitation§	10 (1.0%)	11 (1.1%)	19 (1.9%)	11 (1.1%)
Aggression§	3 (0.3%)	3 (0.3%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)
Delusions§	0	0	1 (0.1%)	0
Hallucinations§	1 (0.1%)	0	0	0
Homicidal ideation§	0	0	1 (0.1%)	0
Mania§	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Panic§	0	4 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)
Paranoia§	0	1 (0.1%)	0	0
Psychosis§	0	0	1 (0.1%)	0
Suicidal behaviour§	0	1 (1.0%)	1 (0.1%)	0
Suicidal ideation§	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)
Completed suicide§	0	0	0	1 (0.1%)

	Non-psychiatric cohort* (n=3984)			
	Varenicline (n=990)	Bupropion (n=989)	Nicotine patch (n=1006)	Placebo (n=999)
(Continued from previous page)				
Primary composite neuropsychiatric endpoint (severe intensity only)	1 (0.1%)	4 (0.4%)	3 (0.3%)	5 (0.5%)
Components of primary neuropsychiatric composite endpoint (severe intensity only)				
Anxiety‡	0	1 (0.1%)	0	3 (0.3%)
Depression‡	1 (0.1%)	0	0	0
Feeling abnormal‡	0	0	0	0
Hostility‡	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
Agitation‡	0	0	2 (0.2%)	0
Aggression‡	1 (1.0%)	1 (0.1%)	0	0
Delusions‡	0	0	0	0
Hallucinations‡	0	0	0	0
Homicidal ideation‡	0	0	0	0
Mania‡	0	0	0	0
Panic‡	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Paranoia‡	0	0	0	0
Psychosis‡	0	0	0	0
Suicidal behaviour‡	0	1 (0.1%)	0	0
Suicidal ideation‡	0	0	0	1 (0.1%)
Completed suicide‡	0	0	0	1 (0.1%)
Events in the primary endpoint				
Serious adverse events¶	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)
Resulting in permanent treatment discontinuations	1 (0.1%)	5 (0.5%)	7 (0.7%)	3 (0.3%)
Leading to interventions**	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)
Combined serious adverse events, severe adverse events, and leading to treatment discontinuations or interventions (at least one of)	2 (0.2%)	8 (0.8%)	8 (0.8%)	10 (1.0%)

Data are n (%), unless otherwise stated. Based on least squares means analysis, point estimate, and its 95% CI. Estimated risk difference is and treatment by cohort interaction. Region uses two-level classification (USA, non-USA). Adverse events reported during treatment and each row, even if they have reported multiple events; participants can be counted in multiple rows. RD=risk difference. *All-treated popul (psychiatric cohort) who reported moderate suicidal ideation (serious adverse events) was identified after the clinical database was locked primary study endpoint. ‡Severe intensity adverse events. §Moderate and severe intensity adverse event. ¶Serious adverse events were: suicide attempt (1), panic (1); placebo, suicidal ideation (2), completed suicide (1); psychiatric cohort: varenicline, suicidal ideation (2), de (1), anxiety plus self-injurious behaviour (1); bupropion, suicide attempt plus schizoaffective disorder (1), exacerbations of bipolar I disor symptoms (1); nicotine patch, anxiety (2), depression (1); placebo, suicide attempt (1), suicidal ideation (1), aggression (1). **Interventio admission to hospital.

Table 2: Summary of primary neuropsychiatric composite safety endpoint and its components

	Non-psychiatric cohort† (n=3984)			
	Varenicline (n=990)	Bupropion (n=989)	Nicotine patch (n=1006)	Placebo (n=999)
Psychiatric disorders	315 (32%)	332 (34%)	301 (30%)	259 (26%)
Abnormal dreams	83 (8%)	47 (5%)	111 (11%)	39 (4%)
Agitation	32 (3%)	29 (3%)	28 (3%)	25 (3%)
Anger	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Anxiety‡	46 (5%)	64 (6%)	45 (4%)	57 (6%)
Depressed mood	31 (3%)	13 (1%)	27 (3%)	29 (3%)
Depression	17 (2%)	13 (1%)	8 (1%)	15 (2%)
Depressive symptom	5 (1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
Initial insomnia	7 (1%)	6 (1%)	10 (1%)	4 (<1%)
Insomnia	95 (10%)	126 (13%)	91 (9%)	73 (7%)
Irritability	34 (3%)	29 (3%)	47 (5%)	37 (4%)
Major depression	3 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (<1%)
Middle insomnia	7 (1%)	15 (2%)	13 (1%)	6 (1%)
Nervousness	14 (1%)	18 (2%)	11 (1%)	9 (1%)
Nightmare	9 (1%)	7 (1%)	26 (3%)	3 (<1%)
Panic attack	2 (<1%)	7 (1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
Restlessness	14 (1%)	14 (1%)	15 (1%)	14 (1%)
Sleep disorder	31 (3%)	37 (4%)	17 (2%)	19 (2%)
Tension	2 (<1%)	10 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)

Data are n (%). * As classified by the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, version 18.0), derived preferred terms, and occurring during treatment and at most 30 days after last dose. † All-treated; this differs from the Anxiety component of the primary composite endpoint, which is a cluster of several events. ‡ The same note applies to other preferred terms in this table (eg, depression, agitation).

Table 4: Mild, moderate, or severe adverse events* coding to the MedDRA category psychiatric treatment group

Abbildungen

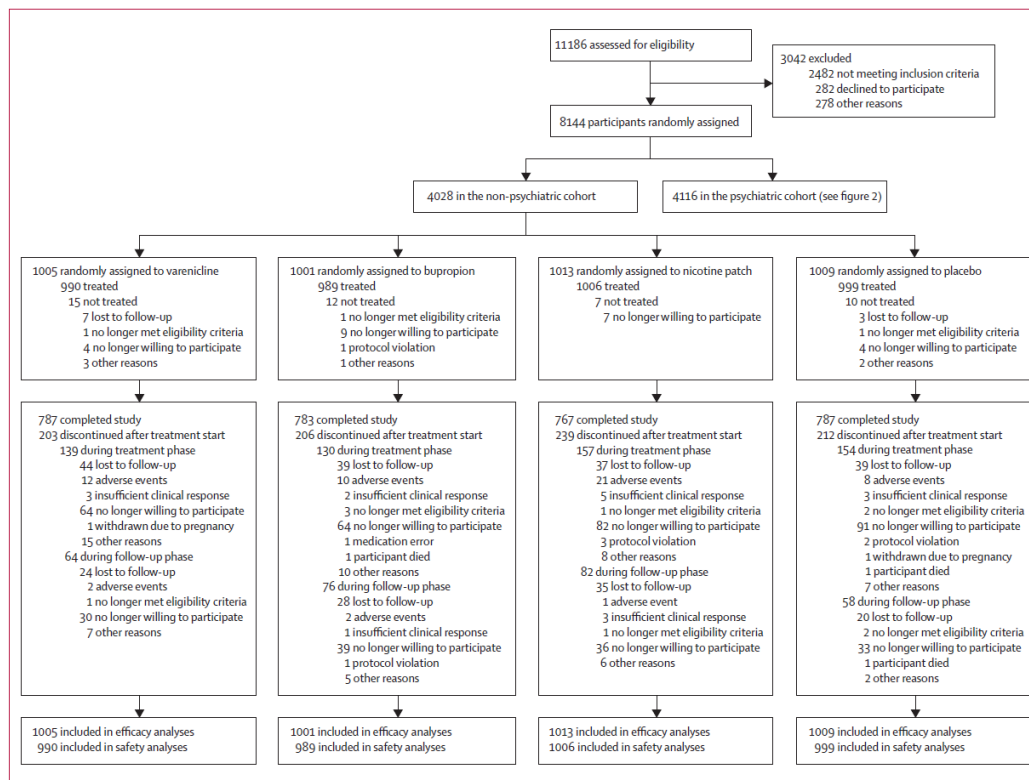


Figure 1: Trial profile: non-psychiatric cohort

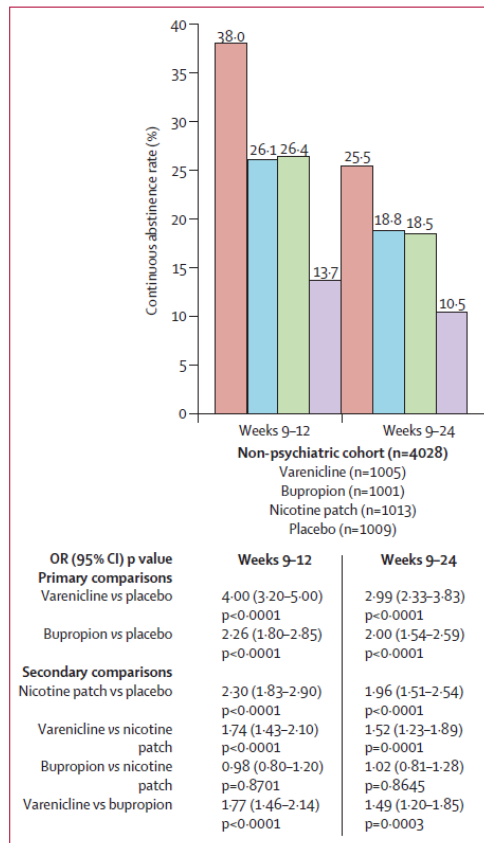


Figure 3: Continuous abstinence rates for weeks 9-12 and 9-24
Analyses based on the all-randomised population. OR=odds ratio.

Table 3A: Neuropsychiatric primary composite safety endpoint

≥1 "severe" adverse event of:			
Anxiety	Depression	Feeling abnormal	Hostility
And/or ≥1 "moderate" or "severe" adverse event of:			
Agitation	Aggression	Delusions	Hallucinations
Homicidal ideation	Mania	Panic	Paranoia
Psychosis	Suicidal ideation	Suicidal behaviour	Completed suicide

Table 7A: Continuous abstinence weeks 9–12 and weeks 9–24: sensitivity analysis in which participants particular visit were considered to be non-abstinent at that visit versus pre-specified analysis

	Non-psychiatric cohort			
	Varenicline (n=1005)	Bupropion (n=1001)	Nicotine patch (n=1013)	Placebo (n=1009)
Abstainers (continuous abstinence weeks 9–12)				
According to pre-specified imputation rules	382 (38.0%)	261 (26.1%)	267 (26.4%)	138 (13.7%)
Without missing carbon monoxide measurements during weeks 9–12 (sensitivity analysis)	376 (37.4%)	255 (25.5%)	261 (25.8%)	135 (13.4%)
Difference	6 (0.6%)	6 (0.6%)	6 (0.6%)	3 (0.3%)
Difference vs placebo				
Pre-specified imputation rules	4.00 (3.20–5.00)	2.26 (1.80–2.85)	2.30 (1.83–2.90)	NA
Sensitivity analysis	3.99 (3.19–4.99)	2.25 (1.78–2.84)	2.29 (1.81–2.88)	NA
Abstainers (continuous abstinence weeks 9–24)				
According to pre-specified imputation rules	256 (25.5%)	188 (18.8%)	187 (18.5%)	106 (10.5%)
Without missing carbon monoxide measurements during weeks 9–24 (sensitivity analysis)	240 (23.9%)	174 (17.4%)	174 (17.2%)	101 (10.0%)
Difference	16 (1.6%)	14 (1.4%)	13 (1.3%)	5 (0.5%)
Difference vs placebo				
Pre-specified imputation rules	2.99 (2.33–3.83)	2.00 (1.54–2.59)	1.96 (1.51–2.54)	NA
Sensitivity analysis	2.88 (2.24–3.72)	1.91 (1.47–2.50)	1.89 (1.45–2.46)	NA

Data are n (%) or OR (95% CI). CI=confidence interval. NA=not applicable. OR=odds ratio



Arbeitsauftrag Teil I

Bitte lesen Sie die Studie von Anthenelli et al. (2016) und beantworten Sie die untenstehenden Fragen. Die Lese- und Bearbeitungszeit beträgt 45 Minuten.

Beschreiben Sie bitte folgende Punkte:

1. Was war die Fragestellung bzw. das Ziel der Studie (objective)?

Erhebliche Bedenken sind über die neuropsychiatrische Unbedenklichkeit (safety) der Medikamente Vareniclin und Bupropion zur Raucherentwöhnung geäußert worden. Ihre Wirksamkeit im Verhältnis zum Nikotinpflaster bezieht sich zum größten Teil auf indirekte Vergleiche und es gibt begrenzte Informationen bzgl. der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Rauchern mit psychiatrischen Störungen. Wir verglichen das relative neuropsychiatrische Unbedenklichkeitsrisiko und die Wirksamkeit von Vareniclin und Bupropion mit dem von Nikotinpflaster und Placebo bei Rauchern mit und ohne psychiatrische Störungen (S. 7).

2. Wo wurde die Studie durchgeführt?

- Durchführung in 140 Zentren, in 16 Ländern, auf 5 Kontinenten
- Settings waren klinische Studienzentren, akademische Zentren und Polikliniken
→ Frage der Übertragbarkeit

3. Was waren die Ein- und Ausschlusskriterien (inclusion & exclusion criteria) der Studie?

Einschlusskriterien:

- Raucher zwischen 18 und 75 Jahren, mit und ohne vordefinierte psychiatrische Diagnosen gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- Teilnehmende rauchten 10 oder mehr Zigaretten täglich während des letzten Jahres
- Kohlenmonoxidkonzentration von mehr als 10 Teilen pro Million (ppm) beim Screening exhalier
- Motivation mit dem Rauchen aufzuhören

Ausschlusskriterien:

- Teilnehmende der nicht-psychiatrischen Kohorte hatten bereits bestätigte Vorgeschichte von Störungen der DSM-IV-TR Axis I oder II

4. Wie wurden die Teilnehmenden rekrutiert und den Untersuchungsgruppen zugeteilt?

Rekrutierung:

- potentielle Teilnehmende wurden in den Kliniken der Studienmitarbeiterinnen und -mitarbeiter rekrutiert, durch Werbung in Tageszeitungen, Radio und Fernsehen sowie durch Flyer und Poster

Zuteilung zu Untersuchungsgruppen:

- unabhängiger Randomisierungsadministrator bereitete den computergenerierten Randomisierungsplan vor, mit dem die Teilnehmenden pro Behandlung zugeordnet wurden, wobei für jede der 20 Diagnosen eine Blockgröße von 8 (Verhältnis 1:1:1:1:1) je nach Region verwendet wurde

- Studienmitarbeiter erhielten die Teilnehmeridentifikationsnummern über ein webbasiertes oder telefonisches Call-in Drug Management System. Die Codes der Studienprodukte erlaubten es nicht, die randomisierte Behandlung oder die Blockgröße zu entschlüsseln. Somit wurden Teilnehmer, Studienmitarbeiter und Forschungspersonal für die Behandlungszuteilung verblindet.

- Verweis auf Folie – Besprechung Selection Bias

5. Waren die Untersuchungsgruppen zu Beginn der Studie ähnlich? Woran machen Sie das fest?

- behandelte Gruppen hatten zu Baseline ähnliche Eigenschaften in den Kohorten, allerdings waren die Raucher in der psychiatrischen Kohorte eher weiblich, wohnhaft in den USA und hatten höhere FTCD (Fagerström Test for Cigarette Dependence) Punktwerte
- Ähnlichkeit der Gruppe in Baseline (Tabelle 1) ersichtlich

- Verweis auf Folie – Besprechung Selection Bias

6. Waren die Teilnehmenden, das Personal und die Untersuchenden verblindet?

- Ja, doppelblind: Personal und TN waren verblindet
- Codes der Studienprodukte erlaubten es nicht, die randomisierte Behandlung oder die Blockgröße zu entschlüsseln. Somit wurden Teilnehmende, Untersuchende und Forschungspersonal für die Behandlungszuteilung verblindet

- Folie: Methode der Verblindung der TN: Triple dummy design
- Performance Bias

7. Wurden die Untersuchungsgruppen – abgesehen von der Intervention – gleichbehandelt?

Kontakte zwischen Studienteam und Patienten in der Studienzeit:

- 9 Treffen, 3 Telefonate in der 12-wöchigen Behandlungsphase
- 4 Treffen und 8 Telefonate während der 12-wöchigen Nachbeobachtungszeit

Entspricht nicht der „realen Welt“. Die wöchentlichen Kontakte haben mit großer Wahrscheinlichkeit Einfluss auf die Endpunkte.

- Verweis auf Folie – Performance Bias (Anzahl der Visiten / Arztkontakte)
- bei jedem Klinikbesuch wurde eine Beratung zur Raucherentwöhnung von höchstens 10 Minuten durchgeführt

Kommentiert [MO1]: Gleichbehandelt: ja?

8. Was waren die Endpunkte (outcomes/endpoints) der Studie?

- Primärendpunkt war ein kombinierter Endpunkt, der auf Post-Marketing-Meldungen beruhte, die über neuropsychiatrische Nebenwirkungen bei Rauchern berichteten:

Primärer Unbedenklichkeitsendpunkt (safety endpoint): neuropsychiatrische Nebenwirkungen (adverse events) als kombinierter Endpunkt:

- Primärendpunkt fasste alle neuropsychiatrischen Nebenwirkungen von 16 Kategorien zusammen, ob freiwillig berichtet, beobachtet oder erfragt, unabhängig von der Einschätzung des Studienarztes, ob die Symptome in einen kausalen Zusammenhang mit den Medikationen der Studie standen

- **Sekundäre Endpunkte** für Unbedenklichkeit beinhalteten die Subgruppen aller neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, die als schwer bewertet wurden und das Auftreten jeder der einzelnen Komponenten. Weitere Unbedenklichkeitsbewertungen inkludierten psychiatrische Bewertungsskalen, alle Nebenwirkungen, Lebenszeichen und ausgewählte Laborwerte
- **Primärer Wirksamkeitsendpunkt:** kontinuierliche Abstinenz nach 9-12 und 9-24 Wochen

9. Wie viele Teilnehmende haben die Studie nicht beendet (Drop-outs)?

Je nach Studienarm

- Nach 12 Wochen: 15-17%
- Nach 24 Wochen: 22-24%
- Verweis auf Folie: Attrition Bias
- Zusätzlich: Diskussion zur Intention-to-treat Analyse

10. Wurden alle Teilnehmenden in der per Randomisierung zugeteilten Gruppe bewertet?

- alle Teilnehmenden, die in Studie randomisiert wurden, wurden in die Wirksamkeitsanalysen einbezogen und die Teilnehmenden, die mit Medikamenten in der Studie behandelt wurden, wurden in Unbedenklichkeitsanalysen einbezogen
- = Intention-to-treat → lässt sich aus dem Flow Chart ableiten (fehlende Daten werden ersetzt (imputiert)), Attrition Bias

11. Wie lang war die Beobachtungszeit (Follow-up)?

- 12 Wochen Behandlung
- plus 12 Wochen Nachbeobachtung (Woche 12-24)
- (in einer Follow-up Untersuchung gab es nochmal zusätzlich 28 Wochen Nachbeobachtung, um Auswirkungen auf kardiovaskuläre Endpunkte zu ermitteln)
- Zu kurzes Follow-up für Abstinenz (im Cochrane Review mind. 6 Monate)

12. War die Größe der Stichprobe ausreichend gewählt, um einen Effekt nachweisen zu können?

- Die geplante Teilnehmerzahl wurde erreicht, jedoch war die Power zu klein, da falsche Annahmen hinsichtlich der Effekte getroffen wurden.
- Gerechnet wurde mit Ereignisraten des primären Endpunkts in der Placebogruppe von 3,5% bzw. 7% bei Teilnehmern ohne bzw. mit psychiatrischen Vorerkrankungen, die **tatsächlichen Placeboraten in diesen Gruppen liegen bei 2,4% bzw. 4,9%.**
- Verweis auf Folie – Power
- Stichprobengröße von 2000 pro Behandlungsgruppe wurde als ausreichend festgelegt, um eine Erhöhung der Rate der neuropsychiatrischen Nebenwirkungen um 75% zu schätzen.

13. Wie ist das Ergebnis zum primären Endpunkt in der Gruppe ohne psychiatrische Vorerkrankungen (non-psychiatric cohort)?

- weniger neuropsychiatrische NW in der nicht-psychiatrischen Kohorte (2,1%, 84 von 3984 Teilnehmenden; $p < 0,0001$ für den Kohorteneffekt)
- bei der nicht-psychiatrischen Kohorte war das Risiko für den kombinierten Unbedenklichkeits-Endpunkt geringer für Teilnehmende, die Vareniclin bekamen als für diejenigen, die ein Placebo bekamen

(RD -1,28, 95% CI -2,40 bis -0,15), obwohl es **keinen signifikanten Unterschied der neuropsychiatrischen NW** bei den Teilnehmenden mit Bupropion vs. Placebo gab (RD -0,08, -1,37 bis 1,21)

- Differenzen zwischen Vareniclin und Nikotinpflaster und zwischen Bupropion und Nikotinpflaster waren ebenfalls in der nicht-psychiatrischen Kohorte nicht signifikant

Kein Signifikanter Unterschied:

- Bupropion vs. Placebo
- Nikotinpflaster vs. Placebo
- Vareniclin vs. Nikotinpflaster
- Bupropion vs. Nikotinpflaster
- Vareniclin vs. Bupropion

- Vareniclin hatte signifikant weniger Nebenwirkungen als Placebo, jedoch liegt das Konfidenzintervall fast an der Null

→ Konfidenzintervall erklären, Erhebung des primären Endpunkts erklären. Wie ist die Risikodifferenz zu verstehen?

Arbeitsauftrag Teil II

Berechnen Sie bitte mittels Vier-Felder-Tafel

1. Fallrate in der Placebogruppe (CER = Control Event Rate)
2. Fallrate in der Interventionsgruppe (EER = Experimental Event Rate)
3. Relatives Risiko (RR = Risk Ratio = Relative Risk)
4. Relative Risikoreduktion/-erhöhung (RRR/RRI = Relative Risk Reduction/Increase)
5. Absolute Risikoreduktion (ARR/ARI = Absolute Risk Reduction/Increase)
6. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die behandelt werden müssen, um ein Endpunktereignis zu erhöhen (NNT = Number Needed to Treat)

für die folgenden Endpunkte:

- “continuous abstinence weeks 9-12“ bei der Einnahme von Bupropion im Vergleich zum Placebo
 - “continuous abstinence weeks 9-24“ bei der Einnahme von Bupropion im Vergleich zum Placebo
- a) Entnehmen Sie die Zahlen zur Berechnung aus Table 7A des Appendix der Studie.
b) Tragen Sie im Anschluss bitte Ihre Ergebnisse in den laienverständlichen Lückentext ein.

Hinweis: Die Bearbeitungszeit beträgt 30 Minuten.

Vier-Felder-Tafel

	Ereignis (event)		gesamt
	ja	nein	
Experimentalgruppe (Interventions- gruppe)	a 261 188	b 740 813	a+b 1001 1001
Kontrollgruppe	c 138 106	d 871 903	c+d 1009 1009
gesamt	a+c 399 294	b+d 1611 1716	a+b+c+d 2010 2010

a)

“continuous abstinence weeks 9-12“ bei der Einnahme von Bupropion im Vergleich zum Placebo:

EER = Experimental Event Rate = $a/(a+b) = 261/1001 = 0,261 = 26,1\%$

CER = Control Event Rate = $c/(c+d) = 138/1009 = 0,137 = 13,7\%$

RR = Risk Ratio = Relative Risk = $EER/CER = 0,261/0,137 = 1,905$

RRR/RI = Relative Risk Reduction/Increase = $(CER-EER)/CER = (0,137-0,261)/0,137 = -0,906 = -90,6\%$

ARR/ARI = Absolute Risk Reduction/Increase = $CER-EER = 0,137-0,261 = -0,124 = -12,4\%$

NNT/NNH = Number Needed to Treat/Harm = $1/ARR = 1/-0,124 = -8,064 = -8$ (8 Leute müssen mit Bupropion behandelt werden, damit eine Person nach 9-12 Wochen rauchfrei wird.)

“continuous abstinence weeks 9-24“ bei der Einnahme von Bupropion im Vergleich zum Placebo:

EER = Experimental Event Rate = $a/(a+b) = 188/1001 = 0,188 = 18,8\%$

CER = Control Event Rate = $c/(c+d) = 106/1009 = 0,105 = 10,5\%$

RR = Risk Ratio = Relative Risk = $EER/CER = 0,188/0,105 = 1,79$

RRR/RI = Relative Risk Reduction/Increase = $(CER-EER)/CER = (0,105-0,188)/0,105 = -0,79 = -79\%$

ARR/ARI = Absolute Risk Reduction/Increase = $CER-EER = 0,105-0,188 = -0,083 = -8,3\% = -8,3\%$

NNT/NNH = Number Needed to Treat/Harm = $1/ARR = 1/-0,083 = -12,05$

→ Tipp Wenn Sie die Ergebnisse in Prozentzahlen angeben möchten, müssen Sie diese mit 100 multiplizieren.

Kommentiert [MO2]: Ggf. gemeinsam Vierfeldertafel ausfüllen

Kommentiert [MO3]: Fallraten ins Verhältnis gesetzt: Faktor, um den sich Risiko unterscheidet

Kommentiert [MO4]: Negativ, da wir von Kontrollgruppe ausgehen: Erhöhung der Wahrscheinlichkeit rauchfrei zu werden

b)

Laienverständlicher Lückentext: Ergebnisse nach 9-12 Wochen

EER: **26 von je 100 Personen** waren nach Einnahme von **Bupropion** nach 9 bis 12 Wochen rauchfrei.

CER: **14 von je 100 Personen** waren nach Einnahme eines **Placebos** nach 9 bis 12 Wochen rauchfrei.

RRI: Die Einnahme von **Bupropion** erhöhte die Wahrscheinlichkeit nach 9 bis 12 Wochen rauchfrei zu sein um **90,6 %** im Vergleich zur Einnahme eines **Placebos**.

ARI: Die Einnahme von **Bupropion** erhöhte die Wahrscheinlichkeit nach 9 bis 12 Wochen rauchfrei zu sein um **12,4** Prozentpunkte im Vergleich zur Einnahme eines **Placebos**. Das heißt, bei Einnahme von Bupropion waren nach 9 bis 12 Wochen **12 von je 100 Personen mehr** rauchfrei als bei Einnahme eines Placebos.

88 von 100 je Personen hatten durch die Einnahme von Bupropion keinen Nutzen. (Weil sie auch ohne Bupropion aufgehört hätten oder wieder angefangen haben.)

Laienverständlicher Lückentext: Ergebnisse nach 9-24 Wochen

EER: **19 von je 100 Personen** waren nach Einnahme von **Bupropion** nach 9 bis 24 Wochen rauchfrei.

CER: **11 von je 100 Personen** waren nach Einnahme eines **Placebos** nach 9 bis 24 Wochen rauchfrei.

RRI: Die Einnahme von **Bupropion** erhöhte die Wahrscheinlichkeit nach 9 bis 24 Wochen rauchfrei zu sein um **78,8 %** im Vergleich zur Einnahme eines **Placebos**.

ARI: Die Einnahme von **Bupropion** erhöhte die Wahrscheinlichkeit nach 9 bis 24 Wochen rauchfrei zu sein um **8,3** Prozentpunkte im Vergleich zur Einnahme eines **Placebos**. Das heißt, bei Einnahme von Bupropion waren nach 9 bis 24 Wochen **8 von je 100 Personen mehr** rauchfrei als bei Einnahme eines Placebos.

92 von 100 je Personen hatten durch die Einnahme von Bupropion keinen Nutzen.

3. Schlussfolgerung

1. Welche Schlussfolgerungen ziehen die Autorinnen und Autoren (Conclusions)?

- Vareniclin und Bupropion kann von psychiatrisch stabilen Rauchern unbedenklich verwendet werden
- obwohl Vareniclin die wirksamste verfügbare Einzelpharmakotherapie zu sein scheint, sind alle Primärmedikamente – Vareniclin, Bupropion und Nikotinpflaster – wirksam im Vergleich zu dem Placebo

▪ Verweis Folie: Schlussfolgerung

2. Welche Schlussfolgerung ziehen Sie aus der Studie?

Das kann nicht sicher gesagt werden

- Methodische Limitierungen, v.a. hohe Drop-out Rate und underpowered

Außerdem sehr hoher Betreuungsaufwand, der so nie im Praxisalltag erfolgen würde

▪ Verweis Folie: Schlussfolgerung

Kommentiert [M05]: Interne und externe Validität

Neuropsychiatrische Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Vareniclin, Bupropion und Nikotinpflaster für Raucher mit und ohne psychiatrische Störungen (EAGLES): Eine randomisierte placebo-kontrollierte Doppelblindsstudie

Robert M Anthenelli, Neal L Benowitz, Robert West, Lisa St Aubin, Thomas McRae, David Lawrence, John Ascher, Cristina Russ, Alok Krishen, A Eden Evins

Lancet 2016; 387: 2507–20

Veröffentlicht Online April 22, 2016
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30272-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30272-0)

Siehe Bemerkung auf Seite 2481 **University of California, San Diego, CA, SA** (Prof R M Anthenelli MD); **University of California, San Francisco, CA, USA** (Prof N L Benowitz MD); **University College, London, UK** (Prof R West PhD); **Pfizer, New York, NY, USA** (L St Aubin DVM, T McRae MD, D Lawrence PhD, C Russ MD); **GSK, Research Triangle Park, NC, USA** (J Ascher MD); **PAREXEL International on behalf of GSK, Research Triangle Park, NC, USA** (A Krishen MS); and **Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA** (Prof A E Evins MD)

Korrespondenz an: Prof Robert M Anthenelli, Department of Psychiatry, University of California, San Diego, Health Sciences, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0603, USA ranthenelli@ucsd.edu

Einführung

Es gibt Forschungslücken in der Literatur zum Thema psychiatrische Nebenwirkungen bei der Raucherentwöhnung mit Bupropion und Vareniclin. Wir beschreiben hier die Ergebnisse der bisher größten Studie der Pharmakotherapie zur Raucherentwöhnung mit dem Ziel, die relative Unbedenklichkeit (safety) und Wirksamkeit dieser Medikamente bei Rauchern mit und ohne psychiatrische Störungen zu vergleichen. Die Studie wurde von der FDA angefordert und in Absprache mit ihr konzipiert. Sie ist auch eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung in der Europäischen Union.

Methoden

Studiendesign und Teilnehmende

Die globale Studie zur Bewertung von Nebenwirkungen bei der Raucherentwöhnung (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study (EAGLES)) war eine internationale, multizentrische, randomisierte Doppelblindstudie mit Placebo- und Aktiv-Kontrolle, die in 140 Zentren in 16 Ländern auf 5 Kontinenten durchgeführt wurde (Anhang). Settings waren klinische Studienzentren, akademische Zentren und Polikliniken, die Patientinnen und Patienten mit und ohne psychiatrische Störungen behandelten.

Die eingeschlossenen Teilnehmenden waren Raucher zwischen 18 und 75 Jahren, mit und ohne vordefinierte psychiatrische Diagnosen gemäß Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Vierte Ausgabe, Text Revision (DSM-IV-TR).¹⁸ Durchschnittlich hatten die Teilnehmenden 10 oder mehr Zigaretten täglich während des letzten Jahres geraucht, hatten eine Kohlenmonoxidkonzentration von mehr als 10 Teilen pro Million (ppm) beim Screening exhalier und waren motiviert mit dem Rauchen aufzuhören, wie die vor der Rekrutierung für die Studie unterschriebene Einwilligungserklärung belegt, in der festgelegt

TM 1.2: Therapiestudien

wird, dass ein Zieldatum für das Aufhören vorgegeben wird. Potentielle Teilnehmende wurden in den Kliniken der Studienmitarbeiterinnen und -mitarbeiter rekrutiert, aber auch durch Werbung in Tageszeitungen, Radio und Fernsehen, sowie durch Flyer und Poster. Teilnehmende der nicht-psychiatrischen Kohorte hatten keine bestätigte Vorgeschichte von Störungen der DSM-IV-TR Axis I oder II. Die vollständigen Einschluss- und Ausschlusskriterien sind im Anhang beschrieben.

Die Formulare für die schriftliche Einwilligung und die Studienabläufe wurden von den institutionellen Prüfungsausschüssen oder Ethikkommissionen der teilnehmenden Institute genehmigt. Die Studie hielt sich an die Declaration of Helsinki¹² und die International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice Guidelines.²² Ein unabhängiger Datenüberwachungsausschuss überprüfte die Unbedenklichkeitsdaten zu den vorgegebenen Zeitpunkten, um die Sicherheit der Teilnehmenden und die Angemessenheit der Stichprobengröße zu gewährleisten. Alle Teilnehmenden gaben schriftlich ihre Einwilligung und erhielten eine finanzielle Entschädigung für ihre Zeit und Fahrkosten gemäß den festgelegten Normen des jeweiligen Studienzentrums.

Randomisierung und Verblindung

Eingeteilt wurden die geeigneten Teilnehmenden in eine nicht-psychiatrische Kohorte und in vier Subkohorten der psychiatrischen Kohorte je nach psychiatrischer Primärdiagnose und je nach Standortgebiet der vier vorgeschriebenen geographischen Gruppen (Tabelle 1). Innerhalb dieser Einteilung wurden die Teilnehmenden dann randomisiert, um maximale Zieldosierungen von Vareniclin 1 mg zweimal täglich, Bupropion Retard 150 mg zweimal täglich, Transdermal-Nikotinpflaster 21 mg/Tag abnehmend, oder Placebo (Verhältnis 1:1:1:1) zu bekommen. Dies wurde im Triple-Dummy-Design mit

einer Behandlungsphase von 12 Wochen, gefolgt von 12 Wochen ohne Behandlung (Anhang) durchgeführt. Die Teilnehmenden wurden gebeten, an bis zu 15 persönlichen Besuchen und 11 Telefonaten während der 24 Wochen der Studie teilzunehmen. Das Triple-Dummy-Design erforderte, dass die Teilnehmenden die Studienmedikamente als maskierte Tabletten einnahmen, die in separaten Flaschen mit Vareniclin und Bupropion gegeben wurden, jeweils mit passendem Placebo zusammen mit dem täglichen Anbringen von Pflastern (entweder aktiv oder Placebo). Alle Teilnehmenden bekamen entweder eine aktive Behandlung oder ein Placebo für jede der drei Medikationen und wurden angewiesen, alle drei Behandlungen jeden Tag während der aktiven Behandlungsphase anzuwenden. Die Gesamtrekrutierung sollte für beide Kohorten gleich sein (n=4000; 1000 pro Behandlungsgruppe). Die Behandlungsgruppen wurden gleichmäßig auf die fünf Diagnosegruppen (nicht-psychiatrische Kohorte, psychiatrische Kohorte für Stimmung, psychiatrische Kohorte für Angst, psychiatrische Kohorte für Psychosen, und psychiatrische Kohorte für Persönlichkeitsstörungen) für jede der vier Regionen verteilt. Ein Randomisierungsadministrator, der unabhängig vom Team der klinischen Studie war, bereitete den computergenerierten Randomisierungsplan vor, mit dem die Teilnehmenden pro Behandlung zugeordnet wurden, wobei für jede der 20 Diagnosen eine Blockgröße von 8 (Verhältnis 1:1:1:1) je nach Region verwendet wurde. Die Studienmitarbeiterinnen und -mitarbeiter erhielten die Teilnehmeridentifikationsnummern über ein webbasiertes oder telefonisches Call-in Drug Management System. Die Codes der Studienprodukte erlaubten es nicht, die randomisierte Behandlung oder die Blockgröße zu entschlüsseln. Somit wurden Teilnehmende, Untersuchende und Forschungspersonal für die Behandlungszuteilung verblindet.

TM 1.2: Therapiestudien

Prozedere

Die Teilnehmenden setzten ein Zieldatum für den Beginn des Rauchverzichts, das 1 Woche nach Randomisierung lag und dabei mit dem Titrationsschluss für Vareniclin und Bupropion und mit dem Beginn der Behandlung mit dem Nikotinpflaster übereinstimmte. Bei jedem Klinikbesuch wurde eine Beratung zur Raucherentwöhnung von höchstens 10 Minuten durchgeführt, die auf den Richtlinien der Agency for Healthcare Research and Quality basierte. Die Teilnehmenden wurden ermutigt alle Studienbesuche zu machen, auch wenn die Behandlung abgesetzt wurde.

Bei jedem Studienbesuch wurde die Anzahl der Pillen und Pflaster erfasst und dokumentiert, um die Medikamentencompliance zu messen. Compliance wurde definiert als das Vorhandensein einer (teilweisen oder vollständigen) täglichen Dosis eines der Studienmedikamente, für 80% der geplanten Behandlungsdauer (d.h. für mindestens 68 Tage). Unter Verwendung dieser Messgröße betrug die gesamte Behandlungscompliance bei den vier Behandlungsformen etwa 80%.

Der Genuss von Tabak und Nikotin wurde mittels eines strukturierten Fragebogens bei allen Klinikbesuchen und telefonischen Kontakten erhoben. Bei den Klinikbesuchen wurde auch die ausgeatmete Kohlenmonoxidkonzentration gemessen. Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde durch offene Fragestellungen, direkte Beobachtungen und ein semi-strukturiertes Interview zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen (NAEI) bei jedem Studienbesuch durch ausgebildete Interviewende erfasst. So wurden wissenswerte neuropsychiatrische Nebenwirkungen vollständig ermittelt (Anhang). Die NAEI besteht aus 25 Fragen, die nach psychiatrischen Symptomen während einer klinischen Studie suchen; positive Antworten wurden als mögliche neuropsychiatrische Nebenwirkungen

gen betrachtet, die dann durch den ausgebildeten Interviewenden weiter bewertet wurden, indem nach der Häufigkeit, Dauer und Schwere jedes Symptoms gefragt wurde. Allgemeine oder psychiatrische Nebenwirkungen, die den Anforderungen der FDA für schwere Nebenwirkungen (severe adverse events (SAE)) erfüllten – z.B. Todesfall, Hospitalisierung, erhebliche Behinderung oder lebensbedrohliche Ereignisse – wurden entsprechend klassifiziert. Zusätzlich wurden die Interviewenden angewiesen zu prüfen, ob positive Reaktionen auf das C-SSRS₂₀ und etwaige Proxy-Berichte, z.B. von Familienangehörigen oder Ärzten der Teilnehmenden, neuropsychiatrische Nebenwirkungen waren.

Der Fagerström Test for Cigarette Dependence (FTCD)₂₆ wurde angewendet, um die Abhängigkeit von Zigaretten zu Baseline (T₀) zu bewerten.

Outcomes (Endpunkte)

Der Primärendpunkt war ein kombinierter Endpunkt, der auf Post-Marketing-Meldungen beruhte, die über neuropsychiatrische Nebenwirkungen bei Rauchern, die Vareniclin und Bupropion einnahmen, berichteten. Es bestand aus 16 Kategorien von neuropsychiatrischen Symptomen, die 261 bevorzugte Begriffe aus dem Medizinischen Wörterbuch für Regulatorische Aktivitäten Version 18.0 (MedDRA, v. 18.0) enthielten. Der Primärendpunkt fasste alle neuropsychiatrischen Nebenwirkungen dieser 16 Kategorien zusammen, ob freiwillig berichtet, beobachtet oder erfragt (auch neue Ereignisse oder an Schwere zugenommenen Symptome) unabhängig von der Einschätzung des Studienarztes, ob die Symptome in einen kausalen Zusammenhang mit den Medikationen der Studie standen. Der Primärendpunkt wurde erreicht, wenn Teilnehmende von mindestens einem Ereignis berichteten, das mit einem der 261 bevorzugten Begriffen nach

TM 1.2: Therapiestudien

MedDRA in den 16 Symptomkategorien übereinstimmte, das während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach deren Beendigung passierte und dass die vorgegebenen Kriterien des Schweregrads erfüllte. Nebenwirkungen wurden von den ausgebildeten Interviewenden als leicht (keine Beeinträchtigung des gewohnten Tagesablaufs des Teilnehmenden), mäßig (einige Beeinträchtigungen der Funktionsfähigkeit) oder schwer (erhebliche Beeinträchtigung) eingestuft. Die vordefinierten Kriterien des Schweregrads für den Primärendpunkt der neuropsychiatrischen Nebenwirkungen der vier Kategorien erforderte, dass die Nebenwirkungen für die vier Schweregrade, häufiger als normal berichtet werden (Angst/Sorge, Depression, sich nicht normal fühlen oder Feindseligkeit) und dann als schwer bewertet werden sollen. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen in den restlichen 12 Kategorien (Ruhelosigkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Mordgedanken, Manie, Panik, Paranoia, Psychose, Suizidgedanken oder -verhalten oder vollzogener Suizid) erfüllten die Kriterien des Schweregrads, wenn sie entweder mit mäßig oder schwer bewertet wurden. Ein vereinfachtes Diagramm des Primärendpunktes für den kombinierte Unbedenklichkeitsendpunkt ist im Anhang dargestellt.

Sekundäre Endpunkte für Unbedenklichkeit beinhalteten die Subgruppen aller neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, die als schwer bewertet wurden und das Auftreten jeder der einzelnen Komponenten. Weitere Unbedenklichkeitsbewertungen inkludierten psychiatrische Bewertungsskalen (siehe unten), alle Nebenwirkungen, Lebenszeichen und ausgewählte Laborwerte. Über kardiovaskuläre Unbedenklichkeitsdaten wird separat berichtet, wenn die 28-wöchige Phase ohne Behandlung abgeschlossen ist.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt zur Raucherentwöhnung war die kontinuierliche Abstinenz für die Wochen 9-12. Teilnehmende wurden als abstinent betrachtet, wenn sie selbst über die Tabakabstinenz während des gesamten Zeitraums in Verbindung mit einer ausgeatmeten Kohlenmonoxidkonzentration von weniger als 10 ppm berichteten. Fehlende Selbstberichte vor Woche 12 wurden über eine Rückwärtsübertragungsmethode vervollständigt (fehlende Berichte in Woche 12 zählten als Raucher). Fehlende Kohlenmonoxidmessungen wurden als weniger als 10m ppm unterstellt, aber bei einer durchgeführten Sensibilitätsanalyse wurden die fehlenden Werte als zu einem Raucher gehörend unterstellt. Gemäß empfohlener Praxis²⁸ wurden Teilnehmende, die beim Follow-up nicht mehr dabei waren, als Raucher betrachtet. Der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als eine kontinuierliche Abstinenz in den Wochen 9-24, die durch die Kohlenmonoxidmessungen bestätigt wurde. Die 7-Tage-Punktprevalenz der Abstinenz bei allen Besuchen oder Kontakten war ebenfalls ein Endpunkt.

Statistische Analyse

Die Stichprobe für diese Studie erforderte, dass die Größe der Zunahme in der Häufigkeit der neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, im Vergleich zur Placebogruppe, mit einer vorab festgelegten Genauigkeit zu schätzen ist. Basierend auf gepoolten Daten aus früheren randomisierten Studien²⁸, wurden die Ereignisraten in der Placebogruppe für neuropsychiatrische Nebenwirkungen in der nicht-psychiatrischen Kohorte mit 3,5% bzw. mit 7,0% für die psychiatrische Kohorte festgelegt. Eine Stichprobengröße von 2.000 pro Behandlungsgruppe wurde als ausreichend festgelegt, um eine Erhöhung der Rate der neuropsychiatrischen Nebenwirkungen um 75% zu schätzen. Die Stichprobengröße ist auch ausreichend, um eine zweifache Erhöhung der Odds der Abstinenzrate in der Placebogruppe zu erkennen.

TM 1.2: Therapiestudien

Punkt- und Intervallschätzungen für die Risikodifferenzen (RDs; d.h. Differenzen der Inzidenz von neuropsychiatrischen Nebenwirkungen in Prozent) wurden unter Verwendung einer generalisierten linearen Regression mit Bedingungen erlangt, die Behandlung, Kohorte (nicht-psychiatrische Kohorte und psychiatrische Kohorte), Region (reduziert auf zwei Regionen: USA und Nicht-USA) und Interaktionen einbezogen. Differenzen wurden als signifikant betrachtet, wenn ihre zugehörigen 95% CIs vollständig unter oder über Null waren. Die logistische Regressionsanalyse wurde für die Analyse von Abstinenzendpunkten verwendet. Die Schätzungen von Odds Ratios (ORs) und entsprechenden 95% CIs wurden durch lineare Vergleiche erhalten.

Alle Teilnehmenden, die in der Studie randomisiert wurden, wurden in die Wirksamkeitsanalysen einbezogen und die Teilnehmenden, die mit Medikamenten in der Studie behandelt wurden, wurden in Unbedenklichkeitsanalysen einbezogen. Die Vergleiche Vareniclin und Bupropion vs. Placebo wurden als primär angesehen; alle anderen Behandlungsvergleiche galten als sekundär. Die Studie ist unter ClinicalTrials.gov (Nr. [NCT01456936](#)) registriert und ist jetzt abgeschlossen.

Rolle der Finanzierungsquelle

Die Studie ist eine Post-Marketing-Anforderung für Pfizer und GlaxoSmithKline in den USA. Die Studie wurde daher von Arbeitnehmern des Sponsors (mit Input von AK, LSA, DL und CR) und akademischen Autoren (RMA, auch mit Input von NLB, AEE und RW) entworfen. Der führende (verantwortliche) akademische Autor hat den ersten Entwurf des Manuskripts vorbereitet. Alle Autoren waren bei der Akquirierung, Analyse oder Interpretation der Daten involviert und haben das Manuskript inhaltlich kritisch überarbeitet. Der führende akademische Autor hatte Zugang zu allen Studiendaten und hatte auch die endgültige Verantwortung

für die Entscheidung, das Manuskript zur Veröffentlichung einzureichen. Alle Autoren tragen Verantwortung für die Vollständigkeit und Integrität der Daten sowie für die Treue der Studie zu dem Protokoll und statistischen Analysenplan.

Ergebnisse

Zwischen 30. November 2011 und 13. Januar 2015 wurden 11.186 Raucher gescreent; davon wurden 8144 (73%) zu einer nicht-psychiatrischen Kohorte (n=4028) bzw. einer psychiatrischen Kohorte (n=4116; Abb. 1 und 2) randomisiert. Von den behandelten Teilnehmenden der nicht-psychiatrischen Kohorte (n=3984) haben 3145 (79%) die Behandlung abgeschlossen und 3124 (78%) der Teilnehmenden haben die Studie abgeschlossen (Abb. 1 und 2). Die Gründe für Abbrüche (Drop-outs) waren ähnlich für alle Kohorten und Gruppen.

In Tabelle 1 sind die Eigenschaften (demografische, rauchen, psychiatrische) aller behandelten Teilnehmenden zu Baseline zu finden. Die Population betrug insgesamt 3549 (44%) Männer mit einem Durchschnittsalter von 46,5 Jahren. 6584 der Teilnehmenden gehörten der weißen Ethnizität an. Die meisten Teilnehmenden kamen aus den USA (4207 [52%]). Die Teilnehmenden rauchten durchschnittlich 21 Zigaretten täglich mit einem mittleren FTCD Score von 5,8 und 6647 (82%) der Teilnehmenden hatten mindestens einmal versucht das Rauchen aufzugeben. Die behandelten Gruppen hatten zu Baseline ähnliche Eigenschaften in den Kohorten, allerdings waren die Raucher in der psychiatrischen Kohorte eher weiblich, wohnhaft in den USA und hatten höhere FTCD Punktwerte (Tabelle 1).

Die Gesamtinzidenz des neuropsychiatrischen Endpunktes der Nebenwirkungen war bei den vier Behandlungsgruppen ähnlich: Vareniclin 4,0% (80 von 2016 Teilnehmenden), Bupropion

Kommentiert [MO6]: Relevanz von Registrierung besprechen (Reporting Bias)

TM 1.2: Therapiestudien

4,5% (90 von 2006 Teilnehmenden), Nikotin-pflaster 3,9% (78 von 2022 Teilnehmenden), und Placebo 3,7% (74 von 2014 Teilnehmenden). Es gab mehr neuropsychiatrische Nebenwirkungen in der psychiatrischen Kohorte (5,8%, 238 von 4074 Teilnehmenden) als in der nicht-psychiatrischen Kohorte (2,1%, 84 von 3984 Teilnehmenden; $p < 0,0001$ für den Kohorteneffekt; Tabelle 2). Bei der nicht-psychiatrischen Kohorte war das Risiko für den kombinierten Unbedenklichkeits-Endpunkt geringer für Teilnehmende, die Vareniclin bekamen als für diejenigen, die ein Placebo bekamen (RD -1,28, 95% CI -2,40 bis -0,15), obwohl es keinen signifikanten Unterschied der neuropsychiatrischen Nebenwirkungen bei den Teilnehmenden mit Bupropion vs. Placebo gab (RD -0,08, -1,37 bis 1,21). Differenzen zwischen Vareniclin und Nikotinpflaster und zwischen Bupropion und Nikotinpflaster waren ebenfalls in der nicht-psychiatrischen Kohorte nicht signifikant.

Insgesamt gesehen wurden die Behandlungen gut toleriert. Kurz gesagt waren kohortenübergreifend die häufigsten Nebenwirkungen pro Behandlungsgruppe Übelkeit (Vareniclin, 25% [511 von 2016 Teilnehmenden]), Schlaflosigkeit (Bupropion, 12% [245 von 2006 Teilnehmenden]), anormale Träume (Nikotinpflaster, 12% [251 von 2022 Teilnehmenden]), und Kopfschmerzen (Placebo, 10% [199 von 2014 Teilnehmenden]). Die kontinuierlichen Abstinenzraten der Wochen 9-12 und 9-24 je nach Behandlung und die ORs für alle paarweisen Vergleiche sind in Abb. 3 sowohl für die kombinierte Stichprobe als auch für die beiden Kohorten angegeben. Vareniclin zeigte eine überlegene Wirksamkeit gegenüber dem Placebo und gegenüber dem Nikotinpflaster sowie Bupropion bei der Beendigung der Behandlung (Wochen 9-12) und beim Follow-up (Wochen 9-24). Bupropion war ähnlich wirksam wie das Nikotinpflaster und beide zeigten eine überlegene Wirksamkeit gegenüber dem Placebo. Die

Imputation von fehlenden Kohlenmonoxidmessungen, die bei 72 Teilnehmenden auftraten, die selbst über die kontinuierliche Abstinenz während der Wochen 9-24 berichteten, hat die Ergebnisse nicht signifikant beeinflusst (Anhang). Die 7-Tage-Punkt-Prävalenz der Abstinenz für die Wochen 1-24 zeigen Ergebnisse in Übereinstimmung mit den kontinuierlichen Abstinenzraten (Anhang).

Diskussion

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass diese große, multinationale Studie im Kontext von Evidenz aus klinischen Studien und beobachtenden Kohortenstudien weitere Belege dafür liefert, dass Vareniclin und Bupropion von psychiatrisch stabilen Rauchern unbedenklich verwendet werden können. Obwohl Vareniclin die wirksamste verfügbare Einzelpharmakotherapie zu sein scheint, sind alle Primärmedikamente – Vareniclin, Bupropion und Nikotin-pflaster – wirksam im Vergleich zu dem Placebo.

Mitwirkende

RMA und DL hatten vollen Zugang zu allen Studiendaten und sind für die Integrität der Daten und die Genauigkeit der Datenanalyse verantwortlich. RMA, LSA, NLB, AEE, AK, DL, CR, und RW haben zum Studiendesign beigetragen. DL und AK führten die statistischen Analysen durch. LSA, DL, und TM haben die Studie beaufsichtigt. Alle Autoren waren mit der Akquirierung, Analyse oder Interpretation der Daten involviert. RMA entwarf das Manuskript und alle Autoren haben das Manuskript inhaltlich kritisch überarbeitet.

Interessenerklärungen

RMA berichtet über den Erhalt von Zuschüssen von Pfizer und Alkermes und über die Erbringung von Beratungs- und Beiratstätigkeiten für Pfizer, Arena Pharmaceuticals, und Cerecor. RMA's Beitrag zu diesem Manuskript wurde zum Teil unterstützt vom National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism Zuschuß-Nr. U01 AA013641 und R01 AA019720; National Institute on Drug Abuse/Veterans Affairs Cooperative Studies Nr. 1031 und 1032; und vom Veterans Affairs Merit Award Nr. NEUA-003-08S. NLB erklärt, Beratungs- und Beiratstätigkeiten für Pfizer und GlaxoSmithKline erbracht zu haben, und auch dass sie ein bezahlter Sachverständiger in einem Rechtsstreit gegen Tabakunternehmen waren. RW berichtet über den Erhalt von Zuschüssen von Pfizer, John-

TM 1.2: Therapiestudien

son & Johnson, und GlaxoSmithKline, und auch von Pfizer und GlaxoSmithKline persönliche Honorare für Beiratstätigkeiten erhalten zu haben. RW's Gehalt wird vom Cancer Research UK bezahlt. AEE berichtet über den Erhalt von Zuschüssen von Pfizer und Forum Pharmaceuticals, und über den Erhalt von persönlichen Honorargeldern für Beiratstätigkeiten von Pfizer und Reckitt Benckiser. AEE's Beitrag zum Manuskript wurde durch einen Preis des National Institute on Drug Abuse Career für Patient-Oriented Research, Nr. K24 DA030443 unterstützt. LSA, TM, DL, sind CR sind Mitarbeiter und Aktionäre von Pfizer. JA ist ein Mitarbeiter von GlaxoSmithKline und auch ein Aktionär dieser Firma. AK ist ein PAREXEL-Mitarbeiter im Auftrag von GlaxoSmithKline. Die in diesem Artikel geäußerten Meinungen sind die der Autoren und spiegeln nicht unbedingt die Ansichten ihrer Arbeitgeber wider.

Danksagungen

Wir bedanken uns bei den Interviewenden und Mitarbeitern der Studie. Sie oder ihre Institutionen wurden für ihre Beiträge durch Pfizer und GlaxoSmithKline entschädigt. Redaktionelle Unterstützung (das Aufstellen von Tabellen und Abbildungen, Formatierung der Referenzen, Zusammenstellung der Kommentare und Korrekturlesen und Formatieren für die Einreichung) wurde durch Anne Jakobsen und Abegale Templar (Engage Scientific, Horsham, UK) geleistet und von Pfizer bezahlt.

TM 1.2: Therapiestudien



References

1. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD009329.
2. Institute for Safe Medication Practices. Quarter watch: monitoring FDA MedWatch reports. Sept 24, 2014. Data from 2013 Quarters 2 and 3. 2014. <http://www.ismp.org/quarter-watch/pdfs/2013Q3.pdf> (accessed Sept 8, 2015).
3. US Food and Drug Administration. Food and Drug Administration briefing document. Joint meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, Oct 16, 2014, Chantix and Serious Neuropsychiatric Adverse Events. 2014. [http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM418705](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM418705.pdf) (accessed Sept 9, 2015).
4. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2008. US Department of Health and Human Services, Public Health Service. www.surgeongeneral.gov/initiatives/tobacco/index.html (accessed Sept 30, 2015).
5. Smith AL, Carter SM, Chapman S, Dunlop SM, Freeman B. Why do smokers try to quit without medication or counseling? A qualitative study with ex-smokers. *BMJ Open* 2015; 5: e007301.
6. Freedman R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1269.
7. Youssefi MK, Folsom TD, Fatemi SH. A review of varenicline's efficacy and tolerability in smoking cessation studies in subjects with schizophrenia. *J Addict Res Ther* 2011; 54.
8. US Food and Drug Administration. FDA drug safety newsletter, volume 2, number 1, 2009. 2009. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyNewsletter/ucm107311.htm> (accessed Sept 8, 2015).
9. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Use of varenicline versus bupropion and risk of psychiatric adverse events. *Addiction* 2013; 108: 1336–43.
10. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159: 390–400.
11. Evins AE, Cather C, Pratt SA, et al. Maintenance treatment with varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 145–54.
12. Gibbons RD, Mann JJ. Varenicline, smoking cessation, and neuropsychiatric adverse events. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1460–67.
13. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JP, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350: h1109.
14. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD000031.
15. Molero Y, Lichtenstein P, Zetterqvist J, Gumpert CH, Fazel S. Varenicline and risk of psychiatric conditions, suicidal behaviour, criminal offending, and transport accidents and offences: population based cohort study. *BMJ* 2015; 350: h2388.
16. Thomas KH, Martin RM, Davies NM, Metcalfe C, Windmeijer F, Gunnell D. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013; 347: f5704.
17. Baker TB, Piper ME, Stein JH, et al. Effects of nicotine patch vs varenicline vs combination nicotine replacement therapy on smoking cessation at 26 weeks: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 371–79.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn, text revision. 2000. <http://dsm.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.books.9780890420249.dsm-iv-tr> (accessed Oct 8, 2015).
19. Osman A, Bagge CL, Gutierrez PM, Konick LC, Kopper BA, Barrios FX. The Suicidal Behaviors Questionnaire-Revised (SBQ-R): validation with clinical and nonclinical samples. *Assessment* 2001; 8: 443–54.
20. Posner K, Brown GK, Stanley B, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1266–77.
21. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki—ethical principles for medical research involving human subjects. 2008. <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf> (accessed Oct 8, 2015).
22. International Conference on Harmonisation. Guideline for good clinical practice E6(R1). 1996. <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/good-clinical-practice.html> (accessed Oct 8, 2015).
23. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, research version, patient edition (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute; November, 2002.
24. First M, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, Benjamin LS. Structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders (SCID-II). Washington, DC: American Psychiatric Press, 1997.
25. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361–70.
26. Fagerström K. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerstrom Test for Cigarette Dependence. *Nicotine Tob Res* 2012; 14: 75–78.
27. Hughes JR, Keely JP, Niaura RS, Ossip-Klein DJ, Richmond RL, Swan GE. Measures of abstinence in clinical trials: issues and recommendations. *Nicotine Tob Res* 2003; 5: 13–25.
28. Tonstad S, Davies S, Flammer M, Russ C, Hughes J. Psychiatric adverse events in randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of varenicline: a pooled analysis. *Drug Saf* 2010; 33: 289–301.
29. Kotz D, Viechtbauer W, Simpson C, van Schayck OC, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 761–68.
30. Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M, et al. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 522–33.

Tabellen

	Non-psychiatric cohort* (n=3984)			
	Varenicline (n=990)	Bupropion (n=989)	Nicotine patch (n=1006)	Placebo (n=999)
Demographic characteristics				
Sex				
Male	510 (52%)	503 (51%)	497 (49%)	489 (49%)
Female	480 (48%)	486 (49%)	509 (51%)	510 (51%)
Age (years)	45.8 (13.0)	46.0 (13.0)	46.1 (12.8)	45.9 (12.8)
Race				
White	819 (83%)	820 (83%)	837 (83%)	817 (82%)
Black	135 (14%)	116 (12%)	127 (13%)	126 (13%)
Asian	14 (1%)	16 (2%)	13 (1%)	19 (2%)
Other	22 (2%)	37 (4%)	29 (3%)	37 (4%)
Unspecified	0	0	0	0
Weight (kg)	80.0 (19.5)	80.4 (20.1)	81.6 (19.6)	80.6 (19.3)
Region				
USA	464 (47%)	466 (47%)	476 (47%)	469 (47%)
Western Europe and other countries†	322 (33%)	320 (32%)	322 (32%)	326 (33%)
Eastern Europe‡	111 (11%)	112 (11%)	112 (11%)	111 (11%)
South and Middle America§	93 (9%)	91 (9%)	96 (10%)	93 (9%)
Smoking characteristics				
FTCD score	5.5 (2.0)	5.5 (2.0)	5.6 (2.0)	5.5 (2.0)
Duration of smoking (years)	27.8 (12.8)	28.2 (13.0)	28.2 (12.8)	28.2 (12.6)
Cigarettes smoked per day in past month	20.8 (8.3)	20.6 (7.8)	20.8 (8.2)	20.5 (7.9)
Previous quit attempts	3.3 (13.8)	3.4 (10.3)	3.1 (4.2)	3.2 (7.4)
Participants with at least one previous quit attempt	809 (82%)	808 (82%)	832 (83%)	795 (80%)
Psychiatric characteristics				
Primary diagnosis, SCID				
Unipolar and bipolar mood disorders	--	--	--	--
Anxiety disorders	--	--	--	--
Psychotic disorders	--	--	--	--
Personality disorders	--	--	--	--
HADS				
Total score	4.4 (4.4, 0-28)	4.1 (4.1, 0-24)	4.2 (4.1, 0-25)	4.5 (4.3, 0-22)
Anxiety subscale score	2.8 (2.8)	2.7 (2.6)	2.7 (2.6)	2.9 (2.8)
Depression subscale score	1.6 (2.1)	1.4 (2.0)	1.5 (2.0)	1.6 (2.1)
Lifetime suicide-related history from C-SSRS				
Ideation	48 (5%)	43 (4%)	50 (5%)	49 (5%)
Behaviour	6 (1%)	9 (1%)	7 (1%)	6 (1%)
Receiving psychotropic medication at enrolment	75 (8%)	72 (7%)	85 (8%)	96 (10%)
Antidepressants	22 (2%)	21 (2%)	26 (3%)	36 (4%)
Anxiolytics, hypnotics, and other sedatives	53 (5%)	49 (5%)	61 (6%)	61 (6%)
Antipsychotics	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	7 (1%)
Mood stabilisers	6 (1%)	1 (<1%)	3 (<1%)	10 (1%)
Other¶	1 (<1%)	2 (<1%)	3 (<1%)	0

Data are mean (SD), mean (SD, range), or n (%), unless otherwise stated. C-SSRS=Columbia Suicide Severity Rating Scale. FTCD=Footnote Anxiety and Depression Scale. SCID=Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Axis I or II Di New Zealand, South Africa, and Spain. †Bulgaria, Russia, and Slovakia. §Argentina, Brazil, Chile, and Mexico. ¶Psychostimulant

Table 1: Baseline characteristics

TM 1.2: Therapiestudien

Non-psychiatric cohort* (n=3984)				
	Varenicline (n=990)	Bupropion (n=989)	Nicotine patch (n=1006)	Placebo (n=999)
Primary composite neuropsychiatric endpoint	13 (1.3%)	22 (2.2%)	25 (2.5%)	24 (2.4%)
Estimated primary composite neuropsychiatric adverse events % [95% CI]	1.25% (0.60 to 1.90)	2.44% (1.52 to 3.36)	2.31% (1.37 to 3.25)	2.52% (1.58 to 3.46)
Difference in risk of composite primary endpoint (RD% [95% CI])				
Versus placebo	-1.28 (-2.40 to -0.15)	-0.08 (-1.37 to 1.21)	-0.21 (-1.54 to 1.12)	--
Versus nicotine patch	-1.07 (-2.21 to 0.08)	0.13 (-1.19 to 1.45)	--	--
Versus bupropion	-1.19 (-2.30 to -0.09)	--	--	--
Components of primary neuropsychiatric composite endpoint				
Anxiety‡	0	1 (0.1%)	0	3 (0.3%)
Depression‡	1 (0.1%)	0	0	0
Feeling abnormal‡	0	0	0	0
Hostility‡	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
Agitation§	10 (1.0%)	11 (1.1%)	19 (1.9%)	11 (1.1%)
Aggression§	3 (0.3%)	3 (0.3%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)
Delusions§	0	0	1 (0.1%)	0
Hallucinations§	1 (0.1%)	0	0	0
Homicidal ideation§	0	0	1 (0.1%)	0
Mania§	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)
Panic§	0	4 (0.4%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)
Paranoia§	0	1 (0.1%)	0	0
Psychosis§	0	0	1 (0.1%)	0
Suicidal behaviour§	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
Suicidal ideation§	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)
Completed suicide§	0	0	0	1 (0.1%)

Non-psychiatric cohort* (n=3984)				
	Varenicline (n=990)	Bupropion (n=989)	Nicotine patch (n=1006)	Placebo (n=999)
(Continued from previous page)				
Primary composite neuropsychiatric endpoint (severe intensity only)	1 (0.1%)	4 (0.4%)	3 (0.3%)	5 (0.5%)
Components of primary neuropsychiatric composite endpoint (severe intensity only)				
Anxiety‡	0	1 (0.1%)	0	3 (0.3%)
Depression‡	1 (0.1%)	0	0	0
Feeling abnormal‡	0	0	0	0
Hostility‡	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0
Agitation§	0	0	2 (0.2%)	0
Aggression‡	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0
Delusions‡	0	0	0	0
Hallucinations‡	0	0	0	0
Homicidal ideations‡	0	0	0	0
Mania‡	0	0	0	0
Panic‡	0	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
Paranoia‡	0	0	0	0
Psychosis‡	0	0	0	0
Suicidal behaviour‡	0	1 (0.1%)	0	0
Suicidal ideation‡	0	0	0	1 (0.1%)
Completed suicide‡	0	0	0	1 (0.1%)
Events in the primary endpoint				
Serious adverse events¶	0	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)
Resulting in permanent treatment discontinuations	1 (0.1%)	5 (0.5%)	7 (0.7%)	3 (0.3%)
Leading to interventions**	0	2 (0.2%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)
Combined serious adverse events, severe adverse events, and leading to treatment discontinuations or interventions (at least one of)	2 (0.2%)	8 (0.8%)	8 (0.8%)	10 (1.0%)

Data are n (%), unless otherwise stated. Based on least squares means analysis, point estimate, and its 95% CI. Estimated risk difference is and treatment by cohort interaction. Region uses two-level classification (USA, non-USA). Adverse events reported during treatment and each row, even if they have reported multiple events; participants can be counted in multiple rows. RD=risk difference. *All-treated population (psychiatric cohort) who reported moderate suicidal ideation (serious adverse events) was identified after the clinical database was locked primary study endpoint. †Severe intensity adverse events. ‡Moderate and severe intensity adverse event. §Serious adverse events were: suicide attempt (1), panic (1), placebo, suicidal ideation (2), completed suicide (1); psychiatric cohort: varenicline, suicidal ideation (2), de (1), anxiety plus self-injurious behaviour (1), bupropion, suicide attempt plus schizoaffective disorder (1), exacerbations of bipolar I disorder symptoms (1); nicotine patch, anxiety (2), depression (1); placebo, suicide attempt (1), suicidal ideation (1), aggression (1). **Intervention admission to hospital.

Table 2: Summary of primary neuropsychiatric composite safety endpoint and its components

TM 1.2: Therapiestudien

Non-psychiatric cohort† (n=3984)				
	Varenicline (n=990)	Bupropion (n=989)	Nicotine patch (n=1006)	Placebo (n=999)
Psychiatric disorders	315 (32%)	332 (34%)	301 (30%)	259 (26%)
Abnormal dreams	83 (8%)	47 (5%)	111 (11%)	39 (4%)
Agitation	32 (3%)	29 (3%)	28 (3%)	25 (3%)
Anger	3 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Anxiety‡	46 (5%)	64 (6%)	45 (4%)	57 (6%)
Depressed mood	31 (3%)	13 (1%)	27 (3%)	29 (3%)
Depression	17 (2%)	13 (1%)	8 (1%)	15 (2%)
Depressive symptom	5 (1%)	3 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)
Initial insomnia	7 (1%)	6 (1%)	10 (1%)	4 (<1%)
Insomnia	95 (10%)	126 (13%)	91 (9%)	73 (7%)
Irritability	34 (3%)	29 (3%)	47 (5%)	37 (4%)
Major depression	3 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (<1%)
Middle insomnia	7 (1%)	15 (2%)	13 (1%)	6 (1%)
Nervousness	14 (1%)	18 (2%)	11 (1%)	9 (1%)
Nightmare	9 (1%)	7 (1%)	26 (3%)	3 (<1%)
Panic attack	2 (<1%)	7 (1%)	2 (<1%)	3 (<1%)
Restlessness	14 (1%)	14 (1%)	15 (1%)	14 (1%)
Sleep disorder	31 (3%)	37 (4%)	17 (2%)	19 (2%)
Tension	2 (<1%)	10 (1%)	2 (<1%)	2 (<1%)

Data are n (%). *As classified by the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, version 18.0) derived preferred terms, and occurring during treatment and at most 30 days after last dose. †All treatment groups differ from the Anxiety component of the primary composite endpoint, which is a cluster of several events. The same note applies to other preferred terms in this table (eg, depression, agitation).

Table 4: Mild, moderate, or severe adverse events* coding to the MedDRA category psychiatric treatment group

Abbildungen

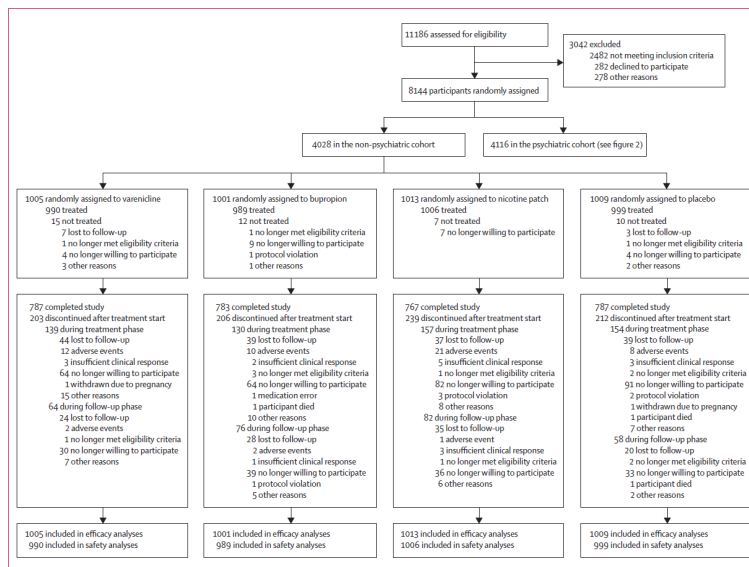


Figure 1: Trial profile: non-psychiatric cohort

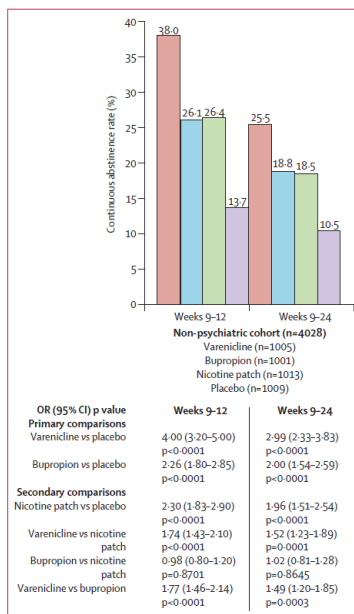


Figure 3: Continuous abstinence rates for weeks 9-12 and 9-24
Analyses based on the all-randomised population. OR=odds ratio.

Table 3A: Neuropsychiatric primary composite safety endpoint

≥1 “severe” adverse event of:			
Anxiety	Depression	Feeling abnormal	Hostility
And/or ≥1 “moderate” or “severe” adverse event of:			
Agitation	Aggression	Delusions	Hallucinations
Homicidal ideation	Mania	Panic	Paranoia
Psychosis	Suicidal ideation	Suicidal behaviour	Completed suicide

Table 7A: Continuous abstinence weeks 9–12 and weeks 9–24: sensitivity analysis in which participants particular visit were considered to be non-abstinent at that visit versus pre-specified analysis

	Non-psychiatric cohort			
	Varenicline (n=1005)	Bupropion (n=1001)	Nicotine patch (n=1013)	Placebo (n=1009)
Abstainers (continuous abstinence weeks 9–12)				
According to pre-specified imputation rules	382 (38.0%)	261 (26.1%)	267 (26.4%)	138 (13.7%)
Without missing carbon monoxide measurements during weeks 9–12 (sensitivity analysis)	376 (37.4%)	255 (25.5%)	261 (25.8%)	135 (13.4%)
Difference	6 (0.6%)	6 (0.6%)	6 (0.6%)	3 (0.3%)
Difference vs placebo				
Pre-specified imputation rules	4.00 (3.20–5.00)	2.26 (1.80–2.85)	2.30 (1.83–2.90)	NA
Sensitivity analysis	3.99 (3.19–4.99)	2.25 (1.78–2.84)	2.29 (1.81–2.88)	NA
Abstainers (continuous abstinence weeks 9–24)				
According to pre-specified imputation rules	256 (25.5%)	188 (18.8%)	187 (18.5%)	106 (10.5%)
Without missing carbon monoxide measurements during weeks 9–24 (sensitivity analysis)	240 (23.9%)	174 (17.4%)	174 (17.2%)	101 (10.0%)
Difference	16 (1.6%)	14 (1.4%)	13 (1.3%)	5 (0.5%)
Difference vs placebo				
Pre-specified imputation rules	2.99 (2.33–3.83)	2.00 (1.54–2.59)	1.96 (1.51–2.54)	NA
Sensitivity analysis	2.88 (2.24–3.72)	1.91 (1.47–2.50)	1.89 (1.45–2.46)	NA

Data are n (%) or OR (95% CI). CI=confidence interval. NA=not applicable. OR=odds ratio



TM 1.2: Therapiestudien

Phase/Zeit (225 Minuten)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
5 Min./5 Min.	PP-Folien		Exempel: Frau Lemke interessiert sich für die medikamentöse Tabakentwöhnung mittels Bupropion und sucht nach guten Gesundheitsinformationen zum Nutzen und Schaden. Im Internet findet sie folgende Meldungen.... Kontroverse Medienmeldungen zu Bupropion	TN hören aufmerksam zu und stellen ggf. Fragen.
25 Min./ 20 Min.	Flipchart		Arbeitsaufgabe: - Stellen Sie sich vor, Sie sollten eine Studie durchführen, die den Nutzen und Schaden von Bupropion zur Raucherentwöhnung untersucht. - Wie würden Sie die Studie aufbauen und durchführen? - Wer dürfte an Ihrer Studie teilnehmen? - Welche Maßnahmen würden Sie mit den Teilnehmenden durchführen? - Woran würden Sie den Nutzen und Schaden von Bupropion festmachen? Wie würden Sie das Ergebnis beurteilen? - Bilden Sie Kleingruppen von 2 bis 3 Personen und notieren Sie Ihre Ideen auf Metaplankarten - Zeit: 20 Minuten	TN bearbeiten Arbeitsauftrag und stellen ggf. Fragen
40 Min./15 Min.	Flipchart		Ergebnispräsentation: Teams präsentieren ihre Ergebnisse an der MPW.	TN präsentieren ihre Ergebnisse.
60 Min./20 Min.	PP-Folien, Pimples	✓ TN erklären, warum nur aus einer RCT kausale Zusammenhänge abgeleitet und damit ein Wirksamkeitsnachweis erbracht werden kann. ✓ TN benennen die Charakteristika des Studientyps RCT.	Vortrag zu: - Pimples-Beispiel - Studiendesigns Kohortenstudie und RCT: Assoziation vs. Kausalität (+Sonnenbrand-Beispiel, Nurses' Health Study) - Warum sind keine kausalen Schlüsse aus Kohortenstudien zulässig? - Einordnung von Kohortenstudien und RCTs hinsichtlich ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft - Aufbau RCT: Warum Confounder so besser kontrolliert werden können	TN hören aufmerksam zu und stellen ggf. Fragen.
		✓ TN erläutern die Bedeutung des primären Endpunktes. ✓ TN erläutern die Bedeutung der sekundären Endpunkte.	Charakteristika eines RCTs - Ein- und Ausschlusskriterien - Stichprobenkalkulation	

TM 1.2: Therapiestudien

Phase/Zeit (225 Minuten)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
		✓ TN erklären den Unterschied zwischen einem Surrogatparameter und patientenrelevantem Endpunkt.	• Endpunkte • Verzerrungen (Bias): Wie wird Verzerrungen entgegengewirkt? • Randomisierung • Verblindung • Analysen: Intention-to-treat-, per-protocol- und as-treated-Analyse • Reporting Bias • Statistische vs. klinische Relevanz • Aufbau einer Publikation	
105 Min./45 Min.	AA	✓ TN beschreiben die Struktur wissenschaftlicher Publikationen und deren Inhalte am Beispiel einer RCT.	Arbeitsauftrag Teil I: • Bitte lesen Sie die Studie von Anthenelli et al. (2016) und beantworten Sie die untenstehenden Fragen. Die Lese- und Bearbeitungszeit beträgt insgesamt 60 Minuten.	TN bearbeiten Arbeitsauftrag und stellen ggf. Fragen
155 Min./50 Min.	PP-Folien		Auswertung des Arbeitsauftrages I: Fragen des Arbeitsauftrages werden nacheinander mit Unterstützung durch PPP durchgegangen. Inhalte: Hier integriert: • kombinierter Endpunkt • Hinweis: in der Studie fehlt die Angabe, dass es eine ITT-Analyse ist, Fragen seitens der Dozentin zum Flow Diagram: Warum sind in safety-Analyse weniger TN enthalten? Wie würde eine per-protocol-Analyse dann aussehen? (Folie 49: Drop-outs) • Frage seitens der Dozentin: Reicht Länge des Follow-ups? • statistische Signifikanz: Interpretation von Konfidenzintervall, Risk difference und p-Wert (+ laienverständliches Beispiel) • Cochrane Risk of Bias Tool	TN melden sich und erläutern ihre Ergebnisse.
160 Min./5 Min.	PP-Folien, AA	✓ TN beschreiben Trugschlüsse und Fehlinterpretationen von Ergebnisdarstellungen.	(Überleitung zum nächsten Arbeitsauftrag) Frage: Wie viele Raucherinnen und Raucher profitieren nun von der Einnahme von Bupropion?	TN hören aufmerksam zu und stellen ggf. Fragen.

TM 1.2: Therapiestudien

Phase/Zeit (225 Minuten)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
		✓ TN erläutern die Bedeutung des Konfidenzintervalls und schätzen die statistische Sicherheit des Ergebnisses angemessen ein. ✓ TN erläutern die Bedeutung des p-Wertes. ✓ TN lernen den Cochrane Risk of Bias Tool zur Bewertung des Verzerrungspotentials einer RCT kennen.	• Vierfeldertafel und Berechnungen werden vorgestellt: Hinweis auf Arbeitsblatt	
190 Min./30 Min.	AA	✓ TN benennen die Felder einer Vierfeldertafel zur Darstellung der Ergebnisse kontrollierter Studien.	Arbeitsauftrag II: Hinweis: Vierfeldertafel ggf. gemeinsam ausfüllen und dann berechnen lassen. Berechnen Sie bitte mittels Vier-Felder-Tafel 1. Fallrate in der Placebogruppe (CER = Control Event Rate) 2. Fallrate in der Interventionsgruppe (EER = Experimental Event Rate) 3. Relatives Risiko (RR = Risk Ratio = Relative Risk) 4. Relative Risikoreduktion/-erhöhung (RRR/RRI = Relative Risk Reduktion/Increase) 5. Absolute Risikoreduktion (ARR/ARI = Absolute Risk Reduction/Increase) 6. Number Needed to Treat für die folgenden Endpunkte: “continuous abstinence weeks 9-12“ bei Einnahme von Bupropion im Vergleich zum Placebo “continuous abstinence weeks 9-24“ bei Einnahme von Bupropion im Vergleich zum Placebo a) Entnehmen Sie die Zahlen zur Berechnung aus Table 7A des Appendix der Studie.	TN bearbeiten Arbeitsauftrag und stellen ggf. Fragen.

TM 1.2: Therapiestudien

Phase/Zeit (225 Minuten)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
			b) Tragen Sie im Anschluss bitte Ihre Ergebnisse in den laienverständlichen Lückentext ein.	
220 Min./30 Min.	PP, AA	✓ TN berechnen die Ereignisrate in der Kontrollgruppe (control event rate), die Ereignisrate in der experimentellen Gruppe (experimental event rate), die absolute und relative Risikoreduktion/-erhöhung sowie das relative Risiko. ✓ TN unterscheiden absolute und relative Risiken. ✓ TN interpretieren Ergebnisse aus einer RCT angemessen.	Auswertung des Arbeitsauftrages II: TN stellen ihre Ergebnisse vor. • Differenzierung von ARR und RRR (Folie) • Schlussfolgerungen • Statistische Signifikanz vs. klinische Relevanz	TN melden sich, um ihre Ergebnisse vorzustellen.
225 Min./5 Min.	Film in PP		Abschluss: Film zu klinischen Studien	TN hören aufmerksam zu.
			Back-up Folien: OR, SD (Angabe bei Alter und Gewicht in RCT von Anthenelli et al.)	

TM 1.3: Systematische Übersichtsarbeiten und Leitlinien



Fallbeispiel: Frau Lemke

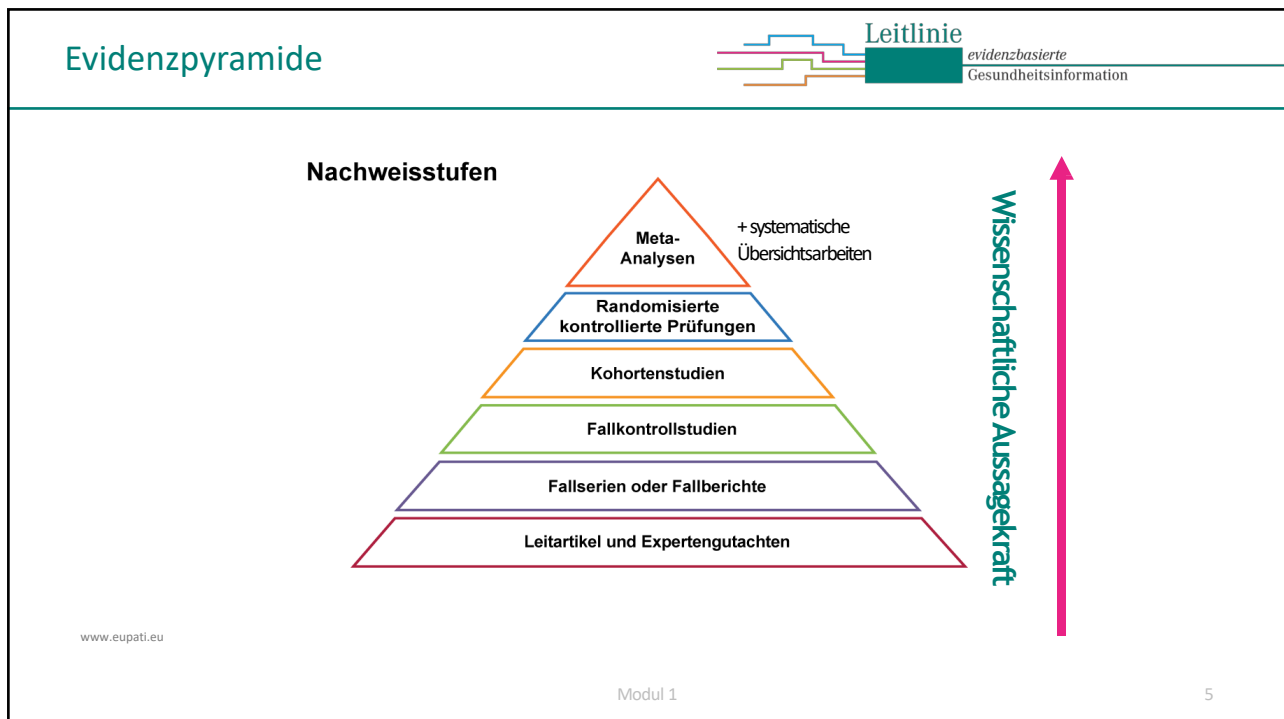
- Welchen Nutzen und Schaden hat die Raucherentwöhnung mittels Bupropion?

Frau Lemke möchte gern mehr über die
Möglichkeit der medikamentösen
Tabakentwöhnung mittels Bupropion erfahren...



Reicht es eine Studie zu lesen?





Systematische Übersichtsarbeit

Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

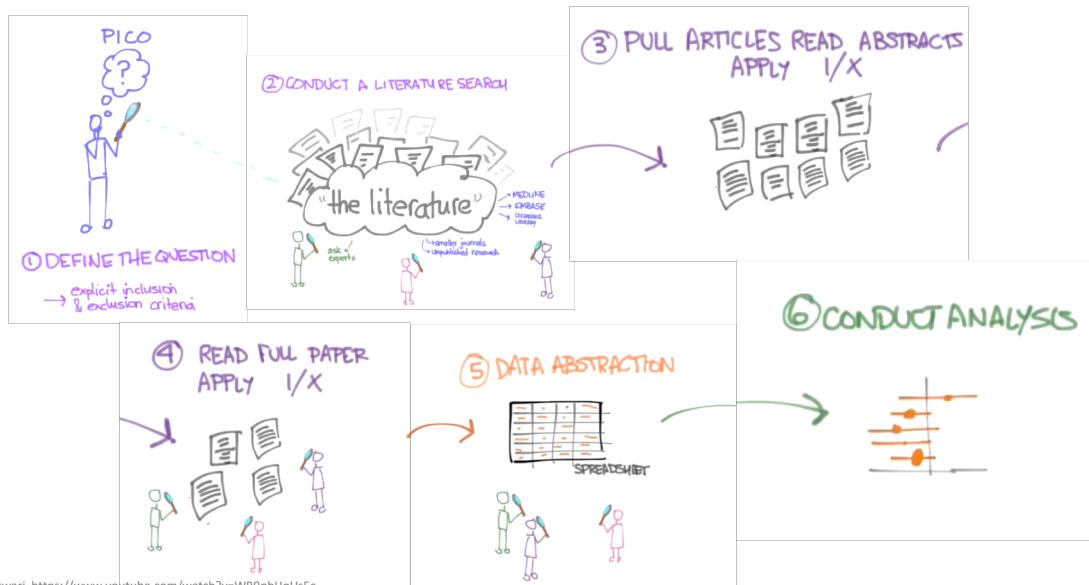
- ...versucht, alle relevante Literatur zu einem bestimmten Thema aufzufinden, aufzuarbeiten, zu bewerten und zusammenfassend darzustellen
- Grundlage sind Primärstudien
- Transparenz = systematische Recherche, kritische Bewertung und Extraktion
- Ermöglicht präzisere Abschätzung der Effekte

Chalmers (1995)

Metaanalyse

- ... ist eine statistische Methode, anhand derer die Ergebnisse aus mehreren Studien innerhalb einer Übersichtsarbeit in einer numerischen Schätzung ausgedrückt werden (besondere Form eines Systematic Reviews)

Wie entsteht ein Systematic Review?



Aufbau der Publikation



- **Zusammenfassung** = Abstract
- **Hintergrund** = Background (am Ende in der Regel Fragestellung)
- **Methoden** = Methods
- **Ergebnisse** = Results
- **Diskussion** = Discussion (Zusammenfassung der Ergebnisse, Diskussion vor dem Hintergrund bisheriger Erkenntnisse, Limitierungen der Arbeit, Ausblick)
- Manchmal: Conclusions oder Implications for practice

Lesen und Bewerten einer systematischen Übersichtsarbeit



Antidepressants for smoking cessation (Review)

Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T

Beurteilung eines Systematic Review

Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

Are the results valid?

What are the results?

How can I apply the results to patient care?

Sensible question?

Exhaustive search?

Quality studies?

Reproducible ass'm?

Heterogeneity?

Over all results?

Precision?

Match my patients?

All outcomes?

Cost/Benefits?

Rahul Patwari, <https://www.youtube.com/watch?v=WB9pbHqUs5c>

Funnel Plot

Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

Standardfehler

Studiengröße

Unpublizierte Studien ○
Publizierte Studien ●

alle Studien
publizierte Studien

Relatives Risiko

favorisiert Intervention favorisiert Kontrolle

Asymmetrie im Funnelplot

publizierte Studien

Relatives Risiko

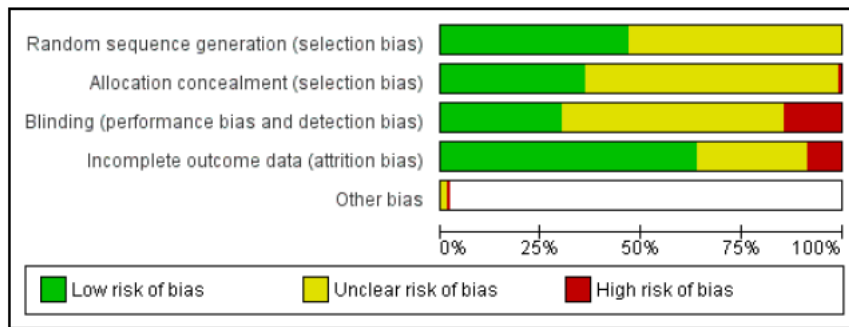
favorisiert Intervention favorisiert Kontrolle

Effekt bei publizierten Studien im Vergleich zu allen Studien stärker ausgeprägt

AWMF (2017) **Abb. 1.** Funnel Plot.

Risk of bias assessment

Figure 1. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Hughes et al. 2014

Leitlinien

„Leitlinien sind systematisch entwickelte Empfehlungen für Ärzte (z.T. auch für Pflegende) über die angemessene Vorgehensweise in Diagnostik und Therapie bei speziellen Erkrankungen zur Wahrung von Qualitätsstandards in der medizinischen Versorgung. Sie sind keine verbindlichen Rechtsnormen, sondern Orientierungshilfen im Sinne von "Handlungs- und Entscheidungskorridoren", von denen im begründeten Einzelfall abgewichen werden kann oder muss.“

ÄZQ (2009)

Auszug aus der S3-Leitlinie



“Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums”

Antidepressiva: Bupropion

Empfehlungsgrad

A

Level of Evidence (aus systematischer
Recherche)

1a

Wenn eine leitliniengerecht durchgeführte medikamentöse Behandlung mit einer Nikotinersatztherapie nicht ausreichend wirksam war, soll Bupropion als pharmakologische Monotherapie zur Tabakentwöhnung unter Beachtung von und nach Aufklärung über mögliche Risiken angeboten werden.

Literatur: 83

Gesamtabstimmung: 08.10.2013 89%

Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. et al. (2015)

Evidenzgrade (Level of evidence)



Klasse Ia:	Evidenz durch mindestens eine Metaanalyse auf der Basis mehrerer methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien
Klasse Ib:	Evidenz durch mindestens eine große, methodisch hochwertige randomisierte Studie
Klasse IIa:	Evidenz durch mindestens eine hochwertige Studie ohne Randomisierung (nichtrandomisierte Interventionsstudien)
Klasse IIb:	Evidenz durch mehrere hochwertige Studien eines anderen Typs, quasi-experimentelle Studie
Klasse III:	Evidenz durch mehr als eine methodisch hochwertige nicht-experimentelle Studie (z.B. nicht-interventionelle Studien, prospektive Beobachtungsstudien, Fall-Kontroll-Studien, Korrelationsstudien)
Klasse IV:	Evidenz aufgrund von Berichten / Meinungen von Experten, Konsensuskonferenzen und klinischer Erfahrung von anerkannten Autoritäten

Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. et al. (2015)

Empfehlungsgrade = Grades of recommendation



- GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation)

A	Starke Empfehlung	↑↑
B	Empfehlung	↑
0	Empfehlung offen	↔

Empfehlungen



Starke Empfehlung für eine Maßnahme	↑↑	<i>... soll eingesetzt werden</i>
Abgeschwächte Empfehlung für eine Maßnahme	↑	<i>... sollte eingesetzt werden</i>
Offene Empfehlung	↔	<i>... kann eingesetzt werden</i>
Abgeschwächte Empfehlung gegen eine Maßnahme	↓	<i>... sollte nicht eingesetzt werden</i>
Starke Empfehlung gegen eine Maßnahme	↓↓	<i>... soll nicht eingesetzt werden</i>

Standards		Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation
Standards für die Erstellung von vertrauenswürdigen klinischen Leitlinien		
Transparenz	Transparente Darstellung von Entwicklungsprozessen und Finanzierung (Methodenreport)	
Management von Interessenskonflikten	Minimierung von Interessenskonflikten und transparente Darstellung	
Zusammensetzung der Leitliniengruppe	Multidisziplinäre und ausgewogene Zusammensetzung der Leitliniengruppe aus KlinikerInnen, MethodikerInnen und PatientInnen-VertreterInnen	
Schnittstelle zwischen systematischem Review und Leitlinie	Systematische Reviews sollen den Qualitätsstandards des IOM entsprechen. Werden systematische Reviews speziell für die Leitlinie erstellt, ist eine Zusammenarbeit von Leitliniengruppe und MethodikerInnen (falls kein Teil der Leitliniengruppe) vorteilhaft, v.a. in Hinblick auf Ziele und Herangehensweise	
Schaffen der Evidenzgrundlage für Empfehlungen und Bewertung ihrer Stärke	Evidenzerstellung (systematische Reviews) als Grundlage für Empfehlungen; Bewertung der Qualität der Evidenz und der Stärke von Empfehlungen. Genaue Beschreibung von: • Nutzen und Schaden • Vorhandene Evidenz und mögliche Evidenzlücken • Qualität der Evidenz (interne Validität) und Anwendbarkeit (externe Validität) • Konsistenz • Einfluss von Werten, Meinungen, Hypothesen und klinischen Erfahrungen	
Formulierung von Empfehlungen	Standardisierte Formulierung von klaren Empfehlungen und Beschreibung der für die Handlungsempfehlungen zutreffenden Bedingungen	
Externer Review	Externe ReviewerInnen sollten im Idealfall das ganze Spektrum an Stakeholdern abdecken; der externe Review-Prozess und nachfolgende Änderungen sollten dokumentiert werden	
Aktualisierung	Regelmäßiges Monitoring der Literatur; Aktualisierung von Leitlinien, wenn neue relevante Evidenz zur Verfügung steht	

Mahlknecht et al. (2015)

Klassifizierung von Leitlinien		Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation
▪ S1: von einer Expertengruppe im informellen Konsens erarbeitet (Ergebnis: Empfehlungen) ▪ S2: eine formale Konsensfindung ("S2k") und/oder eine formale "Evidenz"-Recherche ("S2e") hat stattgefunden ▪ S3: Leitlinie mit allen Elementen einer systematischen Entwicklung (Logik-, Entscheidungs- und "outcome"-Analyse). → Nationale Versorgungsleitlinien entsprechen methodisch der Klasse S3.		

TM 1.3: Systematische Übersichtsarbeiten und Leitlinien

Recherche nach Leitlinien



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation



[Website](#) [Guidelines](#)

[HOME](#) [MEMBERSHIP](#) [CONFERENCE](#) [WORKING GROUPS](#) [LIBRARY & RESOURCES](#) [COMMUNITIES](#) [ABOUT G-I-N](#)

Library & Resources / International Guideline Library

Search

International Guideline Library

Language

Publication

Advanced Search

6557

96

83

Documents Organisations Countries

Most visited Guidelines
based on unique views from this and last month

1. **Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update)** — Guidelines International Network

www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library

Recherche nach Leitlinien



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

NICE National Institute for Health and Care Excellence

[NICE Pathways](#) [NICE guidance](#) [Standards and indicators](#) [Evidence services](#)

Find guidance

Choose a category to find guidance in your area:

[Conditions and diseases](#)

[Health protection](#)

[Lifestyle and wellbeing](#)

[Population groups](#)

[Service delivery, organisation and staffing](#)

[Settings](#)

NICE guidance

[By month](#)
[In development](#)
[Consultations](#)
[About NICE guidance](#)

Lists of NICE guidance, including published guidance, in development and consultations

[All NICE guidelines](#)
[Clinical guidelines](#)
[Public health guidelines](#)
[Social care guidelines](#)
[Safe staffing guidelines](#)
[Antimicrobial prescribing guidelines](#)
[Medicines practice guidelines](#)
[Cancer service guidelines](#)

[Quality standards](#)
[Technology appraisal guidance](#)
[Interventional procedures guidance](#)
[Medical technologies guidance](#)
[Diagnostics guidance](#)
[Highly specialised technologies guidance](#)

www.nice.org.uk/guidance

TM 1.3: Systematische Übersichtsarbeiten und Leitlinien

Recherche nach Leitlinien



Search SIGN

SIGN 25 YEARS Our guidelines Who we are What we do Patient involvement Get involved

Current guidelines

Number	Guideline Title	Topic	Publication Date
151	Management of stable angina	Cardiovascular	2018
155	Pharmacological management of migraine	Central nervous system	2018
154	Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes	Endocrine, Nutritional and Metabolic	2017
153	British guideline on the management of asthma	Respiratory	2016
150	Cardiac rehabilitation	Cardiovascular	2017
149	Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease	Cardiovascular	2017
148	Acute coronary syndrome	Cardiovascular	2016
147	Management of chronic heart failure	Cardiovascular	2016
146	Melanoma	Cancer	2017
145	Assessment, diagnosis and interventions for autism spectrum disorders	Mental health and behavioural conditions	2016
144	Glaucoma referral and safe discharge	Eye	2015
143	Diagnosis and management of epilepsy in adults	Central nervous system	2015
142	Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures	Musculoskeletal	2015
140	Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma	Cancer	2014
130	Care of dehydrated patients	Other	2014

www.sign.ac.uk/our-guidelines.html

Recherche nach Leitlinien



NCBI Resources How To

PubMed.gov PubMed smoking cessation

US National Library of Medicine National Institutes of Health

Create RSS Create alert Advanced

Article types Meta-Analysis Systematic Reviews Customize

Text available Abstract Free full text Full text Publication date 5 years 10 years Custom range Species Humans Other Animals Clear all Show additional

Article types Electronic Supplementary Materials English Abstract Evaluation Studies Feasibility Government Publications Guideline Historical Article Interactive Tutorial Interview Introductory Journal Article Journal Article Lectures Legal Cases Legislation Letter Meta-Analysis Multicenter Study News Show

Format: Summary Sort by: Most Recent Per page: 20 Send to Filters: Manage Filters

Best match

Results by year

Related searches smoking cessation intervention varenicline smoking cessation

PMIC Images search for cessation

Impact of community pharmacist-provided preventive services on clinical, utilization, and economic outcomes: An umbrella review.

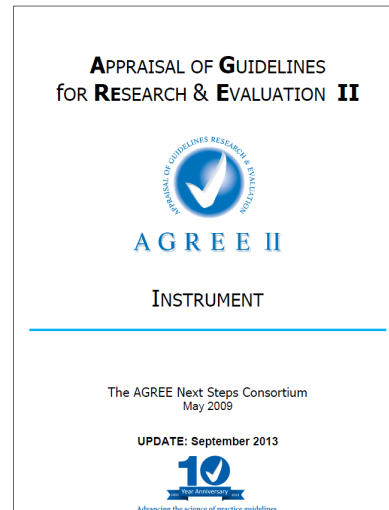
TM 1.3: Systematische Übersichtsarbeiten und Leitlinien

Bewertung von Leitlinien



Deutsche Version:
www.agreetrust.org/resource-centre/agree-ii-translations/

www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf



Interessenkonflikte in Leitlinien



TABELLE 3

Häufigkeit von finanziellen Interessenkonflikten in deutschen Leitlinien

60 Leitlinien aus den Jahren 2009–2011 mit offengelegten Interessenkonflikterklärungen, Angaben zu 1 379 Autorinnen und Autoren

Autorinnen und Autoren mit mindestens einer Form von finanzieller Beziehung/Sachverhalt (Fragen 1–5 des AWMF-Formblatts)	680 (49 %)
Autorinnen und Autoren mit mindestens drei Formen von finanziellen Beziehungen/Sachverhalten (Fragen 1–5 des AWMF-Formblatts)	181 (13 %)
Leitlinien, in denen 0 % der Autorinnen und Autoren eine/n finanzielle Beziehung bzw. Sachverhalt offenlegten	3 (5 %)
Leitlinien, in denen 1–25 % der Autorinnen und Autoren mindestens eine/n finanzielle Beziehung bzw. Sachverhalt offenlegten	8 (13 %)
Leitlinien, in denen 26–50 % der Autorinnen und Autoren mindestens eine/n finanzielle Beziehung bzw. Sachverhalt offenlegten	16 (27 %)
Leitlinien, in denen 51–75 % der Autorinnen und Autoren mindestens eine/n finanzielle Beziehung bzw. Sachverhalt offenlegten	21 (35 %)
Leitlinien, in denen 76–100 % der Autorinnen und Autoren mindestens eine/n finanzielle Beziehung bzw. Sachverhalt offenlegten	12 (20 %)

Langer et al. (2012)

TM 1.3: Systematische Übersichtsarbeiten und Leitlinien

Referenzen



- ÄZQ. Fortbildungskonzept Patientensicherheit 2009. <https://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/literatur/fbkonzept-ps.pdf>. Zugriff 28.08.2018.
- Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht). (2015). S3-Leitlinien Tabakkonsum (Rauchen), abhängiger und schädlicher: Screening, Diagnostik und Behandlung *AWMF Registrierungsnummer: 076-006*.
- Chalmers I, Altman DG. Systematic Reviews. BMJ Publishing Group 1995.
- Hirsh J, Guyatt G. Clinical experts or methodologists to write clinical guidelines? *Lancet*. 2009;374(9686):273-5. Epub 2009/04/28.
- Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, Kearon C, Crowther M, Gutterman D, et al. The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. *Annals of internal medicine*. 2010;152(11):738-41. Epub 2010/05/19.
- Guyatt, G., Oxman, A. D., Akl, E. A., Kunz, R., Vist, G., Brozek, J., . . . Schünemann, H. J. (2011). GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(4), 383-394. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
- Langer, T., Conrad, S., Fishman, L., Gerken, M., Schwarz, S., Weikert, B., Ollenschläger, G., Weinbrenner, S., (2012) Interessenkonflikte bei Autoren medizinischer Leitlinien. Eine Analyse der Leitlinien deutscher Fachgesellschaften 2009-2011. *Dtsch Arztebl Int*; 109(48): 836-42; DOI: 10.3238/arztebl.2012.0836
- Mahlknecht, P., Glechner, A., & Gartlehner, G. (2015). [Guideline development: Going from evidence to recommendations. Challenges and opportunities--a methodologist's view]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*, 109(4-5), 319-329. doi:10.1016/j.zefq.2015.06.009
- PROSPERO. (2018). International prospective register of systematic reviews. Retrieved from <https://www.crd.york.ac.uk/prospere/>
- Ressing, M., Blettner, M., & Klug, S. J. (2009). Systematic Literature Reviews and Meta-Analyses. *Dtsch Arztebl International*, 106(27), 456-463. doi:10.3238/arztebl.2009.0456
- Weckmann, G., Chenot, J.-F., & Reber, K. C. (2015). *A practical approach to reading and interpreting meta-analyses* (Vol. 91).

Bitte bearbeiten Sie folgende Aufgaben

- Lesen Sie zunächst den Auszug aus dem Cochrane Review von Hughes et al. (2015).
- Beantworten Sie dann die folgenden Fragen.

Textfragen:

1. Was ist die konkrete Fragestellung der Übersichtsarbeit?

2. Was waren die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien?

3. Was sind die Endpunkte und wie wurden diese erhoben?

4. Wie wurde nach relevanter Literatur gesucht?

5. Wie viele Artikel wurden in den Systematic Review eingeschlossen, die Bupropion mit Placebo verglichen?

6. Wie waren die Patientengruppen zusammengesetzt?

7. War deren Ausgangslage vergleichbar?

8. Beschreiben Sie den Effekt durch Bupropion im Vergleich zu einem Placebo.

9. Gab es "Ausreißer" beim Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Studien?

10. Was war die Schlussfolgerung der Autorinnen und Autoren?



Antidepressants for smoking cessation (Review)

Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T

Auszug aus:

Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 1. Art. No.: CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub4.

Antidepressants for smoking cessation (Review)
Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON [Explanation]

Bupropion for smoking cessation						
Patient or population: people who smoke Intervention: bupropion						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Bupropion				
Bupropion versus placebo/control. Abstinence Follow-up: 6+ months	115 per 1000 ¹	187 per 1000 (172 to 203)	RR 1.62 (1.49 to 1.76)	13728 (44 studies)	⊕⊕⊕⊕ high ^{2,3}	
Bupropion and NRT versus NRT alone. Abstinence Follow-up: 6+ months	186 per 1000 ¹	221 per 1000 (175 to 281)	RR 1.19 (0.94 to 1.51)	3487 (12 studies)	⊕⊕○○ low ^{3,4,5}	
Bupropion versus NRT. Abstinence Follow-up: 6+ months	254 per 1000 ¹	244 per 1000 (216 to 277)	RR 0.96 (0.85 to 1.09)	4086 (8 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ⁴	
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.						

¹Control risk calculated as mean across included studies

²Sensitivity analyses including only those studies judged to be at low risk of bias did not impact the pooled results

┆ Funnel plot did not show evidence of asymmetry
┆ All but one study at unclear or high risk for selection bias
┆ Inconsistency across pooled results (I^2 squared = 52%)

Hintergrund

Während die Nikotinersatztherapie, die am meisten verbreitete Pharmakotherapie zur Raucherentwöhnung ist, möchten manche Menschen lieber eine Methode, die kein Nikotin verwendet. Andere benötigen eine alternative Behandlung, nachdem sie mit Nikotinersatz keinen Erfolg hatten.

Der Schwerpunkt dieser Übersichtsarbeit und Metaanalyse liegt auf Studien, die einen Nachweis für die Wirksamkeit von Antidepressiva auf den langfristigen Raucherentzug erbringen. Diese Studien werden im Abschnitt *Wirksamkeit von Interventionen* beschrieben. Für Pharmakotherapien, für die es noch keinen Langzeitdaten gibt, beschreiben wir kurz die Ergebnisse aus ausgeschlossenen Kurzzeitstudien im Abschnitt *Beschreibungen der Studien*.

Ziele

Ziel ist es, die Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten mit antidepressiver Wirkung zur Unterstützung der langfristigen Raucherentwöhnung zu bewerten. Diese Medikamente beinhalten: Bupropion, ...

Für jedes Medikament, das in einer Studie zur Raucherentwöhnung identifiziert wurde, haben wir analysiert, ob es wirksamer als ein Placebo oder eine alternative Behandlung zum langfristigen Rauchverzicht ist.

Methoden

Einschlusskriterien für diesen Systematic Review

Studien

Wir untersuchten randomisierte Studien mit Follow-ups (Nachbeobachtung) von 6 Monaten oder länger, die Antidepressiva mit einem Placebo oder einer alternativen therapeutischen Kontrolle oder die unterschiedliche Dosierungen eines Antidepressivums verglichen. Sicherheitshalber prüften wir Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, die Antidepressiva mit Placebo oder mit keinen pharmakotherapeutischen Kontrollen verglichen und berücksichtigten auch Beobachtungsdaten. Studien wurden unabhängig von ihrem Veröffentlichungsstatus und ihrer Publikationssprache einbezogen.

Studienteilnehmende

Derzeitige Zigarettenrauchende oder Rauchende, die vor kurzem aufgehört haben (für Versuche über Rezidivprävention).

Interventionen

Behandlung mit irgendeinem Medikament mit antidepressiven Eigenschaften, welches den Versuch das Rauchen aufzugeben unterstützt oder um einen Rückfall zu verhindern oder um die Anzahl der gerauchten Zigaretten zu reduzieren und anschließend das Rauchen aufzugeben. Nicht

eingeschlossen wurden Studien, in denen alle Teilnehmenden zwar das gleiche pharmakotherapeutische Regime, aber unterschiedliche Verhaltenshilfen erhielten.

Outcomes

Die Wirksamkeit wurde gemessen durch a) den Rauchverzicht oder b) die Reduzierung des Zigarettenkonsums auf 50% oder weniger ab der Baseline-Erhebung. Die Evaluierung erfolgte jeweils beim Follow-up mindestens 6 Monate nach Behandlungsbeginn. Die Bewertung der Sicherheit erfolgte anhand der Häufigkeit schwerer und anderer unerwünschter Ereignisse sowie von Abbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Suchmethoden zur Identifizierung von Studien

Wir identifizierten Studien aus dem Cochrane Tobacco Addiction Group's Specialised Register. Zum Zeitpunkt der aktualisierten Suche im Juli 2013, enthielt das Register die Suchergebnisse aus dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in der Ausgabe 5 in 2013; aus MEDLINE (via OVID) aktualisiert zum 2013-06-07; aus EMBASE (via OVID) bis zur Woche 24-2013; und aus PsycINFO (via OVID) aktualisiert zum 2013-06-10. Die vollständigen Suchstrategien und eine Liste anderer gesuchter Ressourcen können dem Modul der [Tobacco Addiction Group](#) in der Cochrane Library entnommen werden. Wir haben das Register nach Studien durchsucht, die Bupropion, Nortriptylin oder jede andere Pharmakotherapie bewerten, die allgemein mit antideressiver Wirkung eingestuft wird. Die Suchbegriffe schlossen relevante individuelle Namen/Bezeichnungen von Medikamenten ein sowie die Wörter antidepressant* oder depressive*. Wir haben die Referenzlisten dieser Studien sowie aktuelle Reviews über Pharmakotherapien ohne Nikotin und Abstracts aus den Treffen der Society for Research on Nicotine and Tobacco (Forschungsgesellschaft für Nikotin und Tabak) geprüft. Siehe [Appendix 1](#) für die Suchstrategie des Registers.

Datenerfassung und Analyse

Ein Autor (LS) hat die Suche durchgeführt, die Titel und Abstracts bzgl. Relevanz geprüft und die Volltexte von den geeigneten oder möglich geeigneten Studien erhalten. Um zusätzliche Daten zu erhalten wurde versucht, die Autoren von Abstracts von Fachtagungen zu kontaktieren, die über potentiell geeignete Studien berichteten. Artikel, die Sekundäranalysen aus geeigneten Studien beschrieben, wurden als zusätzliche Referenzen unter dem Identifikator der Hauptstudien gelistet. Zwei unabhängige Autoren (LS und TL oder JHB) extrahierten Studiendaten und verglichen die Ergebnisse. Unstimmigkeiten wurden im gegenseitigen Einvernehmen beigelegt. Wenn verfügbar, wurde die folgende Information in der Tabelle [Eigenschaften der inkludierten Studien](#) eingetragen:

- Art des Antidepressivums
- Land und Setting
- Rekrutierungsmethode
- Benutzte Definition für "Raucher"
- Demografische Angaben über die Teilnehmenden (d.h. durchschnittliches Alter, Gender, durchschnittliche Anzahl von Zigaretten pro Tag)
- Beschreibung der Intervention und der Kontrollgruppe (inkl. Dosis, Zeitplan und Verhaltenshilfen, die für alle gemeinsam waren)

- Outcome(s), die in der Metaanalyse benutzt wurden, einschl. Länge des Follow-ups (Nachbeobachtung), Definition von "Abstinenz", und die biochemische Validierung des Aufgebens vom Rauchen
- Finanzierungsquellen

Bewertung des Verzerrungspotenzials in den eingeschlossenen Studien

In den eingeschlossenen Studien wurden die Risiken für Selektionsbias (Methode der Generierung der Randomisierungssequenz und der verdeckten Zuteilung), Performance und Detection Bias (das Vorhandensein oder Fehlen von Blindung), Attrition Bias (Höhe und Meldung über Drop-outs in der Nachbeobachtungsphase) und alle anderen Bedrohungen der Validität der Studien bewertet.

Studien wurden mit einem hohen Risiko für Performance und Detection Bias eingestuft, wenn die Teilnehmenden oder das Personal nicht verblindet waren oder wenn es Hinweise auf eine Entblindung gab. Wenn zu wenig Informationen für die Bewertung vorhanden waren, wurden die Studien mit einem unklarem Risiko eingestuft und mit einem niedrigen Risiko, wenn die Studien detaillierte Angaben zur Verblindung der Teilnehmenden und des Personals gaben bzw. wenn es keine Hinweise auf eine Entblindung gab. Studien wurden mit einem niedrigen Risiko der Verzerrung durch Drop-outs (Attrition Bias) eingestuft, wenn mehr als die Hälfte der Teilnehmenden beim letzten Follow-up noch befragt werden konnten und wenn die Anzahl, derer die nachbeobachtet wurden, über die Studienarme hinweg vergleichbar waren (Differenz < 20%).

Messung des Behandlungseffektes

In jeder Studie verwendeten wir die strengsten verfügbaren Kriterien, um den Rauchverzicht zu definieren, also verwendeten wir die am längsten berichteten Follow-ups und extrahierten Zahlen für nachhaltige Abstinenz anstelle von Punktprevalenz, wenn beide präsentiert wurden. In Studien mit einer biochemischen Validierung des Rauchverzichts wurden nur die Personen, die die Kriterien für eine biochemisch bestätigte Abstinenz erfüllten, als Rauchstopper angesehen. Wir haben, soweit es ging, eine Intention-to-Treat-Analyse mit den Personen durchgeführt, die entweder die Studienteilnahme abgebrochen haben oder beim Follow-up nicht vorhanden waren und diese als Weiterräucher behandelt. Wo Personen scheinbar randomisiert wurden, aber nicht in die vom Autor präsentierten Daten einbezogen wurden, haben wir dies in der Studienbeschreibung vermerkt (siehe Eigenschaften der eingeschlossenen Studien). Die Annahme, dass die beim Follow-up nicht mehr vorhandenen Personen (=Drop-outs) Räucher waren, stellt sicher, dass die tatsächlichen Ausfälle konservativ sind, aber nicht notwendigerweise zu konservativen relativen Behandlungseffekten (z.B. Risikoverhältnisse) führen, wenn die Ausfälle beim Follow-up in der Kontrollgruppe höher sind als in der Interventionsgruppe (Hall 2001). Manche Studien verwenden jetzt alternative Methoden, um die Wirkung von fehlenden Daten (Missing data) zu modellieren (Hall 2001; Niaura 2002). Wenn differenzierte Ergebnisse unter Verwendung alternativer Modelle berichtet wurden, haben wir geprüft, ob die Ergebnisse der Metaanalyse auf die Verwendung unterschiedlicher Bezugsgrößen anfällig reagierten.

Einschätzung der Heterogenität

Um die statistische Heterogenität zu untersuchen, verwenden wir die I^2 -Statistik mit der Formel $[(Q - df) / Q] \times 100\%$, wo Q die χ^2 -Statistik ist und df die Freiheitsgrade (Higgins 2003). Dies beschreibt den Prozentsatz der Wirkungsvariabilität und nimmt an, dass dies der Heterogenität zuzuschreiben

ist und nicht einem Stichprobenfehler (Chance). Wir verwendeten Schwellenwerte von 25% und 50%, was auf eine moderate bzw. substantielle Heterogenität hindeutet. Wir geben zwar eine zusammenfassende Statistik, aber die daraus resultierenden Schlussfolgerungen sind mit Zurückhaltung zu verstehen. Wenn es sich um wenige kleine Studien handelt, werden die Konfidenzintervalle groß sein.

Einschätzung von Reporting Bias

Die Ableitung der zusammenfassenden Statistik geht implizit davon aus, dass Daten aus allen randomisierten Studien ohne Einschränkungen verfügbar sind und keine Verzerrungen aufgrund der Nichtveröffentlichung ungeeigneter Ergebnisse oder durch Ausschluss von randomisierten Einzelpersonen entstehen könnten. Es gibt Hinweise, dass ein Publication Bias im Forschungsgebiet der Raucherentwöhnung vorliegt ([Egger 1997](#)). Dieses Thema wird im Cochrane Review zur Nikotin-Ersatztherapie (NET) weiter diskutiert ([Stead 2012](#)). Wir haben daher unveröffentlichte Studien oder Studienabstrakte nur dann inkludiert, wenn ausreichende Details vorhanden waren. Wenn nötig haben wir die Autoren um weitere Daten gebeten. Wenn es ausreichende Daten gab (zehn oder mehr Studien in einem Vergleich), verwendeten wir Funnel plots (Trichterdiagramme), um einen Publikationsbias zu untersuchen.

Datensynthese

Wir haben die einzelnen Studienergebnisse als relatives Risiko = (Risk ratio (RR)) zusammengefasst, berechnet als: (Anzahl der Rauchstopps in der Interventionsgruppe/ Anzahl der Randomisierungen in der Interventionsgruppe) / (Anzahl der Rauchstopps in der Kontrollgruppe/ Anzahl der Randomisierungen in der Kontrollgruppe). Ein Risikoverhältnis größer als 1,0 deutet auf eine höhere Abstinenzrate in der Behandlungsgruppe als in der Kontrollgruppe hin. Für jede Art von Medikation, bei der mehr als eine geeignete Studie identifiziert wurde, führten wir eine Metaanalyse unter Anwendung der Mantel-Haenszel Fixed-Effekt-Methode, um eine gebündeltes Relatives Risiko (Risk Ratio) mit 95% Konfidenzintervallen ausrechnen zu können ([Mantel 1959](#)). Wenn eine Studie mehr als eine Interventionsgruppe in einer gepoolten Analyse beisteuerte, teilten wir die Kontrollgruppe auf, um eine Doppelerfassung zu vermeiden. Unter Anwendung der Cochrane-Methodik haben wir Tabellen für die Zusammenfassung der Ergebnisse zu der Wirksamkeit von Bupropion und Nortriptylin erstellt. Wenn wir über die Wirksamkeit sprechen, beziehen wir uns immer auf die Risikoraten/relatives Risiko (Risk ratio) und nicht auf absolute Abstinenzraten.

Subgruppenanalyse und Untersuchung der Heterogenität

Wir unterschieden zwischen Studien, die ein Antidepressivum als einzelne Pharmakotherapie testen und solchen, die ein Antidepressivum als Ergänzung zur Nikotinersatztherapie am Anfang der Entwöhnung testen. Wir unterschieden ebenfalls zwischen Studien über Entwöhnung und solchen, bei denen die Intervention die Rückfallprävention oder die Verringerung der Anzahl der gerauchten Zigaretten betraf. Für Studien über Bupropion haben wir Subgruppenanalysen über die Dauer des Follow-ups, Rekrutierungsmethode (klinisch/aus der Allgemeinheit) und Art der Verhaltensunterstützung eingeschlossen. Bei der Subgruppenanalyse über Höhe der Zusatzunterstützung verwendeten wir die gleichen Kriterien wie in dem Cochrane Review zur Nikotinersatztherapie ([Stead 2012](#)); geringe Intensität der Unterstützung wurde als Teil der Routineversorgung angesehen, sodass die mit dem Rauchenden verbrachte Zeit (einschl. der

Bewertung für die Studie) bei der ersten Konsultation weniger als 30 Minuten betragen durfte und es durfte auch nicht mehr als zwei weitere Bewertungs- und Unterstützungsbesuche geben. Wenn berichtet, extrahierten wir Daten aus Analysen, die eine potentielle Interaktion zwischen aktueller Depression oder Vorgeschichte von Depressionen und Ausfallquoten bewerteten. Wir haben uns auf die Definition von Depressionen verlassen, die von Studienautoren verwendet wurden, die sowohl formale Diagnosen als auch Werte auf validierten Depressionsskalen beinhalten.

Unerwünschte Ereignisse

Unter **Ergebnisse** finden Sie Tabellen, die eine Zusammenfassung der unerwünschten Nebenwirkungen von Medikamenten aus klinischen Studien über das Rauchenaufgeben enthalten, für die ein Wirksamkeitsnachweis erbracht wurde (Bupropion und Nortriptylin). Die Tabellen zeigen alle Studien auf, in denen eine Gruppe eine Pharmakotherapie enthielt und die andere Gruppe nicht.

Für diese Aktualisierung haben wir zusätzlich Metaanalysen über ernste Nebenwirkungen (SAEs) von Bupropion und Nortriptylin durchgeführt. Gemäß der Definition der US Food and Drug Administration (FDA) wurden SAEs definiert als jedes Ereignis, das lebensbedrohlich war, zur Hospitalisierung, Tod, Invalidität oder bleibenden Schäden führte oder eine Intervention erforderte, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern ([FDA Definition](#)). Um in SAE-Analysen eingeschlossen zu werden, mussten Studien die folgenden drei Kriterien erfüllen:

- die durchgeführte Behandlung wurde mit einem Placebo kontrolliert oder eine Kontrolle ohne Pharmakotherapie,
- keine Gruppe erhielt zu dem verabreichten Antidepressivum eine zusätzliche Pharmakotherapie und
- SAEs wurden während oder innerhalb von 30 Tagen mit aktiver Behandlung gemeldet.

Wir differenzieren zwischen Studien, die besagen, dass keine SAEs aufgetreten sind (in die Analysen einbezogen) und solchen, die nicht über SAEs berichtet haben, in denen es möglich ist, dass keine Ereignisse aufgetreten sind, aber nicht explizit klargestellt wurden (ausgeschlossen von den Analysen und in AE-Tabellen erfasst). Zusätzlich zum Screening von eingeschlossenen Studien haben wir auch ausgeschlossene Studien von Nortriptylin und Bupropion untersucht, bei denen der Grund für den Ausschluss das kurzfristige Follow-up war. Wenn diese Studien die oben genannten drei Kriterien erfüllten, wurden sie in die SAE-Metaanalyse aufgenommen. Wie bei den Metaanalysen zur Raucherentwöhnung haben wir als Bezugsgröße die Anzahl der Randomisierten und die kalkulierten Risikoraten (Risk Ratio) für jeden Vergleich genommen, der kalkuliert wurde als (Anzahl der Ereignisse in der Interventionsgruppe/Anzahl der Randomisierungen in der Interventionsgruppe)/(Anzahl der Ereignisse in der Kontrollgruppe/Anzahl der Randomisierungen in der Kontrollgruppe). Für Nortriptylin und Bupropion haben wir jede SAE als Outcome of Interest verwendet. Aus Sorge um die spezifischen Nebenwirkungen von Bupropion haben wir auch psychiatrische und kardiovaskuläre SAEs separat für Bupropionstudien analysiert.

Ergebnisse

Studienbeschreibungen

In der Tabelle [Eigenschaften der eingeschlossenen Studien](#) finden Sie weitere Information zu den Studiendesigns.

Wir haben 80 ausgeschlossene Studien gelistet. Davon handelte es sich meistens um kurzfristige oder im Labor durchgeführte Studien. Für Medikamente, für die es wenig oder keinen Nachweis aus langfristigen Studien gab, haben wir die Ergebnisse aus den kurzfristigen Studien kurz beschrieben. In der Tabelle [Eigenschaften der ausgeschlossenen Studien](#) finden Sie die Gründe für den Ausschluss. Zwei placebo-kontrollierte Studien untersuchten die Anwendung von Bupropion für die Kautabak/Schnupftabak-Entwöhnung ([Dale 2002](#); [Glover 2002](#)). Diese Studien wurden in diesem Review ausgeschlossen, sind aber im Cochrane Review über Interventionen zur Kautabak/Schnupftabak-Entwöhnung enthalten ([Ebbert 2011](#)). Artikel, die über zusätzliche Outcomes oder Subgruppenanalysen aus eingeschlossenen Studien berichten, sind als Referenzen im Studienidentifikator angegeben. Eine weitere Studie ist potentiell relevant, hatte aber unzureichende Daten, um zum Zeitpunkt der Veröffentlichung eingeschlossen zu werden ([Rose 2013a](#)).

Bupropion

66 Studien über Bupropion mit einem langfristigen Follow-up wurden eingeschlossen. Die Outcomes von vier Studien basieren auf Abstracts von Tagungen oder auf Daten von Pharmaunternehmen ([Ferry 1992](#); [Ferry 1994](#); [Selby 2003](#); [SMK20001](#)).

Die meisten eingeschlossenen Studien wurden in Nordamerika durchgeführt, aber einige Studien kommen auch aus Europa ([Aubin 2004](#); [Dalsgarð 2004](#); [Fossati 2007](#); [Górecka 2003](#); [Rovina 2009](#); [Stapleton 2013](#); [Wagena 2005](#); [Wittchen 2011](#); [Zellweger 2005](#)); Brasilien ([Haggsträm 2006](#)); Australien ([Myles 2004](#)); Israel ([Planer 2011](#)); Neuseeland ([Holt 2005](#)); Pakistan ([Siddiqi 2013](#)); Türkei ([Uyar 2007](#)); und zwei kontinent-übergreifende Studien ([Tonnesen 2003](#); [Tonstad 2003](#)). Zu den speziellen Populationen, die rekrutiert werden, gehören Rauchende mit den folgenden Bedingungen: COPD ([Górecka 2003](#); [Tashkin 2001](#); [Wagena 2005](#)); Schizophrenie ([Evins 2001](#); [Evins 2005](#); [Evins 2007](#); [George 2002](#); [George 2008](#)); posttraumatische Belastungsstörung ([Hertzberg 2001](#)); Krebs ([Schnoll 2010](#)); Verdacht auf Tuberkulose ([Siddiqi 2013](#)); Alkoholismus ([Grant 2007](#); [Hays 2009](#)); und kardiovaskuläre Erkrankung ([Eisenberg 2013](#); [Planer 2011](#); [Rigotti 2006](#); [Tonstad 2003](#)). Drei der Studien über kardiovaskuläre Erkrankung, sowie eine weitere Studie rekrutierten Krankenhauspatienten ([Eisenberg 2013](#); [Planer 2011](#); [Rigotti 2006](#); [Simon 2009](#)). Bei anderen Populationen handelte es sich um junge Erwachsene ([Killen 2004](#); [Muramoto 2007](#)); Raucher, die auf eine Operation warteten ([Myles 2004](#)); Krankenhausmitarbeiter ([Dalsgarð 2004](#)); Gesundheitspersonal ([Zellweger 2005](#)); Afro-Amerikaner ([Ahluwalia 2002](#); [Cox 2012](#)); und Maori ([Holt 2005](#)). Zwei Studien hatten Rauchende rekrutiert, die zuvor mit Bupropion erfolglos versucht hatten, das Rauchen aufzugeben ([Gonzales 2001](#); [Selby 2003](#)), und zwei hatten Rauchende inkludiert, die soeben mit Nikotinersatztherapie erfolglos gewesen waren ([Hurt 2003](#); [Rose 2013](#)).

Mehr als die Hälfte der Bupropion-Studien hatten eine Follow-up-Zeit von mindestens 12 Monaten nach Interventionsbeginn bzw. dem Zieltag für das Aufgeben. 26 Studien (40%) hatten nur 6 Monate Follow-up ([Ahluwalia 2002](#); [Aubin 2004](#); [Cinciripini 2013](#); [Collins 2004](#); [Cox 2012](#); [Dalsgarð 2004](#); [Evins 2001](#); [Evins 2005](#); [George 2002](#); [George 2008](#); [Grant 2007](#); [Haggsträm 2006](#); [Hatsukami 2004](#); [Hertzberg 2001](#); [Kalman 2011](#); [Killen 2004](#); [Muramoto 2007](#); [Myles 2004](#); [Rose 2013](#); [Schnoll 2010](#); [Siddiqi 2013](#); [Simon 2009](#); [Smith 2009](#); [Stapleton 2013](#); [Uyar 2007](#); [Wagena 2005](#)). Die meisten Studien berichteten von einem Outcome mit anhaltender Abstinenz. Bei 18 (28%) wurden nur Punktprävalenzraten vergeben oder die Definition von Abstinenz war unklar ([Cox 2012](#); [Evins 2005](#); [Gariti 2009](#); [George 2002](#); [George 2008](#); [Grant 2007](#); [Hall 2011](#); [Killen 2004](#); [Muramoto 2007](#); [Myles](#)

2004; Piper 2007; Piper 2009; Schmitz 2007; Schnoll 2010; Selby 2003; Smith 2009; Swan 2003; Uyar 2007). In 44 Studien wurde Bupropion als eine alleinige Pharmakotherapie zur Unterstützung der anfänglichen Einstellung des Rauchens untersucht. Zwölf Studien, die Bupropion als Zusatz bei Nikotinersatztherapie getestet hatten, sind separat zusammengestellt (Evins 2007; Kalman 2011; Killen 2004; Jorenby 1999 (Teil); George 2008; Grant 2007; Piper 2009; Rose 2013; Schnoll 2010; Simon 2004; Smith 2009; Stapleton 2013), wie auch acht Studien, die einen Direktvergleich zwischen Bupropion und Nikotinersatztherapie aufstellten (Gariti 2009; Górecka 2003; Jorenby 1999; Piper 2009; Smith 2009; Stapleton 2013; Uyar 2007; Wittchen 2011), drei Vergleichsstudien für Bupropion und Nortriptylin (Haggström 2006; Hall 2002; Wagena 2005), und vier Vergleichsstudien für Bupropion und Vareniclin (Cinciripini 2013; Gonzales 2006; Jorenby 2006; Nides 2006). Studien, die die erweiteren Anwendung von Bupropion für Rezidivprävention (Covey 2007; Croghan 2007; Hall 2011; Hays 2001; Hays 2009; Hurt 2003; Killen 2006) und als Unterstützung bei der Reduzierung der Menge an Zigaretten (Hatsukami 2004) sind separat zusammengestellt.

Die sieben Studien, die Bupropion zur Rezidivprävention untersuchten, hatten alle minimale Unterschiede im Design. Sie waren auch in einem separaten Cochrane Review über Interventionen für Rezidivprävention erwähnt (Hajek 2013).

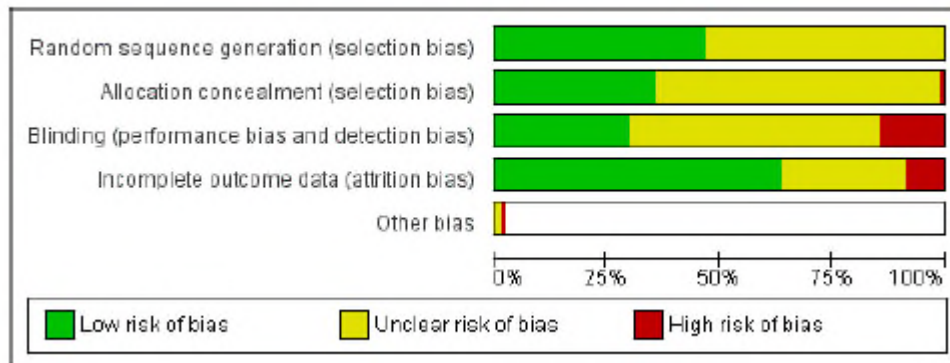
Eine Studie untersucht Bupropion in Fällen, wo die Rauchenden zwar die Menge reduzieren, aber nicht ganz aufgeben wollten (Hatsukami 2004). Wenn die Teilnehmenden während der Behandlung sich doch entschlossen aufzuhören, wurden sie in einem Entwöhnungsprogramm aufgenommen, wo sie weiterhin Bupropion nahmen und über einen Zeitraum von 19 Wochen begleitet wurden.

Bei den Bupropion-Studien wurden meistens Teilnehmende mit einer derzeitigen Depression nicht aufgenommen, aber nicht diejenige mit einer Vorgeschichte von Depression. Zwei Studien hatten doch Teilnehmende mit einer derzeitigen Depression eingeschlossen (Ahluwalia 2002; Schnoll 2010). Zwei Studien hatten explizit Teilnehmende mit einer Vorgeschichte von schwerer Depression (Dalsgarð 2004) oder einer sonstigen psychiatrischen Störung ausgeschlossen (Collins 2004). Unter den Studien, die die Prävalenz einer früheren Vorgeschichte von Depressionen zu Studienbeginn belegen, lag der Anteil zwischen 6% (Hatsukami 2004) und 44% (Swan 2003), typisch war aber 20% bis 30%.

Verzerrungsrisiko (Risk of Bias) der eingeschlossenen Studien

Die Mehrheit der Studien wurde als unklar hinsichtlich Selektions-, Performance- und Detektions-Bias und als geringes Risiko für Attrition-Bias eingestuft. Abb. 1 zeigt die Einschätzungen zum Verzerrungsrisiko über alle Domänen. Das Verzerrungsrisiko in jedem Bereich ist unten zusammengefasst. Zusätzliche Information zu der Methodik der einzelnen Studien sind in der Tabelle [Eigenschaften der eingeschlossenen Studien](#) zusammengefasst. Im Einklang mit der Cochrane-Methodik haben wir einige Studien eingeschlossen, die nur als Abstract veröffentlicht wurden und die nur begrenzte Informationen über methodische Fragen haben (Higgins 2008). Für manche Studien haben wir Zusatzinformation von den Autoren erhalten oder von den Pharmakonzernen, die die Studie finanziell unterstützten. Die Tabelle [Eigenschaften der eingeschlossenen Studien](#) gibt Aufschluss über nichtveröffentlichten Data bei der Metaanalyse.

Figure 1. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Zuordnung

Alle Studien wurden als randomisiert beschrieben, aber zum größten Teil gab es keine genauen Angaben zu den Methoden der Randomisierung und Verblindung. Neunundzwanzig Studien (32%) berichteten über ein Verfahren zur Generierung einer Randomisierungsfrequenz und Allocation Concealment (verdeckte Zuteilung), bei dem davon ausgegangen wurde, dass die Ergebnisse einem geringen Risiko eines Selektionsbias unterliegen. Eine Studie wurde mit einem hohen Risiko für Selektionsbias eingestuft, weil die Zuordnung nicht verborgen war (Wittchen 2011). Alle anderen Studien wurden mit einem ungenauen Risiko für Selektionsbias eingestuft, weil die Methode der Generierung von Sequenzen oder der Zuordnung nicht ausreichend beschrieben wurde.

Verblindung

27 Studien (30%) lieferten ausreichend Informationen zur Verblindung, um mit einem niedrigen Risiko für Performance- und Detection Bias eingestuft zu werden. Die Kontrollgruppen dieser Studien bekamen Placebo und sowohl Teilnehmende als auch Personal hatten keine Information über die Zuordnung (Verblindung). In 13 Studien wurde keine Verblindung der Teilnehmenden oder des Personals durchgeführt oder es gab Hinweise auf eine Entblindung, wodurch diese Studien mit einem hohen Risiko für Performance- und Detection Bias eingestuft wurden. Die übrigen Studien lieferten unzureichende Information zur Verblindung, um das Verzerrungsrisiko einzuschätzen. Diese Studien berichteten größtenteils, dass sie doppel verblindet waren, lieferten aber keine zusätzlichen Angaben über die Art der verwendeten Verblindung.

Unvollständige Outcome-Daten

Die meisten Studien (63%, 57 Studien) berichteten über niedrige Ausfälle beim Follow-up (Drop-outs) und wurden daher mit einem niedrigen Risiko der Attrition Bias eingestuft. Acht Studien berichteten über hohen (>50%) oder unterschiedliche (>20% Differenz zwischen den Gruppen) Verluste im Follow-up und wurden mit einem hohen Risiko für Bias in diesem Bereich eingestuft. Bei den übrigen 25 Studien wurden keine Angaben zu der Anzahl oder zum Prozentsatz der im Follow-up ausgeschiedenen Teilnehmenden (Drop-outs) in beiden Gruppen gemacht, sodass sie mit einem unklaren Risiko für Attrition Bias eingestuft wurden.

Andere potentielle Verzerrungsmöglichkeiten

Eine CRT-Studie (Siddiqi 2013) wurde mit einem hohen Risiko für eine andere Art der Verzerrung eingestuft. Trotz ausreichendem Berichten der Methoden der Sequenzgenerierung und verdeckten Zuteilung fanden die Autoren eine erhebliche Heterogenität der Programmwirkungen über die Cluster sowie bei Baseline eine Unausgewogenheit des Verhaltens beim Zigarettenrauchen (20% der Teilnehmenden in der Kontrollgruppe rauchten nur Wasserpfeife (keine Zigaretten) im Vergleich zu 4% in der Interventionsgruppe).

Definition von Abstinenz

Die Definition von Abstinenz war nicht immer explizit und eine biochemische Validierung, der von den Teilnehmenden selbstgemachten Angaben zum Raucherstatus, wurde nicht immer angewendet. Dennoch wurden bei allen bis auf vier von den Bupropion-Studien (Planer 2011; Smith 2009; Swan 2003; Wittchen 2011) und bei allen bis auf eine der Nortriptylin-Studien (Da Costa 2002) die biochemische Verifizierung der Selbstangaben an einigen Bewertungspunkten angewendet. In einer kleinen Anzahl von Studien konnten wir einen nachhaltigen Outcome erzielen, das im veröffentlichten Bericht nicht angegeben war. Die meisten der nachhaltigen Abstinenzraten basieren auf der selbstberichteten, nicht versehentlich rückfällig gewordenen Abstinenz ab Beginn der dritten Woche nach dem Zieltag für das Aufgeben (TQD) und wurden bei den Zwischen- und End-Follow-ups validiert.

Wirksamkeit der Interventionen

Raucherentwöhnung

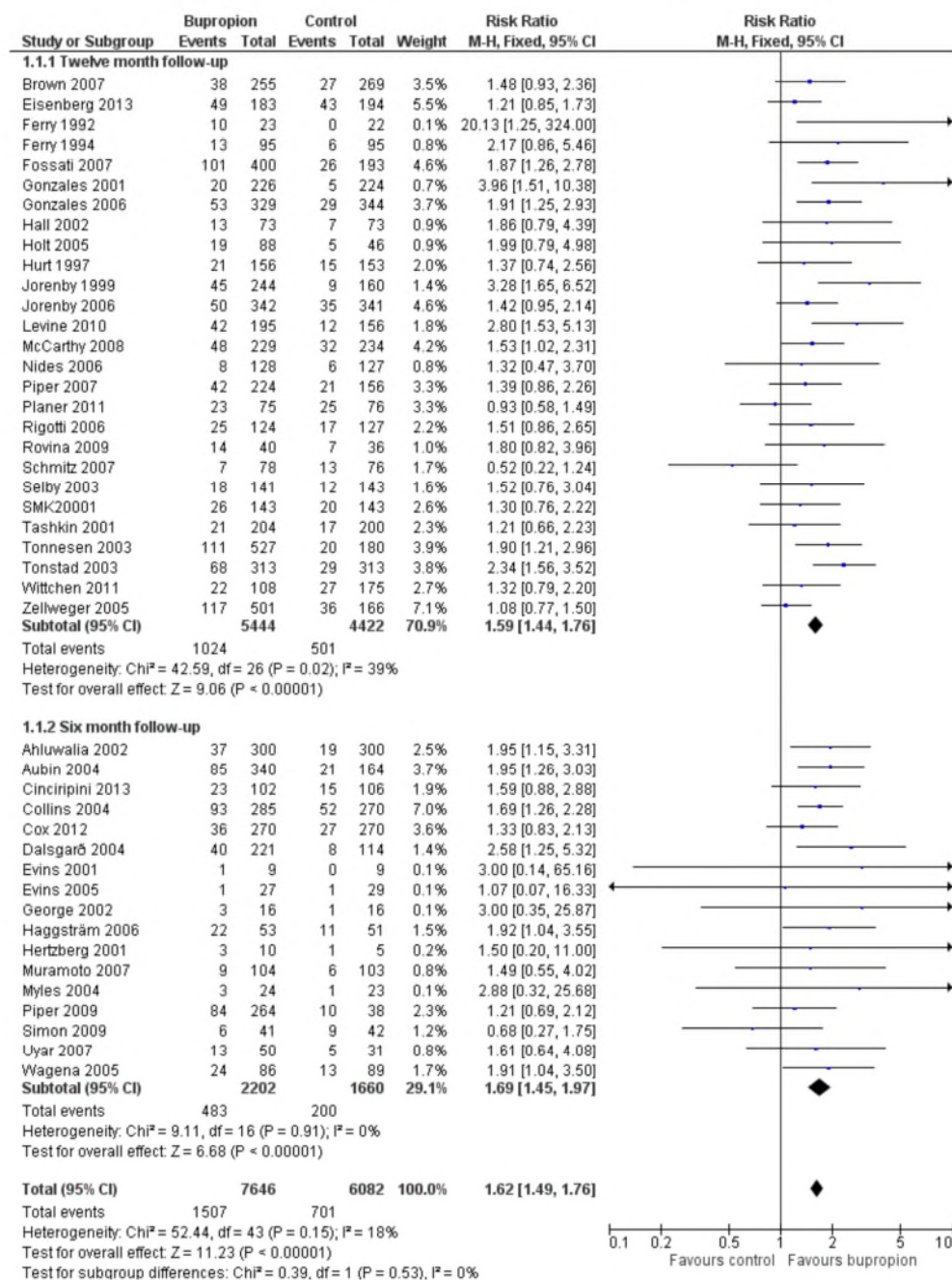
Bupropion

Wir unterscheiden zwischen den Studien-Subgruppen, wo Bupropion als einzige Pharmakotherapie untersucht wurde und den Studien, die die Wirksamkeit von Bupropion untersuchten, wenn dieses zusätzlich zu Nikotinersatztherapie verabreicht wurde. Zwei Studien trugen Gruppen zu beiden Subgruppen bei (Jorenby 1999; Piper 2009).

Vergleiche mit Placebo, keiner Pharmakotherapiekontrolle oder keiner weiteren Pharmakotherapie

In 44 Studien mit über 13.000 Teilnehmenden war Bupropion die einzige Pharmakotherapie. Die gepoolte Risikorate war 1,62 (95% Konfidenzintervall [CI] 1,49 bis 1,76) mit wenig Evidenz der Heterogenität ($I^2 = 18\%$), siehe Abb. 2, Analyse 1.1. Die Kontrollgruppe hatte Drop-out-Raten von 4% bis 43% mit einem gewichteten Durchschnitt von 9%. Die Drop-out-Raten der Interventionsgruppe waren zwischen 0% und 33% mit einem gewichteten Durchschnitt von 18%. Eine Sensitivitätsanalyse deutet nicht darauf hin, dass die Ergebnisse sensitiv auf den Ausschluss von Studien mit hohem oder unklarem Verzerrungsrisiko in allen Bereichen reagierten. Eine Cluster-randomisierte Studie mit Bupropion im Vergleich zu keiner Pharmakotherapie wurde aufgrund der erheblichen Heterogenität der Programmeffekte zwischen den Clustern nicht in die Metaanalyse einbezogen. Es wurde keine signifikante Differenz zwischen den Gruppen bei den Follow-ups entdeckt (angepaßt RR 1,1, 95% CI 0,5 bis 2,3) (Siddiqi 2013). Ein Funnel Plot (nicht gezeigt) hat einen Publication Bias nicht angedeutet.

Figure 2. Forest plot of comparison: I Bupropion. Abstinence at 6m or greater follow-up, outcome: I.1 Bupropion versus placebo/control. Subgroups by length of follow-up.



Sensitivität hinsichtlich der Dauer der Follow-ups

Von den 44 Bupropion-Studien in der Hauptanalyse hatten 27 ein 12-monatiges Follow-up und 17 einen 6-monatigen. Für die Gruppe mit 12-monatigem Follow-up wurde die RR (Risk Ratio) mit 1,59 geschätzt (95% CI 1,44 bis 1,76, $I^2 = 39\%$, [Analyse 1.1.1](#)), die sich nicht substantiell von der RR der Studien mit nur 6-monatigem Follow-up unterschied (RR 1,69, 95% CI 1,45 bis 1,97, $I^2 = 0\%$, [Analyse 1.1.2](#)).

Sensitivität hinsichtlich des klinischen Settings

In einer Post-Hoc-Subgruppenanalyse haben wir zwischen Studien unterschieden, die Freiwillige aus der Allgemeinbevölkerung rekrutierten und Studien, die Patienten in Gesundheits-Settings oder mit spezifischen Diagnosen rekrutierten. Während der geschätzte Effekt bei Studien, die Freiwillige aus der Allgemeinbevölkerung rekrutierten, marginal geringer war als bei Studien, die aus Gesundheits-Settings rekrutierten, überschnitten sich in beiden Gruppen die Vertrauensbereiche und die Wirksamkeit war auch in beiden Gruppen signifikant ([Analyse 1.2](#)).

Auswirkung des Levels der verhaltensorientierten Unterstützung

Drei Studien haben Bupropion und Placebo in einem faktoriellen Designs verglichen, die die verhaltensorientierte Unterstützung variierten. Es gab nirgends einen Nachweis, dass die Wirksamkeit von Bupropion sich zwischen niedrigeren und höheren Leveln von verhaltensorientierter Unterstützung unterschied ([Hall 2002](#); [McCarthy 2008](#)) oder je nach dem angewendeten Beratungsansatz ([Schmitz 2007](#)).

Andere Studien haben unterschiedliche Level von verhaltensorientierter Unterstützung für Menschen verglichen, die Bupropion verschrieben wurden. Diese beinhalteten keine Placebo-Gruppen und liefern daher keine Nachweise auf Interaktionen zwischen Verhaltensinterventionen und Pharmakotherapie innerhalb der Studie. Wir untersuchten auch in einer Analyse die möglichen Interaktionen mit der Verhaltensunterstützung zwischen den Studiengruppen unter Verwendung der Klassifizierung in niedrige und hohe Intensität, die im Cochrane Review zur Nikotinersatztherapie verwendet wurde ([Stead 2012](#)). Bei der ersten Konsultation betrug die geringe Intensität weniger als 30 Minuten, mit nicht mehr als zwei weiteren Bewertungs- und Bestätigungsbesuchen. Nur eine der eingeschlossenen Studien hatte eine solche niedrige Unterstützungsintensität ([Myles 2004](#)) und diese war zu klein um Schlüsse zu ziehen. [Fossati 2007](#) (in einem Setting der Primärversorgung) und Teile von [McCarthy 2008](#) hatten eingeschränkte verhaltensorientierte Unterstützung aber in beiden Fällen gab es mehr als drei Besuche.

Wir untersuchten auch im Rahmen der intensiveren Therapiestudien den Nachweis einer anderen Wirksamkeit von Bupropion gegenüber Placebo in zehn Studien, die gruppenbasierte Verhaltensinterventionen vorsahen, im Vergleich zu der Mehrheit (30), in der eine individuelle Therapie angeboten wurde. Wir fanden keinen Nachweis eines Unterschieds zwischen den Subgruppen ([Analysis 1.3](#)). (Diese Subgruppenanalyse basierte auf die Studien gemäß [Analyse 1.1](#), schlossen aber vier Studien aus, wo das Level der Unterstützung nicht klassifiziert werden konnte, sowie eine faktorielle Studie, wo die Daten nicht verwendbar aufbereitet wurden.)

Unerwünschte Ereignisse (Nebenwirkungen)

Wir haben alle unerwünschten Ereignisse (adverse effects=AEs) zusammengefasst, die in den Studien über Bupropion ([Analysis 4.1](#)) und Nortriptylin ([Analysis 4.2](#)) auftraten. (In diesem Update haben wir auch Metaanalysen über unerwünschte ernsthafte Ereignisse (SAEs) durchgeführt, die während Behandlungen in Studien passierten, in denen Bupropion oder Nortriptylin mit einem Placebo oder mit keiner Pharmakotherapie verglichen wurden. Wir haben auch die Ergebnisse von neuen großen Beobachtungsstudien betrachtet. In [Appendix 2](#) finden Sie eine Zusammenfassung der historischen Daten über Bupropion aus nationalen Überwachungssystemen in dem Vereinigten Königreich (UK), in

Australien und Kanada. SAEs bei einer Behandlung mit Medikamenten für das Aufgeben des Rauchens sind schwer einzuschätzen, weil sie auch aufgrund der Symptome des Nikotinentzugs zustande kommen könnten (d.h. körperliche Abhängigkeit). Wenn man auch noch davon ausgeht, dass Rauchende wahrscheinlich eher noch andere Krankheiten haben (sowohl medizinisch als auch psychiatrisch), könnten einige „neue“ AEs auch aufgrund einer Verschlechterung einer bestehenden Krankheit sein (Hughes 2008).

Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen) von Bupropion

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen von Bupropion sind Schlaflosigkeit (bei 30% bis 40% der Patienten), trockener Mund (10%) und Übelkeit (GlaxoSmithKline; Goldstein 1998). Typische Drop-out-Raten aufgrund von unerwünschten Ereignissen schwanken von 7% bis 12%, aber in einer Studie hörten 31% derjenigen, die 300 mg und 26% derjenigen, die 150 mg einnahmen, mit der Medikation auf (Swan 2003) und in einer kleineren zweiten Studie über die Anwendung von 300 mg Dosierungen bei alkoholkranken Rauchern sind 33% derjenigen, die aktuell eine Medikation erhielten, aufgrund von unerwünschten Ereignissen aus der Studie ausgeschieden (im Vergleich zu 11% derjenigen, die ein Placebo erhielten) (Grant 2007). In einer pragmatischen, unverblindeten Wirksamkeitsstudie wechselten 20% der abstinenten Teilnehmenden, die beim Baseline Bupropion erhalten hatten, aufgrund von unerwünschten Ereignissen zu einer Nikotinersatztherapie (Stapleton 2013). Über allergische Reaktionen wurde auch bei Bupropion berichtet, u.a. Pruritus, Nesselsucht, Angioödem und Dyspnoe. In klinischen Studien wurden Symptome dieser Art, die eine medizinische Behandlung erfordern, mit einer Häufigkeit von etwa 1 bis 3 pro Tausend beschrieben (GlaxoSmithKline), und das ist in etwa die Höhe, bei der sie in den nationalen Überwachungssystemen gemeldet werden. Überempfindlichkeitsreaktionen werden in den Produktdaten als mögliche seltene Nebenwirkungen aufgeführt (mit Häufigkeiten von weniger als 1 pro 1000). Bupropion ist zudem ein CYP2D6 –Hemmer, daher ist Vorsicht geboten, wenn die Verwendung von Bupropion bei Patienten begonnen oder gestoppt wird, die andere Medikamente einnehmen, welche auf diese Weise metabolisiert werden (Kotlyar 2005).

Unerwünschte ernsthafte Ereignisse (SAE = Severe adverse events)

Für dieses Update haben wir Metaanalysen über SAEs durchgeführt, die in Studien über Bupropion vs. Placebo oder ohne pharmakologische Kontrolle erwähnt wurden (einschl. Studien, die aufgrund der kurzen Follow-up-Zeit aus den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen wurden). Metaanalysen der 33 Studien, die über SAEs während der Behandlung berichteten und auch evaluierten, fanden einen marginalen und statistisch nicht signifikanten Anstieg an SAE in den Bupropiongruppen im Vergleich zu den Kontrollgruppen (RR 1,30, 95%CI 1,00 bis 1,69, 9631 Teilnehmende, Figure 4), mit Ereignisquoten von 2,1% für Bupropion- und 1,9% für Placebo-Anwender. Von den 33 Studien berichteten 11 über keine SAEs in beiden Gruppen während dem besagten Zeitraum. Die Subgruppenanalyse psychiatrischer SAEs entdeckten keine Differenz zwischen den Bupropion- und Placebo-Gruppen, mit RR 0,60 (95% CI 0,28 bis 1,28, 19 Studien, Analyse nicht angegeben). Die Ereignisquoten waren 0,4% bzw. 0,7%. Die Subgruppenanalyse kardiovaskulärer Ereignisse ergab ebenfalls keine Differenz zwischen den beiden Gruppen mit RR 1,16 (95% CI 0,65 bis 2,06, 25 Studien, Analyse nicht angegeben) und Ereignisquoten von 0,5% für Bupropion und 0,4% für Placebo.

Anfälle

Frühe Studien über Bupropion zur Behandlung von Depressionen unter Verwendung der Rezeptur mit sofortiger Wirkstofffreisetzung und meist Dosierungen von mehr als 300 mg/Tag deuteten darauf hin, dass es das Risiko für Krampfanfälle bei Personen mit einer Vorgeschichte von Alkoholverbrauch, Anorexie oder Kopftrauma erhöht. Daraufhin wurde das Mittel in der "retard" (SR = slow release) Version entwickelt und für die Anwendung beim Aufgeben des Rauchens zugelassen (und wurde bei allen Studien über Bupropion angewendet mit der Ausnahme der frühesten inkludierten Studien). Bei der Anwendung dieses Medikaments in Dosierung von 300mg/Tag oder weniger und unter Ausschluss der Patienten mit Risiko für Krampfanfälle wurden bei allen Studien über das Aufgeben des Rauchens keine Anfälle berichtet, bis auf die Studie über Ärzte und Krankenpfleger/innen in Europa ([Zellweger 2005](#)). Bei dieser Studie gab es zwei Personen bei denen Krampfanfällen aufgetreten sind unter 502 Personen, die zu Bupropion randomisiert waren, eine davon hatte eine familiäre Vorbelastung (Daten von GlaxoSmithKline). Danach wurden zwei Anfälle in einer Studie berichtet, in der 126 Teilnehmende Bupropion erhielten ([Nides 2006](#)), einer in einer Studie mit 329 Behandelten ([Gonzales 2006](#)), einer in einer Studie mit 289 Behandelten ([Covey 2007](#)), einer in einer Studie mit 362 Behandelten ([Killen 2006](#)), und einer in einer Studie mit 264 Behandelten ([Piper 2009](#)).

Von zwei Anfällen wurde in einer unveröffentlichten Studie mit 100 Teilnehmenden berichtet, die Bupropion bekamen ([Strayer 2004](#), persönliche Kommunikation). Das ergibt insgesamt 10 Anfälle unter mehr als 13.000 Personen in klinischen Studien, sodass die Gesamtanfallquote trotzdem der Quote von 1:1000 gem. Produktdaten ähnelt. Die Zahl 1:1000 ist aus einer großen, offenen, unkontrollierten Beobachtungsstudie abgeleitet, die von den Herstellern durchgeführt wurde ([Dunner 1998](#)), wobei 3100 Erwachsene untersucht wurden, die acht Wochen lang Bupropion mit langsamer Freisetzung zur Behandlung von Depressionen verwendeten (nicht wegen Aufgeben des Rauchens). Wenn erforderlich wurde die Behandlung bis zu einem Jahr verlängert bei einer Maximaldosierung von 2x täglich 150 mg. Patienten mit einer Vorgeschichte von Essstörungen oder mit einer persönlichen oder familiären Vorgeschichte von Epilepsie wurden ausgeschlossen. Drei Teilnehmende (d.h. 1:1000) hatten einen Anfall, der als mit der therapeutischen Verwendung von Bupropion zusammenhängend angesehen wurde. Die Erkenntnisse über das Anfallsrisiko aus Studien stimmen mit den Ergebnissen aus großen Beobachtungsstudien über die Verwendung von Bupropion SR zur Raucherentwöhnung überein. [Boshier 2003](#) berichtete über einen Kohort von 11.753 englischen Patienten, die Bupropion bekommen hatten. Dabei gab es elf Anfälle bei einer Quote von 1:1000; vier davon hatten eine Vorgeschichte von Anfällen. [Hubbard 2005](#) benutzte eine Datenbank von einer Praxis für allgemeine Medizin in der UK, um das relative Auftreten eines Todes oder Anfalls bei 9329 Individuen über ein durchschnittliches (SD-)Follow-up von 1,9 (0,9) Jahren zu ermitteln, wobei jedes Individuum während einer "Hochrisiko-Periode" nach der Verschreibung von Bupropion mit sich selbst außerhalb dieses Zeitraums verglichen wird. Hochrisiko-Perioden von entweder 28 oder 63 Tagen wurde evaluiert.

Die angegebenen Anfallquoten waren während der Hochrisikoperiode nicht signifikant höher (28 Tage: 3,62, 95% CI 0,87 bis 15,09; 63 Tage: 2,38, 95% CI 0,72 bis 7,93). Insgesamt wurden 45 Anfälle bei 28 Personen gemeldet, aber nur zwei fanden während der ersten 28 Tage der Behandlung statt, und zwar bei einer Person mit keiner Vorgeschichte von Epilepsie. Zu bemerken in dieser Studie war die Tatsache, dass 12 Personen trotz vorheriger Anfalldiagnose Bupropion verschrieben wurden.

Unerwünschte psychische Ereignisse

Im Jahr 2009 fügte die US Food and Drug Administration (FDA) neue Warnungen über das Risiko schwerer psychischer Erkrankungen hinzu, einschließlich Verhaltensänderungen, depressive Stimmung, Feindseligkeit und Selbstmordgedanken bei Patienten, die Bupropion zum Aufgeben des Rauchens verwenden. (US FDA 2009a; US FDA 2009b). Die zusätzlichen Warnungen basierten auf der kontinuierlichen Überprüfung der Berichte über unerwünschte Ereignisse nach dem Markteintritt von Vareniclin (einer kürzlich zugelassenen Raucherentwöhnungstherapie, siehe Cahill 2012) und Bupropion, die von der FDA erhalten wurden. Bis zum 27. November 2007 gab es 46 Berichte über Suizidgedanken und 29 suizidales Verhalten bei Bupropion (US FDA 2009a). Zuvor hatte die Europäische Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch (EMA 2002) eine Überprüfung der Unbedenklichkeit von Bupropion durchgeführt, in der festgestellt wurde, dass es weder einen pharmakologischen noch einen klinischen Grund für den Verdacht gab, dass Bupropion kausal mit Depressionen oder Selbstmord zusammenhängt. Suizidgedanken waren bei 6 von insgesamt 4067 Teilnehmenden in klinischen Studien für das Aufgeben des Rauchens beobachtet worden, eine Quote von 1:677. Die Quote von Suizidgedanken bei Anwendung von Bupropion wurde als niedrig angegeben im Vergleich zu der Quote bei der Allgemeinbevölkerung, aber es wurden keine Daten vorgelegt.

Der Prüfungsausschuss der EMA kam zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin positiv ist, sprach jedoch Empfehlungen aus, die Warnungen vor Überempfindlichkeit und Depressionen zu verstärken, und empfahl den Ärzten, über das mögliche Auftreten von signifikanten depressiven Symptomen bei Patienten im Klaren zu sein, die versuchten, mit dem Rauchen aufzuhören. Seit dem letzten Update sind drei neue Beobachtungsanalysen über psychische Ereignisse bei Menschen veröffentlicht worden, die Bupropion beim Versuch verwendeten, das Rauchen aufzugeben. Alle drei verglichen Bupropion mit Vareniclin und zwei hatten zusätzliche Vergleiche mit Nikotinersatztherapie. Eine auf Registerdaten basierende Kohortenstudie in Dänemark bewertete das Risiko unerwünschter psychiatrischer Ereignisse bei Menschen, die Bupropion oder Vareniclin über einen Zeitraum von drei Jahren verschrieben bekamen. In Propensity-Score-matched Analysen gab es keine signifikante Differenz in den unerwünschten psychiatrischen Ereignissen zwischen Teilnehmenden, die Vareniclin erhielten und den Teilnehmenden, die Bupropion bekamen (Gefahrenquote 0,85, 95% CI 0,55 bis 1,30) (Pasternak 2013). In ähnlicher Weise wurden in einer Analyse von Daten aus Hausarztpraxen im Vereinigten Königreich über einen Zeitraum von fünf Jahren keine Unterschiede in der Quote von Depressionen, Suizid und nicht-tödlichen Selbstschädigungen zwischen denjenigen festgestellt, die Vareniclin, Bupropion oder NRT (NET) für das Aufgeben des Rauchens verschrieben bekamen (Bupropion versus NRT (NET) Gefahrenquote für fatale und nicht-fatale Selbstschädigungen 0,83, 95% CI 0,30 bis 2,31; für behandelte Depression 0,63, 95% CI 0,46 bis 0,87) (Thomas 2013).

Figure 4.

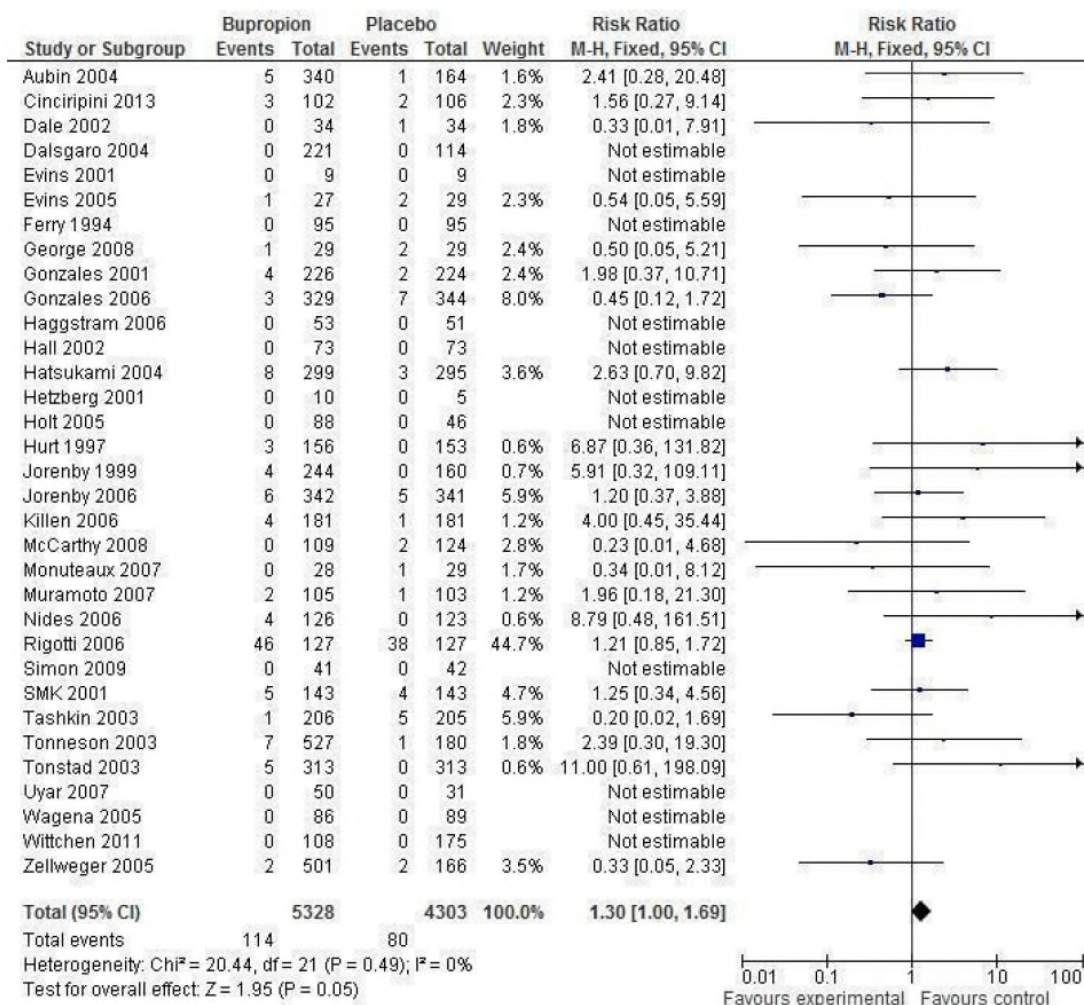


Figure 4: Metaanalyse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen von Bupropion

Umgekehrt konnte eine Analyse, die auf US-Daten basierte und das Suizidverhalten und Depressionen bei Menschen verglichen, die Bupropion, Vareniclin oder Nikotinersatztherapie für das Aufgeben des Rauchens verschrieben bekamen, signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen. Unter Anwendung von NRT (NET) NRT als eine Referenzgruppe zeigte Bupropion ein statistisch signifikantes erhöhtes Risiko für Suizidverhalten und Depresseion (OR 2,9, 95%CI 2,3 bis 3,7), und Vareniclin zeigte ein statistisch signifikantes erhöhtes Risiko, das erheblich höher war als das von Bupropion (OR 8,4, 95% CI 6,8 bis 10,4) (Moore 2011).

Überdosen und Todesfälle

Auch wenn im Rahmen einer Studie kein Patient berichtet wurde, der bei der Einnahme von Bupropion zur Raucherentwöhnung gestorben ist, sind einige Fälle berichtet worden, in denen es zur Raucherentwöhnung in der Routinepraxis verschrieben wurde. Es gab keine formelle epidemiologische Analyse dieser Todesfälle, aber kein nationales Berichtssystem kam zu dem Schluss, dass Bupropion diese Todesfälle verursacht hat. In einer selbst kontrollierten Fallserienanalyse (Hubbard 2005) waren die Quoten für Todesfälle nicht signifikant niedriger

während des Hochrisikozeitraumes (28 Tage nach Verschreibung von Bupropion) im Vergleich zu der Periode vor Einnahme von Bupropion bzw. nach 28 Tagen der Einnahme von Bupropion (0,5; 95%CI 0,12 bis 2,05; 63 Tage: 0,47, 95% CI 0,18 bis 1,19). Bei einer Überdosierung kann Bupropion unerwünschte Ereignisse verursachen. Ein Review von nur-Bupropion nicht-therapeutischen Anwendungen, die dem US Toxic Exposure Surveillance System für 1998-1999 gemeldet wurden, ergab 3755 Anwendungen von Wellbutrin SR, 2184 von Wellbutrin und 1409 von Zyban ([Belson 2002](#)). Nicht-therapeutische Anwendungen umfassten eine vorsätzliche Überdosis und versehentliche Einnahme sowie Berichte über Nebenwirkungen. Von den Personen, die Zyban angewendet haben und irgendwelche Symptome zeigten, erlitten 13% einen Krampfanfall. Es gab keine Todesfälle im Zusammenhang mit Zyban.

Bupropion in der Schwangerschaft

Ein Follow-up von 136 Frauen, denen Bupropion zur Nikotinentwöhnung oder wegen Depressionen im ersten Trimester der Schwangerschaft verschrieben wurde, deutete darauf hin, dass Bupropion die Quote der schweren Missbildungen nicht erhöht, aber es gab signifikant mehr spontane Abtreibungen. ([Chun-Fai-Chan 2005](#)). Eine Bewertung der potenziellen Aussetzung von Säuglingen gegenüber Bupropion und aktiven Metaboliten in der Muttermilch deutete darauf hin, dass die Aussetzung eines Säuglings, dessen Mutter eine therapeutische Dosis nahm, gering wäre. ([Haas 2004](#)).

Diskussion

Bupropion und Nortriptylin

Vierundvierzig Studien liefern nun eine große, qualitativ hochwertige Beweisgrundlage, die den Nutzen von Bupropion als einzelne Pharmakotherapie zur Raucherentwöhnung bestätigt (Zusammenfassung der Ergebnisse für den Hauptvergleich). Es gibt keine substanzielle statistische Heterogenität, und die gepoolte Schätzung deutet darauf hin, dass Bupropion den langfristigen Erfolg beim Aufgeben um den relativen Faktor 1,5 bis 1,8 erhöht hat. Die Behandlungseffekte scheinen in einer Reihe von Populationen, Settings und Arten der Verhaltensunterstützung sowie bei Rauchern mit und ohne Vorgeschichte von Depressionen vergleichbar zu sein. Eindeutige Beweise für einen zusätzlichen Vorteil durch die Zugabe von Bupropion zur Nikotinersatztherapie wurden nicht erbracht. Die Metaanalyse der drei Bupropionstudien, die die empfohlene Dosis von 300 mg/Tag (150 mg zweimal täglich) mit einer Dosis von nur 150 mg verglichen, zeigte keinen signifikanten langfristigen Erfolg durch die höhere Dosis. Während die Aussagekraft des Vergleichs nicht ausreicht, um die Äquivalenz festzustellen, wäre für Menschen mit problematischen Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit eine Reduzierung der Dosis auf 150 mg am Morgen eine Alternative zur Einstellung der Pharmakotherapie insgesamt. Belege aus acht Vergleichsstudien zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Bupropion und der Nikotinersatztherapie. Dies stimmt mit einer aktuellen Netzwerk-Metaanalyse überein, die ergab, dass die Wirksamkeit im indirekten, studienübergreifenden Vergleich ähnlich war, was auf keinen Vorteil für die eine Behandlung gegenüber der anderen hindeutete ([Cahill 2013](#)). Die Wahl zwischen beiden Therapien wird von den Präferenzen der Patienten abhängen, die Risiken Abwägung der unerwünschten Ereignisse miteingeschlossen. Die Daten aus zwei in diesem Update neu aufgenommenen Studien deuten darauf hin, dass es eine signifikante Interaktion zwischen Bupropion und der aktuellen oder früheren Vorgeschichte von Depressionen geben könnte, wobei Bupropion bei Teilnehmenden mit einer

Vorgeschichte von Depressionen ([Schnoll 2010](#)) oder mit einer aktuellen Depression effektiver erscheint ([Stapleton 2013](#)). Dies steht im Gegensatz zu früheren Versionen dieses Review, der feststellte, dass die Wirksamkeit von Bupropion und Nortriptylin, obwohl nicht umfassend getestet, unabhängig von einer früheren Geschichte der Depression zu sein schien ([Hall 1998](#); [Hayford 1999](#); [Hurt 2002](#)) und Depression nach dem Aufgeben ([Catley 2005](#), mit einer Analyse von [Ahluwalia 2002](#)).

Unerwünschte Ereignisse

In den ersten großen Bupropion-Studien über das Aufgeben des Rauchens wurden keine Anfälle berichtet, aber in sieben neueren Studien ([Covey 2007](#); [Gonzales 2006](#); [Killen 2006](#); [Nides 2006](#); [Piper 2009](#); [Strayer 2004](#); [Zellweger 2005](#)) wurden insgesamt zehn Anfälle gemeldet. Da etwa 13.000 Menschen Bupropion mit langsamer Freisetzung in den in dieser Review enthaltenen Studien über das Aufgeben des Rauchens ausgesetzt waren, ist die durchschnittliche Quote immer noch geringer als das in den Produktinformationen angegebene 1:1000 geschätzte Risiko, obwohl die Häufung von Anfällen in einigen wenigen kleinen Studien unerwartet ist. Einige Suizide und Todesfälle bei der Einnahme von Bupropion wurden gemeldet. Zurzeit gibt es für Bupropion, wie für viele anderen Antidepressiva und Vareniclin, eine Warnung bzgl. der Möglichkeit von ernsthaften Veränderungen in Stimmung und Verhalten. Jedoch bleibt es unklar, ob diese Outcomes durch Bupropion-Wirkungen verursacht wurden. Metaanalysen zeigten keine Differenz zwischen Bupropion und Placebo oder ohne pharmakotherapeutischen Kontrollen in der Häufigkeit von psychiatrischen oder kardiovaskulären SAEs und zeigten eine marginale und nicht statistisch signifikante erhöhte Häufigkeit von SAEs bei Personen, die mit Bupropion randomisiert waren.

Übereinstimmungen und Uneinigkeit mit anderen Studien oder Überprüfungen

Die Ergebnisse dieser Review stimmen mit den Schlussfolgerungen anderer Reviews und Leitlinien überein ([Aubin 2002](#); [Haustein 2003](#); [Hughes 2005](#); [Jorenby 2002](#); [Martinez-Raga 2003](#); [McRobbie 2005](#); [RCP 2000](#); [Tonstad 2002](#); [Tracey 2002](#); [West 2000](#); [West 2003](#)). Leitlinien über das Aufgeben des Rauchens aus den USA ([Fiore 2008](#)) empfehlen weiterhin Bupropion als Primärtherapie und Nortriptylin als Sekundärtherapie wegen möglicher unerwünschter Ereignisse. Offene unkontrollierte Studien und Beobachtungsstudien mit Bupropion haben gezeigt, dass die Drop-out-Raten im wirklichen Leben vergleichbar mit denen in klinischen Studien sind ([Holmes 2004](#); [Paluck 2006](#); [Wilkes 2005](#)). Studien zu Kosteneffektivität unterstützen auch die Anwendung von Bupropion ([Bolin 2006](#); [Javitz 2004](#); [Welton 2008](#)) und Nortriptylin ([Hall 2005](#)). Die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit von Bupropion bei Rauchern mit aktueller oder vergangener Depression stimmen mit denen aus einem separaten Cochrane Review überein, die Behandlungen um das Aufgeben des Rauchens ausschließlich in diesen Populationen bewertete. ([van der Meer 2013](#)). Unsere Erkenntnisse über die Wirksamkeit von Bupropion als Ergänzung zur Nikotinersatztherapie unterscheiden sich jedoch von den Ergebnissen der USPHS-Richtlinie für die klinische Praxis. Während wir keine signifikante Differenz feststellten, berichtete die US-Richtlinie über ein Odds Ratio von 1,3 (95% CI 1,0 bis 1,8) für eine Kombination im Vergleich zum Nikotinpflaster allein. ([Fiore 2008](#) table 6.28). Die Differenz bei den Outcomes der Metaanalysen kann daher kommen, weil die jetzige Analyse einige Studien über schwer zu behandelnde Populationen einschließt, die in der USPHS-Analyse nicht eingeschlossen wurden. Es könnte auch daran liegen, dass die Cochrane-Analyse eine Zusammenstellung von 12 innerhalb einer Studie randomisierten Vergleichen war, während die USPHS ein studienübergreifender Vergleich der Ergebnisse aus den Kombinationsgruppen in drei Studien

und der Ergebnisse aus der Gruppe mit nur Pflasterbehandlung in 32 Studien war. Ähnlich wie unsere Ergebnisse bleiben andere systematische Reviews, die sich mit den schwerwiegenden Nebenwirkungen von Bupropion befassen, nicht eindeutig. Eine Metaanalyse über Suiziden in placebo-kontrollierten Bupropion-Studien fand keine signifikante Differenz zwischen den Bupropion- und Placebo-Gruppen (2010) und eine Auswertung der Studien, in denen Bupropion für Krankenhauspatienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen verschrieben wurde, verdeutlichte die Notwendigkeit größerer randomisierter kontrollierter Studien zur Bestimmung der langfristigen Unbedenklichkeit von Bupropion in dieser Zielgruppe (Grandi 2011a).

Schlußfolgerungen des Autors

Implikationen für die Praxis

Die vorhandenen Beweise unterstützen die Rolle von Bupropion und Nortriptylin in der klinischen Praxis. In mehr als 100 Studien wurde die Wirksamkeit der Nikotinersatztherapie und einem günstigen Nebenwirkungsprofil nachgewiesen (Stead 2012). Präferenzen der Patienten, Kosten, Verfügbarkeit und Nebenwirkungen müssen bei der Auswahl der Medikamente berücksichtigt werden. Bupropion und Nortriptylin können für diejenigen hilfreich sein, die mit der Nikotinersatztherapie keinen Erfolg haben. Alle Medikamente gegen das Rauchen können klinisch signifikante Nebenwirkungen haben. Beim Screening für mögliche Nebenwirkungen wurde festgestellt, dass von den Menschen, die Antidepressiva wegen des Aufgebens nehmen, weniger als 10% wegen Nebenwirkungen mit der Medikationseinnahme aufhören. Obwohl in öffentlichen Laienberichten die Anwendung von Bupropion mit Todesfällen in Verbindung gebracht wurde, gibt es derzeit keine ausreichenden Beweise dafür, dass Bupropion diese Todesfälle verursacht hat. Es gab auch Bedenken, dass Antidepressiva wie Bupropion mit psychiatrischen Störungen in Verbindung gebracht werden, einschließlich Selbstmordgedanken und Selbstmordversuchen. Auch hier ist ein kausaler Zusammenhang nicht klar. Das Aufgeben des Rauchens kann auch Depression herbeiführen (Hughes 2007).

Implikationen für die Forschung

Weitere Forschungen sind mit verschiedenen Antidepressiva erforderlich, um festzustellen, welche Antidepressiva oder Arten von Antidepressiva bei der Raucherentwöhnung wirksam sind. Diese Feststellung könnte nicht nur Aufschluss über den Wirkungsmechanismus der antidepressiven Wirksamkeit geben, sondern auch über die biologischen Faktoren, die die Nikotinabhängigkeit und das Rauchen kontrollieren. Angesichts der Besorgnis einiger über Todesfälle und psychiatrische Störungen durch Antidepressiva, die für das Aufgeben des Rauchens verwendet werden, ist eine kontinuierliche Überwachung angezeigt.

References to studies included in this review (Exemplarischer Auszug)

Ahluwalia 2002 {published data only}

- * Ahluwalia JS, Harris KJ, Catley D, Okuyemi KS, Mayo MS. Sustained-release bupropion for smoking cessation in African Americans: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;**288**:468–74.
- Boardman T, Catley D, Mayo MS, Ahluwalia JS. Self-efficacy and motivation to quit during participation in a smoking cessation program. *International Journal of Behavioral Medicine* 2005;**12**:266–72.
- Catley D, Harris KJ, Okuyemi KS, Mayo MS, Pankey E, Ahluwalia JS. The influence of depressive symptoms on smoking cessation

- among African Americans in a randomized trial of bupropion. *Nicotine & Tobacco Research* 2005;**7**:859–70.
- Harris KJ, Ahluwalia JS, Catley D, Okuyemi KS, Mayo MS, Resnicow K. Successful recruitment of minorities into clinical trials: the Kick It at Swope project. *Nicotine & Tobacco Research* 2003;**5**:575–84.
- Harris KJ, Okuyemi KS, Catley D, Mayo MS, Ge B, Ahluwalia JS. Predictors of smoking cessation among African-Americans enrolled in a randomized controlled trial of bupropion. *Preventive Medicine* 2004;**38**:498–502.
- Okuyemi KS, Ahluwalia JS, Ebersole Robinson M, Catley D, Mayo MS, Resnicow K. Does menthol attenuate the effect of

bupropion among African American smokers?. *Addiction* 2003;**98**:1387–93.
Thomas JL, Guo H, Lynam IM, Powell JN, Okuyemi KS, Bronars CA, et al. The impact of perceived treatment assignment on smoking cessation outcomes among African- American smokers. *Journal of General Internal Medicine* 2008;**23**(9):1361–6.

Aubin 2004 {published data only}

* Aubin HJ, Lebarry F, Berlin I, Bidaut-Mazel C, Chemali- Hudry J, Lagrue G. Efficacy of bupropion and predictors of successful outcome in a sample of French smokers: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction* 2004;**99**: 1206–18.
Lebarry F, Aubin HJ, Lagrue G, Bidaut-Mazel C, Chemali- Hudry J, Poulain L. A placebo-controlled, double-blind study of Zyban LP: An effective and well-tolerated aid to smoking cessation - preliminary results (POS4-69). Society for Research on Nicotine

and Tobacco 9th Annual Meeting February 19-22 New Orleans, Louisiana. 2003.

Aveyard 2008 {published data only}

* Aveyard P, Johnson C, Fillingham S, Parsons A, Murphy M. Nortriptyline plus nicotine replacement versus placebo plus nicotine replacement for smoking cessation: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2008;**336**(7655):1223–7.
Aveyard P, Johnson C, Murphy M, Johnstone E, Walton R, Fillingham S, et al. A pragmatic randomised controlled trial to test the efficacy of nortriptyline plus nicotine replacement therapy (NRT) versus a placebo plus NRT in helping smokers to stop and testing the role of noradrenergic and dopaminergic genetic variants in smoking cessation [PI-TS- 02]. Society for Research on Nicotine and Tobacco 8th European Meeting, September 2006; Kusadasi, Turkey. 2006.

References to studies excluded from this review (Exemplarischer Auszug)

Akbarpour 2010 {published data only}

Akbarpour F, Rezaei O, Khodaie-Ardakani MR, Sheikhatan M, Goodarzi H, Dolatshahi . A double-blind placebocontrolled trial of bupropion for smoking abstinence and cognition improvement in schizophrenia. *Minerva Psichiatrica* 2010; Vol. 51, issue 4:263–9.]

Banham 2010 {published data only}

Banham L, Gilbody S. Smoking cessation in severe mental illness: What works?. *Addiction* 2010; Vol. 105, issue 7: 1176–89.

Barnes 2006 {published data only}

Barnes J, Barber N, Wheatley D, Williamson EM. A pilot randomised, open, uncontrolled, clinical study of two dosages of St John's wort (*Hypericum perforatum*) herb extract (LI-160) as an aid to motivational/behavioural support in smoking cessation. *Planta Medica* 2006;**72**(4): 378–82.

Becker 2003 {unpublished data only}

Becker B, Bock B, Carmona-Barros R. St. John's Wort oral spray reduces withdrawal symptoms during quitting smoking (POS4-

82). Society for Research on Nicotine and Tobacco 9th Annual Meeting February 19-22 New Orleans, Louisiana. 2003.

Berlin 2002 {published data only}

Berlin I, Aubin HJ, Pedarriosse AM, Rames A, Lancrenon S, Lagrue G. Lazabemide, a selective, reversible monoamine oxidase B inhibitor, as an aid to smoking cessation. *Addiction* 2002;**97**:1347–54.

Berlin 2005 {published data only}

Berlin I, Covey LS, Jiang HP, Hamer D. Lack of effect of D2 dopamine receptor Taq1 A polymorphism on smoking cessation. *Nicotine & Tobacco Research* 2005;**7**:725–8.

Berlin 2012 {published data only}

Berlin I, Hunneyball IM, Greiling D, Jones SP, Fuder H, Stahl HD. A selective reversible monoamine oxidase B inhibitor in smoking cessation: effects on its own and in association with transdermal nicotine patch. *Psychopharmacology* 2012;**223**(1):89–98.]

References to ongoing studies (Exemplarischer Auszug)

Rose 2013a {unpublished data only}

Rose JE, Behm FM. Combination varenicline/bupropion treatment benefits male NRT-Nonresponders. *Society for Research on Nicotine and Tobacco 19th Annual Meeting March 13-16 Boston MA* 2013:261.]

Additional references (Exemplarischer Auszug)

Aubin 2002

Aubin HJ. Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs* 2002;**62** Suppl 2:45–52.

Belson 2002

Belson MG, Kelley TR. Bupropion exposures: clinical manifestations and medical outcome. *Journal of Emergency Medicine* 2002;**23**:223–30.

Benowitz 2000

Benowitz NL, Peng MW. Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. *CNS Drugs* 2000;**13**:265–85.

Beyens 2008

Beyens MN, Guy C, Mounier G, Laporte S, Ollagnier M. Serious adverse reactions of bupropion for smoking cessation: analysis of the French Pharmacovigilance Database from 2001 to 2004. *Drug Safety* 2008;**31**: 1017–26.

Bolin 2006

Bolin K, Lindgren B, Willers S. The cost utility of bupropion in smoking cessation health programs: simulation model results for Sweden. *Chest* 2006;**129**:651–60.

Borrelli 2004

Borrelli B, Papandonatos G, Spring B, Hitsman B, Niaura R. Experimenter-defined quit dates for smoking cessation: adherence improves outcomes for women but not for men. *Addiction* 2004;**99**:378–85.

References to other published versions of this review

Hughes 1994

Hughes JR. Non-nicotine pharmacotherapies for smoking cessation. *Journal of Drug Development* 1994;**6**:197–203.

Hughes 2000

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4.

Hughes 2002

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 1.

Hughes 2003

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD000031

Hughes 2004

Hughes J, Stead L, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub2

Hughes 2007a

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub3

* Indicates the major publication for the study

Characteristics of included studies [ordered by study ID]

Ahluwalia 2002

Methods	BUPROPION Randomized controlled trial Setting: community-based health care centre, USA Recruitment: community volunteers	
Participants	600 African American smokers, > 10 CPD; 70% F, av. age 44, av. CPD 17, 27% had possible clinical depression (CES-D > 16)	
Interventions	1. Bupropion 300 mg/day for 7 weeks 2. Placebo Both arms: 8 sessions of in-person or telephone counselling & S-H guide	
Outcomes	Abstinence at 26w (prolonged) Validation: CO <= 10 ppm, discrepancies resolved with cotinine <= 20 mg	
Notes	Continuous abstinence rates shown in Figure 3 of paper. Figures obtained from authors Funding: National Cancer Institute. GlaxoSmithKline provided study medication	
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	"Randomization codes were generated in blocks of 50 and sent to the pharmaceutical company..."
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Blinded drugs provided to investigator; "... [the pharmaceutical company]... packaged the treatment and then shipped the blinded drug to the investigator."
Blinding (performance bias and detection bias) All outcomes	Low risk	Double blind. "Blinding was successful. At the end of treatment, 58% (150/259) of participants correctly guessed that they received bupropion SR, and 41% (104/253) correctly guessed they received placebo."
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Approximately 32% lost to follow-up in each group; included as smokers

(Hierbei handelt es sich um einen Auszug. Die vollständige Tabelle befindet sich in der Originalpublikation)

Characteristics of excluded studies [ordered by study ID]

Study	Reason for exclusion
Akbarpour 2010	Bupropion - short follow-up
Banham 2010	Not RCT - review of smoking cessation treatment for people with severe mental illness
Barnes 2006	St John's wort - pilot study comparing two doses of St John's wort, no quitters at 12 months
Becker 2003	St John's wort - short follow-up (1 month)
Berlin 2002	Lazabemide (monoamine oxidase-B inhibitor) - short follow up
Berlin 2005	Befloxatone (reversible monoamine oxidase-B inhibitor) - data not published, treatment reported to have had no effect on abstinence rates

(Hierbei handelt es sich um einen Auszug. Die vollständige Tabelle befindet sich in der Originalpublikation)

Characteristics of ongoing studies [ordered by study ID]

Rose 2013a

Trial name or title	Combination varenicline/bupropion treatment for NRT-nonresponders
Methods	Double-blind randomized controlled trial
Participants	222 NRT non-responders
Interventions	1. Varenicline and bupropion 2. Varenicline alone
Outcomes	Abstinence at 8-11 weeks postquit and at 6 months
Starting date	March 2011
Contact information	Jed Rose, jed.rose@duke.edu
Notes	Results at 8 to 11 weeks found significant benefit of adding bupropion for male participants, but not for female participants

(Hierbei handelt es sich um einen Auszug. Die vollständige Tabelle befindet sich in der Originalpublikation)

Analysis 4.2. Comparison 4 Bupropion and nortriptyline. Adverse events, Outcome 2 Bupropion versus control. 'No report' = no information, 'None occurred' = explicit statement.

Bupropion versus control. 'No report' = no information, 'None occurred' = explicit statement

Study	Serious events	Other adverse events	Withdrawal due to AE
Ahluwalia 2002	No seizures occurred No serious adverse events reported.	Insomnia (29.3 vs 20.7%) more common with bupropion. Dry mouth (28% vs 24%)	No information

(Hierbei handelt es sich um einen Auszug. Die vollständige Tabelle befindet sich in der Originalpublikation)

Appendix I. Specialised Register search strategy

Searched using CRS (Cochrane Register of Studies) software

#1 (bupropion or zyban):TI,AB,MH,EMT,KY,XKY

#2 nortriptyline:TI,AB,MH,EMT,KY,XKY

#3 (monoamine oxidase inhib*):TI,AB,MH,EMT,KY,XKY

#4 (moclobemide or selegiline or lazabemide):TI,AB,MH,EMT,KY,XKY

#5 (SSRI* or (selective serotonin re?uptake inhibitor*)):TI,AB,MH,EMT,KY,XKY

#6 (fluoxetine or sertraline or paroxetine or zimelidine):TI,AB,MH,EMT,KY,XKY

#7 (doxepin or imipramine or tryptophan or venlafaxine):TI,AB,MH,EMT,KY,XKY

#8 ((john?s wort) or hypericum):TI,AB,MH,EMT,KY,XKY

#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8

(MH, EMT, KY and XKY are keyword fields)

(Hierbei handelt es sich um einen Auszug. Die vollständige Tabelle befindet sich in der Originalpublikation)

WHAT'S NEW

Last assessed as up-to-date: 4 October 2013.

Date	Event	Description
14 June 2016	Amended	Corrected typographical error in Abstract results. Risk Ratio for bupropion + NRT (12 trials) changed from 1.9 to 1.19. Now matches meta-analysis 1.5

HISTORY

Protocol first published: Issue 3, 1997

Review first published: Issue 3, 1997

Date	Event	Description
8 October 2013	New search has been performed	Updated with 24 new included studies. Studies of S-Adenosyl-L-Methionine and St John's wort included for the first time. Meta-analyses of serious adverse events added
8 October 2013	New citation required but conclusions have not changed	Conclusions largely unchanged. Efficacy findings unchanged.
22 June 2011	Amended	Additional table converted to appendix to correct pdf format
5 October 2009	Amended	Correction to excluded studies table, detail for Carrão 2007

30 July 2009	New search has been performed	Updated with 13 new included trials including 3 of selegiline, not previously covered. No substantial change to effects, main conclusions not altered
17 June 2008	Amended	Converted to new review format.
11 October 2006	New citation required but conclusions have not changed	Seventeen new trials were added to the review for issue 1, 2007. There were no major changes to the reviewers' conclusions
16 July 2004	New citation required but conclusions have not changed	New trials of bupropion, nortriptyline and fluoxetine were added for issue 4, 2004, and additional information on adverse effects was included. There were no major changes to the reviewers' conclusions
8 January 2003	New citation required but conclusions have not changed	New trials of bupropion and nortriptyline were added to the review in Issue 2 2003. There were no major changes to the reviewers' conclusions
19 September 2001	New citation required but conclusions have not changed	Four new studies on bupropion, and one each on nortriptyline and paroxetine were added to the review in Issue 1 2002. In press data from a trial of fluoxetine are included which differ from unpublished data previously used. The reviewers' conclusions about the efficacy of bupropion and nortriptyline were not changed substantively
28 August 2000	New citation required and conclusions have changed	Updates the earlier Cochrane review 'Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation'. Anxiolytics are evaluated in a separate review

Contribution of authors

All authors contribute to the text of the review. LS and TL extracted study data, and JHB also extracted data for the 2013 update.

Declaration of interest

JR Hughes has received consultancy fees from many pharmaceutical companies that provide tobacco related services or products or are developing new products, including Pfizer (the maker of NRTs and varenicline) and GlaxoSmithKline (the makers of bupropion and NRTs).

Sources of support

Internal sources

- Department of Primary Health Care, Oxford University, UK.
- Editorial base for the Cochrane Tobacco Addiction Group
- National Institute for Health Research School for Primary Care Research, UK.
- Support for the Department of Primary Health Care, Oxford University

External sources

- National Institute on Drug Abuse (NIDA), USA.
- NHS Research and Development Programme, UK.

Notes

This review was first published as part of the review 'Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation'. From Issue 4 2000 the classes of drugs are reviewed separately.

Index Terms

Medical Subject Headings (MeSH)

Anti-Anxiety Agents [adverse effects; *therapeutic use]; Antidepressive Agents [adverse effects; *therapeutic use]; Bupropion [therapeutic use]; Nortriptyline [therapeutic use]; Randomized Controlled Trials as Topic; Serotonin Uptake Inhibitors [therapeutic use]; Smoking [*drug therapy; psychology]; Smoking Cessation [*methods; psychology]; Tobacco Use Cessation Products

MeSH check words

Humans

Antidepressants

Aufgabe Gruppe A – Suche und Einschluss von Studien

- Bitte befassen Sie sich mit den folgenden Kriterien zur Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten, die dem AMSTAR 2 Tool entnommen wurden.
- Inwieweit wird das jeweilige Kriterium im Cochrane Review von Hughes et al. (2015) erfüllt?
- Erläutern Sie der Gruppe das Kriterium im Anschluss und warum Sie sich für diese Bewertung entschieden haben.

3. Erläutern die Autorinnen und Autoren ihre Gründe für die Auswahl der Studiendesigns, die in den Review eingeschlossen wurden?

Für Ja, sollte der Review einen der folgenden Punkte beinhalten:

- | | |
|--|-------------------------------|
| ☐ Erklärung dafür, dass nur RCTs eingeschlossen wurden | ☐ Ja |
| ☐ ODER Erklärung für den Einschluss ausschließlich nicht-randomisierter Studien | ☐ Nein |
| ☐ ODER Erklärung für den Einschluss von RCTs und nicht-randomisierten Studien | |

Erläuterung:

The selection of study types for inclusion in systematic reviews should not be arbitrary. The authors should indicate that they followed a strategy. The general rule (this may have to be inferred from what the authors actually wrote) is that they asked first whether a review restricted to RCTs would have given an incomplete summary of the effects of a treatment. This might be because there were no relevant RCTs or because of missing outcomes in available RCTs [usually harms], inadequate statistical power, restrictive populations, or unrepresentative control/intervention treatments. If the answer to this general question is yes the inclusion of non-randomized studies of the intervention(s) is justified. Conversely, to justify restriction of the review to RCTs the authors should argue that they can provide a complete picture of the effects they are interested in. Restriction of a review to only NRSI is justified when RCTs cannot provide the necessary outcome data, or in the case where reviews of RCTs have been completed and the review of NRSI will complement what is already known. Inclusion of both RCTs and NRSI may be justified to get a complete picture of the effectiveness and harms associated with an intervention. In this situation, we recommend (see below) that these two types of studies are assessed and combined independently (if meta-analysis is appropriate).

4. Haben die Autorinnen und Autoren eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt?

Für teilweise Ja (alle folgenden Punkte): ☐ mindestens 2 Datenbanken, die relevant für die Forschungsfrage sind, wurden durchsucht. ☐ Suchbegriffe und/oder die Suchstrategie wird angegeben. ☐ begründen die Limitierung auf Publikationen (z.B. Sprache)	Für Ja zusätzlich alle folgenden Punkte: ☐ Referenzlisten/Bibliografien der eingeschlossenen Studien wurden durchsucht ☐ Studienregister wurden durchsucht ☐ Expertinnen und Experten auf dem Gebiet wurden konsultiert ☐ falls relevant, wurde nach grauer Literatur gesucht	☐ Ja ☐ Teilweise ☐ Ja ☐ Nein
--	---	---

☐ führten die Suche innerhalb von 24 Monaten vor Fertigstellung des Reviews durch

Erläuterung:

At least two bibliographic databases should be searched. The report should include years and databases examined (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms should be reported and the full search strategy available on request. Searches should be supplemented by checking published reviews, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the reference list from the studies found. Sometimes it is necessary to approach authors of original studies to clarify results or obtain updates or corrections. Publications in all relevant languages should be sought and a justification provided when there are language restrictions. We have highlighted the need for searching the grey literature in some cases. Grey literature is sometimes important with reports of policy and program evaluations that are only available from web sites (e.g. government, non-government or health technology agencies). These may or may not have been subject to peer review and such appraisals should be looked for. Where the grey literature is considered important, authors should have searched appropriate sources, such as trial registries, conference abstracts, dissertations, and unpublished reports on personal websites (e.g. universities, ResearchGate).

5. Wurde die Studiena Auswahl von zwei der Autorinnen und Autoren durchgeführt?

Für Ja, einen der folgenden Punkte:

- | | |
|---|-------------------------------|
| ☐ Mindestens zwei Reviewer stimmten unabhängig voneinander für die Auswahl der zur Verfügung stehenden Studien und erreichten Konsens darüber, welche Studien eingeschlossen werden sollten. | ☐ Ja |
| ☐ ODER Zwei Reviewer wählten aus einer Stichprobe verfügbare Studien aus und erreichten dabei eine hohe Übereinstimmung (mind. 80%), der Rest wurde von einem Reviewer ausgewählt. | ☐ Nein |

Erläuterung:

'Yes' appraisers should be satisfied that all relevant aspects of the search have been addressed by review authors. Best practice requires two review authors to determine eligibility of studies for inclusion in systematic reviews. This involves checking the characteristics of a study (from title, abstract and full text) against the elements of the research question. In the response options, we point to the desirability of review authors describing inter-rater agreement across a sample of studies being considered for inclusion in the review. A consensus process should have been used when disagreements arose in study selection. If one individual carried out selection of all studies, with a second reviewer checking agreement on a sample of studies, we recommend that a Kappa score indicating 'strong' agreement (0.80 or greater) should have been achieved. There should have been at least two independent assessors for study selection. A consensus process should have been used when disagreements arose in study selection. In the event that one individual carried out selection of studies a second reviewer should have checked agreement on a sample of representative studies and they should have achieved a kappa score of 0.80 or greater.

Aufgabe Gruppe B – Datenextraktion und Darstellung der identifizierten Studien

- Bitte befassen Sie sich mit den folgenden Kriterien zur Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten, die dem AMSTAR 2 Tool entnommen wurden.
- Inwieweit wird das jeweilige Kriterium im Cochrane Review von Hughes et al. (2015) erfüllt?
- Erläutern Sie der Gruppe das Kriterium im Anschluss und warum Sie sich für diese Bewertung entschieden haben.

6. Wurde die Datenextraktion von zwei Autorinnen und Autoren durchgeführt?

Für Ja, einen der folgenden Punkte:

- | | |
|---|-------------------------------|
| ☐ Mindestens zwei Reviewer erreichten Konsens darüber, welche Daten aus den eingeschlossenen Studien extrahiert werden sollten. | ☐ Ja |
| ☐ ODER Zwei Reviewer extrahierten aus einer Stichprobe der eingeschlossenen Studien Daten und erreichten hohe Übereinstimmung (mind. 80%), der Rest wurde von einem Reviewer extrahiert. | ☐ Nein |

Erläuterung:

As in Item 5, there should have been at least two independent assessors performing data extraction. A consensus process should have been used when disagreements arose. In the event that one individual carried out data extraction a second reviewer should have checked agreement on a sample of studies and they should have achieved a kappa score of 0.80 or greater.

7. Stellen die Autorinnen und Autoren eine Liste der ausgeschlossenen Studien zur Verfügung und wird der Ausschluss jeweils begründet?

- | | | |
|---|--|---------------------------------------|
| Für teilweise Ja: | Für Ja, zusätzlich: | |
| ☐ Es wird eine Liste aller potentiell relevanten Studien zur Verfügung gestellt, die im Volltext gelesen wurden, aber ausgeschlossen wurden. | ☐ Der Ausschluss potenziell relevanter Studien wird zusätzlich begründet. | ☐ Ja |
| | | ☐ Teilweise Ja |
| | | ☐ Nein |

Erläuterung:

This item requires review authors to provide a complete list of potentially relevant studies with justification for the exclusion of each. Non-inclusion of studies may be necessary for a range of reasons, based on inappropriate/ irrelevant populations, interventions and controls. Exclusion should not be based on risk of bias, which is dealt with separately and later in the review process. Unjustified exclusion may bias the review findings and we encourage an inclusive approach in the early stages of a review. This item requires review authors to provide a complete list of potentially relevant studies with justification for the exclusion of each one.

15. Bei einer quantitativen Synthese: Haben die Autorinnen und Autoren eine angemessene Untersuchung auf Publication Bias vorgenommen und dessen potentiellen Einfluss auf die Studienergebnisse diskutiert?

- | | |
|---|-------------------------------|
| Für Ja: | |
| ☐ Grafische oder statistische Tests für die Erkennung eines Publikationsbias wurden durchgeführt und die | ☐ Ja |
| | ☐ Nein |

Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Einflusses eines Publication Bias diskutiert.

☐ Keine Metaanalyse durchgeführt

Erläuterung:

Ein Publication Bias ist eine statistisch verzerrte Darstellung der Datenlage in wissenschaftlichen Zeitschriften infolge einer bevorzugten Veröffentlichung von Studien mit „positiven“ bzw. signifikanten Ergebnissen.

This is a very important issue, but can be difficult for review authors and appraisers to resolve completely. Typically, statistical tests or graphical displays are used and if they are positive then it indicates the presence of PB. However, negative tests are not a guarantee of the absence of PB as the tests are insensitive. To some extent the importance of PB depends on context and setting. For instance, a series of apparently methodologically sound industry-sponsored studies (e.g. drugs, devices, putative toxins) might be more likely to be affected by PB than similar studies conducted independently of industry. The key issues are whether the authors have done their best to identify PB through deeper and intensive literature searches (as needed and according to the setting), shown an awareness of the likely impact of PB in their interpretation and discussion of the results and performed a sensitivity analyses to determine how many missing ‘null’ studies would be needed to invalidate the results they obtained.

8. Beschreiben die Autorinnen und Autoren die eingeschlossenen Studien in ausreichendem Umfang?

Für teilweise Ja (alle der folgenden Punkte):	Für Ja, sollten alle der folgenden Punkte erfüllt sein:	
☐ beschreiben die Populationen	☐ beschreiben die Population detailliert	☐ Ja
☐ beschreiben die Interventionen	☐ beschreiben die Intervention im Detail (einschließlich der Dosen, falls relevant)	☐ Teilweise Ja
☐ beschreiben die Kontrollgruppen	☐ beschreiben die Kontrollgruppe im Detail (einschließlich der Dosen, falls relevant)	☐ Nein
☐ beschreiben die Endpunkte	☐ beschreiben das Studiensetting	
☐ beschreiben die Forschungsdesigns	☐ beschreiben die Dauer der Nachbeobachtung (Follow-up)	

Erläuterung

The description of subjects, interventions, controls, outcomes, design, analysis and settings of the studies should be provided. The detail should be sufficient for an appraiser, or user, to make judgments about the extent to which the studies were appropriately chosen (in relation to the PICO structure) and whether the study populations and interventions were relevant their own practice or policy. The descriptors also provide a framework for studying heterogeneity in intervention effects (e.g. by dose, age range, clinical setting etc.)

Aufgabe Gruppe C – Qualität der eingeschlossenen Studien

- Bitte befassen Sie sich mit den folgenden Kriterien zur Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten, die dem AMSTAR 2 Tool entnommen wurden.
- Inwieweit ist das jeweilige Kriterium im Cochrane Review von Hughes et al. (2015) erfüllt?
- Erläutern Sie im Anschluss der Gruppe das Kriterium und warum Sie sich für diese Bewertung entschieden haben.

9. Haben die Autorinnen und Autoren eine zufriedenstellende Einschätzung für das Risiko von Bias (Verzerrungen) in den einzelnen eingeschlossenen Studien vorgenommen?

RCTs		
Für teilweise ja, müssen die Risiken für folgende Bias eingeschätzt worden sein:	Für Ja müssen zusätzlich folgende Risiken für Bias eingeschätzt worden sein:	
☐ nicht verdeckte Zuteilung (allocation concealment) und	☐ ob Zuteilungssequenz (allocation sequence) nicht zufällig war und	☐ Ja
☐ fehlende Verblindung der Studienteilnehmenden und Erhebenden bei der Endpunkterhebung (unnötig für objektive Endpunkte wie beispielsweise die Gesamtmortalität)	☐ Selektion von berichteten Ergebnissen von mehrfachen Erhebungen oder Analysen eines bestimmten Endpunktes	☐ Teilweise Ja
		☐ Nein
		☐ Schließt nur nicht-randomisierte Studien ein
Nicht-randomisierte Studien		
Für teilweise Ja müssen die Risiken für folgende Bias eingeschätzt worden sein:	Für Ja, müssen zudem folgende Risiken für Bias eingeschätzt worden sein:	
☐ für Verzerrung (confounding) und	☐ Methoden, die genutzt wurden, um Expositionen und Endpunkte festzustellen und	☐ Ja
☐ für Selektionsbias	☐ Selektion von berichteten Ergebnissen von mehreren Erhebungen oder Analysen eines spezifischen Endpunktes	☐ Teilweise Ja
		☐ Nein
		☐ Schließt nur RCTs ein

Erläuterung:

This is a crucial part of the appraisal of any systematic review, particularly those that include non-randomized studies of interventions (NRSI). The key appraisal question is whether review authors have taken account of the risk of bias when summarising and interpreting the results.

Review authors should have used a systematic approach to ROB (Risk of Bias) assessment, preferably with a properly developed rating instrument. If they have used a non-standard instrument you should be satisfied that it was capable of detecting serious methodological flaws.

Please note that the guidance given here is not comprehensive – AMSTAR 2 addresses only the most commonly recognised domains of bias. A deeper assessment of risk of bias requires specialist input. In assessing how RoB has been assessed by review authors you should seek methods and

content expert advice, if that is not included in your team. Advisors should be asked to provide specific advice on which confounders are important, how to identify selection and measurement biases that are likely, to be relevant to the review under consideration. In addition, you should seek guidance on what adjustment techniques for confounding would be

12. Bei einer Metaanalyse: Haben die Autorinnen und Autoren den möglichen Einfluss eines Risikos für Bias in den Einzelstudien auf die Ergebnisse der Metaanalyse oder andere Evidenzsynthesen beurteilt?

Für Ja:

- | | |
|---|---|
| ☐ Es wurden nur RCTs mit einem niedrigen Risiko für Bias eingeschlossen (Low risk of bias). | ☐ Ja |
| ☐ ODER Wenn die gepoolte Schätzung auf RCTs und/oder nicht-randomisierten Studien mit unterschiedlichem Risiko für Bias basierte, führten die Autorinnen und Autoren eine Analyse durch, um den potentiellen Einfluss des Risikos für Bias auf den Gesamt-Effektschätzer zu untersuchen. | ☐ Nein |
| | ☐ Keine Metaanalyse durchgeführt |

Erläuterung:

In cases where review authors have chosen to include only high quality RCTs there may be little discussion of the potential impact of bias on the results. But where they have included RCTs of variable quality they should assess the impact of this by regression analysis, or by estimating pooled effect sizes with only studies at low ROB. In the case of NRSI they should estimate pooled effect sizes while including only studies at low or moderate risk of bias, and/or only those at low ROB (if there are any). If meta-analyses (or other data synthesis techniques such as regression analysis) were not performed the authors should still provide some commentary on the likely impact of ROB on individual study results.

13. Haben die Autorinnen und Autoren den möglichen Einfluss des Risikos für Bias in den Einzelstudien in der Diskussion/Interpretation aufgegriffen?

Für Ja:

- | | |
|---|-------------------------------|
| ☐ Es wurden nur RCTs mit einem niedrigen Risiko für Bias eingeschlossen (Low risk of bias). | ☐ Ja |
| ☐ ODER Wenn RCTs mit moderatem oder hohem Risiko für Bias oder nicht-randomisierte Studien eingeschlossen wurden, beinhaltete der Review eine Diskussion des möglichen Einflusses des Risikos für Bias auf die Ergebnisse. | ☐ Nein |

Erläuterung:

Even if meta-analyses were not conducted review authors should include discussion of the impact of ROB in the interpretation of the results of the review. This is always important, but especially when reviews include RCTs with variable ROB, and with any review that includes NRSI. This discussion should not be limited to the impact of ROB on the pooled estimates (see above), but should also consider whether it may account for differences between the results of individual studies. The authors should make an explicit consideration of ROB if they make any recommendations that are likely to have an impact on clinical care or policy.

Aufgabe Gruppe D – Statistische Verfahren

- Bitte befassen Sie sich mit den folgenden Kriterien zur Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten, die dem AMSTAR 2 Tool entnommen wurden.
- Inwieweit wird das jeweilige Kriterium im Cochrane Review von Hughes et al. (2015) erfüllt?
- Erläutern Sie der Gruppe das Kriterium im Anschluss und warum Sie sich für diese Bewertung entschieden haben.

11. Bei einer Metaanalyse: Haben die Autorinnen und Autoren eine angemessene statistische Methode gewählt, um die Studienergebnisse zu kombinieren?

RCTs	
Für Ja:	
☐ Die Autorinnen und Autoren haben die Kombination der Daten in einer Metaanalyse gerechtfertigt.	☐ Ja
☐ UND Sie haben ein angemessenes, gewichtetes Verfahren verwendet, um die Studienergebnisse zu kombinieren. Es wurde nach Heterogenität adjustiert, falls diese vorlag.	☐ Nein
☐ UND Sie haben Gründe für jegliche Heterogenität untersucht.	☐ Keine Metaanalyse durchgeführt
Für nicht-randomisierte Studien	
Für Ja:	
☐ Die Autorinnen und Autoren haben die Kombination der Daten in einer Metaanalyse gerechtfertigt.	☐ Ja
☐ UND Sie haben ein angemessenes, gewichtetes Verfahren verwendet, um die Studienergebnisse zu kombinieren. Sie haben nach Heterogenität adjustiert, falls diese vorlag.	☐ Nein
☐ UND Es wurden Effektschätzer aus nicht-randomisierten Studien miteinander kombiniert, die auf Verzerrungen (Confounding) adjustiert wurden, statt Rohdaten zu kombinieren. Oder es wurde die Kombination von Rohdaten gerechtfertigt, wenn keine adjustierten Effektschätzer vorlagen.	☐ Keine Metaanalyse durchgeführt
☐ UND Es wurden separate Gesamt-Effektschätzer von RCTs und nicht-randomisierten Studien berichtet, wenn beide Studiendesigns in den Review eingeschlossen wurden.	

Erläuterung:

(Only complete this item if meta-analysis of other data synthesis techniques were reported). Review authors should have stated explicitly in the review protocol the principles on which they based their decision to perform meta-analysis of data from the included studies. These include the desire to obtain a single pooled effect (for instance from a number of compatible but underpowered studies) and the extent to which the studies are compatible (in terms of populations controls and interventions) and therefore capable of being combined.

Where meta-analysis was considered appropriate authors should have explained their decisions to use **fixed or random effects models** in the case of RCTs, and set out the methods they intended to use to investigate heterogeneity.

With NRSI study populations vary greatly in size from small cohorts (of tens or hundreds of participants) to studies of hundreds of thousands of individuals and thousands of events. If these results, are going to be combined with those from smaller RCTs the pooled estimates of effect will be dominated by the data from the non-randomized studies. In addition, the results from NRSI may be affected by a range of biases (see above), meaning that the overall pooled estimates may be precise but biased.

Review authors should report pooled estimates separately for the different study types. In the case of NRSI, pooling may result in a very precise and 'statistically significant', but biased, estimate of effect. However, the confidence interval is calculated on the assumption that there is no bias (i.e. the estimates are as accurate as if obtained from a high quality RCT with the same number of participants). It is rare for a NRSI to have as low risk of bias as a high quality RCT of the same research question and confidence intervals for NRSI (and pooled estimates based on NRSI) should be viewed with caution. This issue is important when considering the varying risk of bias, and uncertainty about the risk of bias across NRSI.

Heterogeneity is an important issue in any meta-analysis. It is particularly important in a review of NRSI because of the more diverse methods that are likely to have been used across different studies. In addition to the usual sources of heterogeneity [different comparators, variations in baseline risk of outcomes or other characteristics of the study population, differing interventions (e.g. dose effects, context/setting, practitioner experience) and different definitions of outcomes], it is important to consider heterogeneity in source of participants, completeness of data, methods of data management and analysis. Statistical adjustment of intervention effects for confounders may result in estimates that are quite different from the unadjusted estimate derived from the raw data. Generally, when combining the results of NRSI review authors should pool the fully adjusted estimates of effect, not the raw data. If they do the latter there should be a clear justification. However, different studies are very likely to report treatment effects that have been adjusted for different sets of covariates (or covariates measured or fitted in different ways); this diversity represents another source of potential heterogeneity.

Bitte bewerten Sie den Systematic Review unter zu Hilfenahme folgender Fragen (entnommen aus dem AMSTAR 2 Tool).

Gruppe A: Suche und Einschluss von Studien

3. Erläutern die Autorinnen und Autoren ihre Gründe für die Auswahl der Studiendesigns, die in den Review eingeschlossen wurden?

Für Ja, sollte der Review einen der folgenden Punkte beinhalten:		
☐ Erklärung dafür, dass nur RCTs eingeschlossen wurden		☒ Ja
☐ ODER Erklärung für den Einschluss ausschließlich nicht-randomisierter Studien		☐ Nein
☒ ODER Erklärung für den Einschluss von RCTs und nicht-randomisierten Studien S. 9 unter Arten der Studien		

4. Haben die Autorinnen und Autoren eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt?

Für teilweise Ja (alle folgenden Punkte):	Für Ja zusätzlich alle folgenden Punkte:	
☒ mindestens 2 Datenbanken, die relevant für die Forschungsfrage sind, wurden durchsucht.	☒ Referenzlisten/Bibliografien der eingeschlossenen Studien wurden durchsucht	☒ Ja
☒ Suchbegriffe und/oder die Suchstrategie wird angegeben.	☒ Studienregister wurden durchsucht	☐ Teilweise Ja
☒ begründen die Limitierung auf Publikationen (z.B. Sprache)	☒ Expertinnen und Experten auf dem Gebiet wurden konsultiert	☐ Nein
	☒ falls relevant, wurde nach grauer Literatur gesucht	S.10 zusätzlich zur Publikation bei der Tobacco Addiction Group beschrieben:
	☒ führten die Suche innerhalb von 24 Monaten vor Fertigstellung des Reviews durch	https://tobacco.cochrane.org/resources/cochrane-tag-specialised-register

5. Wurde die Studienauswahl von zwei der Autorinnen und Autoren durchgeführt?

Für Ja, einen der folgenden Punkte:		
☐ Mindestens zwei Reviewer stimmten unabhängig voneinander für die Auswahl der zur Verfügung stehenden Studien und erreichten Konsens darüber, welche Studien eingeschlossen werden sollten.		☐ Ja
☐ ODER Zwei Reviewer wählten aus einer Stichprobe verfügbare Studien aus und erreichten dabei eine hohe Übereinstimmung (mind. 80%), der Rest wurde von einem Reviewer ausgewählt.		☒ Nein
		Es wurde nur von einem Autor gescreent, S.10

Gruppe B: Datenextraktion von Darstellung der identifizierten Studien

6. Wurde die Datenextraktion von zwei Autorinnen und Autoren durchgeführt?

Für Ja, einen der folgenden Punkte:

☒ Mindestens zwei Reviewer erreichten Konsens darüber, welche Daten aus den eingeschlossenen Studien extrahiert werden sollten.

☒ Ja ,
S.10

☐ ODER Zwei Reviewer extrahierten aus einer Stichprobe der eingeschlossenen Studien Daten und erreichten hohe Übereinstimmung (mind. 80%), der Rest wurde von einem Reviewer extrahiert.

☐ Nein

7. Stellen die Autorinnen und Autoren eine Liste der ausgeschlossenen Studien zur Verfügung und wird der Ausschluss jeweils begründet?

Für teilweise Ja:

☒ Es wird eine Liste aller potentiell relevanten Studien zur Verfügung gestellt, die im Volltext gelesen wurden, aber ausgeschlossen wurden.

Für Ja, zusätzlich:

☒ Der Ausschluss potenziell relevanter Studien wird zusätzlich begründet.

☒ Ja S.13
☐ Teilweise Ja
☐ Nein

15. Bei einer quantitativen Synthese: Haben die Autorinnen und Autoren eine angemessene Untersuchung auf Publication Bias vorgenommen und dessen potentiellen Einfluss auf die Studienergebnisse diskutiert?

Für Ja:

☒ Grafische oder statistische Tests für die Erkennung eines Publikationsbias wurden durchgeführt und die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Einflusses eines Publication Bias diskutiert.

☒ Ja
S. 12 Funnelplot, nicht abgebildet, aber zeigte keinen Publication Bias

☐ Nein

☐ Keine Metaanalyse durchgeführt

8. Beschreiben die Autorinnen und Autoren die eingeschlossenen Studien in ausreichendem Umfang?

Für teilweise Ja (alle der folgenden Punkte):

☐ beschreiben die Populationen

☐ beschreiben die Interventionen

☐ beschreiben die Kontrollgruppen

☐ beschreiben die Endpunkte

☐ beschreiben die Forschungsdesigns

Für Ja, sollten alle der folgenden Punkte erfüllt sein:

☒ beschreiben die Population detailliert

☒ beschreiben die Intervention im Detail (einschließlich der Dosen, falls relevant)

☒ beschreiben die Kontrollgruppe im Detail (einschließlich der Dosen, falls relevant)

☒ beschreiben das Studiensetting

☒ beschreiben die Dauer der Nachbeobachtung (Follow-up)

☒ Ja
☐ Teilweise Ja
☐ Nein
In Figure 4 sind 3 Studien aufgeführt (Metaanalyse SAE) zu denen im Anhang keine Study characteristics berichtet werden

Gruppe C – Qualität der eingeschlossenen Studien

9. Haben die Autorinnen und Autoren eine zufriedenstellende Einschätzung für das Risiko von Bias (Verzerrungen) in den einzelnen eingeschlossenen Studien vorgenommen?

RCTs Für teilweise ja, müssen die Risiken für folgende Bias eingeschätzt worden sein: ☒ nicht verdeckte Zuteilung (allocation concealment) und ☒ fehlende Verblindung der Studienteilnehmenden und Erhebenden bei der Endpunkterhebung (unnötig für objektive Endpunkte wie beispielsweise die Gesamtmortalität)			Für Ja müssen zusätzlich folgende Risiken für Bias eingeschätzt worden sein: ☒ ob Zuteilungssequenz (allocation sequence) nicht zufällig war und ☐ Selektion von berichteten Ergebnissen von mehrfachen Erhebungen oder Analysen eines bestimmten Endpunktes			☐ Ja ☒ Teilweise Ja S.11 ☐ Nein ☐ Schließt nur nicht-randomisierte Studien ein
Nicht-randomisierte Studien Für teilweise Ja müssen die Risiken für folgende Bias eingeschätzt worden sein: ☐ für Verzerrung (confounding) und ☐ für Selektionsbias			Für Ja, müssen zudem folgende Risiken für Bias eingeschätzt worden sein: ☐ Methoden, die genutzt wurden, um Expositionen und Endpunkte festzustellen und ☐ Selektion von berichteten Ergebnissen von mehreren Erhebungen oder Analysen eines spezifischen Endpunktes			☐ Ja ☐ Teilweise Ja ☒ Nein ☐ Schließt nur RCTs ein

Es wurden wohl Beobachtungsstudien miteingeschlossen für die NW, aber es wurde nicht beschrieben, wie diese bewertet wurden S.9

12. Bei einer Metaanalyse: Haben die Autorinnen und Autoren den möglichen Einfluss eines Risikos für Bias in den Einzelstudien auf die Ergebnisse der Metaanalyse oder andere Evidenzsynthesen beurteilt?

Für Ja: ☒ Es wurden nur RCTs mit einem niedrigen Risiko für Bias eingeschlossen (Low risk of bias). ☐ ODER Wenn die gepoolte Schätzung auf RCTs und/oder nicht-randomisierten Studien mit unterschiedlichem Risiko für Bias basierte, führten die Autorinnen und Autoren eine Analyse durch, um den potentiellen Einfluss des Risikos für Bias auf den Gesamt-Effektschätzer zu untersuchen.	☒ Ja ☐ Nein ☐ Keine Metaanalyse durchgeführt
---	--

S. 17 unten wird von Sensitivitätsanalyse berichtet und dass es keinen Ausschlag für die Ergebnisse gab

13. Haben die Autorinnen und Autoren den möglichen Einfluss des Risikos für Bias in den Einzelstudien in der Diskussion/Interpretation aufgegriffen?

Für Ja:

- ☐ Es wurden nur RCTs mit einem niedrigen Risiko für Bias eingeschlossen (Low risk of bias).
- ☐ ODER Wenn RCTs mit moderatem oder hohem Risiko für Bias oder nicht-randomisierte Studien eingeschlossen wurden, beinhaltet der Review eine Diskussion des möglichen Einflusses des Risikos für Bias auf die Ergebnisse.

- ☐ Ja
- ☒ **Nein**
Wird nicht diskutiert

Gruppe D – Statistische Verfahren

11. Bei einer Metaanalyse: Haben die Autorinnen und Autoren eine angemessene statistische Methode gewählt, um die Studienergebnisse zu kombinieren?

RCTs

Für Ja:

- ☒ Die Autorinnen und Autoren haben die Kombination der Daten in einer Metaanalyse gerechtfertigt.
- ☒ UND Sie haben ein angemessenes, gewichtetes Verfahren verwendet, um die Studienergebnisse zu kombinieren. Es wurde nach Heterogenität adjustiert, falls diese vorlag.
- ☒ UND Sie haben Gründe für jegliche Heterogenität untersucht.
Bspw.: One cluster randomized trial of bupropion versus no pharmacotherapy was not included in the meta-analysis due to substantial heterogeneity of programeffects across clusters. S. 12 unten rechts

- ☒ **Ja**
- ☐ Nein
- ☐ Keine Metaanalyse durchgeführt

Für nicht-randomisierte Studien

Für Ja:

- ☐ Die Autorinnen und Autoren haben die Kombination der Daten in einer Metaanalyse gerechtfertigt.
- ☐ UND Sie haben ein angemessenes, gewichtetes Verfahren verwendet, um die Studienergebnisse zu kombinieren. Sie haben nach Heterogenität adjustiert, falls diese vorlag.
- ☐ UND Es wurden Effektschätzer aus nicht-randomisierten Studien miteinander kombiniert, die auf Verzerrungen (Confounding) adjustiert wurden, statt Rohdaten zu kombinieren. Oder es wurde die Kombination von Rohdaten gerechtfertigt, wenn keine adjustierten Effektschätzer vorlagen.
- ☐ UND Es wurden separate Gesamt-Effektschätzer von RCTs und nicht-randomisierten Studien berichtet, wenn beide Studiendesigns in den Review eingeschlossen wurden.

- ☐ Ja
- ☐ Nein
- ☒ **Keine Metaanalyse durchgeführt**
In Metaanalyse Figure 4 nur RCTs, allerdings wurden nicht alle mit RoB bewertet und

Frei übersetzt aus dem Englischen: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.

Bitte bearbeiten Sie folgende Aufgaben

- Lesen Sie zunächst den Cochrane Review von Hughes et al. (2015)
- Beantworten Sie die folgenden Fragen

Textfragen:

1. Was ist die konkrete Fragestellung der Übersichtsarbeit?

Unter Objectives (S. 9): Effektivität und Sicherheit für Antidepressiva zur Langzeit-Raucherentwöhnung im Vergleich zu Placebo oder einer anderen Behandlung zur Langzeitraucherentwöhnung

2. Was waren die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien?

RCTs mit einem Follow up von mind. 6 Monaten; für Nebenwirkungen wurden auch Beobachtungsstudien akzeptiert, die die Medikamente mit Placebo verglichen haben; alle Sprachen; unabhängig vom Publikationsstatus (S. 9); Liste der ausgeschlossenen Studien S.133 im Review

3. Was sind die Endpunkte und wie wurden diese erhoben?

- a) Abstinenz
- b) Reduktion um über oder gleich 50% seit Baseline (beide erhoben nach 6 Monaten (S.10))
- c) Auftreten von Nebenwirkungen

Abstinenz wurde nicht immer biochemisch validiert -> nicht für 4 Bupropion Studien (S.13)

Erfassung von NW: Es wurde eine Metaanalyse für SAE für Bupropion durchgeführt (Figure 4).

SAE = Lebensbedrohliches Ereignis, das in Krankenhausaufnahme, Tod, Behinderung oder permanenter Beeinträchtigung einhergeht oder der Intervention bedurfte um ebensolches zu verhindern (FDA Definition)

Es wurden Studien eingeschlossen, wenn die aktive Behandlung mit Placebo verglichen wurde; beide Studienarme (weder der Placebo noch der aktive Arme) zusätzliche Medikamente erhielten; die SAE innerhalb wahren oder innerhalb von 30 Tagen der aktiven Behandlung aufgetreten sind

4. Wie wurde nach relevanter Literatur gesucht?

Datenbanken Central, Medline, Psycinfo, Embase + graue Literatur und Autoren angeschrieben (s. Suchstrategie von der Tobacco Addiction group: <https://tobacco.cochrane.org/resources/cochrane-tag-specialised-register>) + Reference Tracking

5. Wie viele Artikel wurden in den Systematic Review eingeschlossen, die Bupropion mit Placebo vergleichen?

44 -> Review beinhaltet leider kein Study-Flowchart (S.14)

6. Wie waren die Patientengruppen zusammengesetzt?

S.13/14 Mehrheit der Studien kam aus Nordamerika, aber auch aus Europa, Brasilien, Australien, Pakistan, Neuseeland, Israel, Türkei und 2 Multi-Kontinent Studien

Spezielle Populationen: COPD, Schizophrenie, Posttraumatische Belastungsstörung, Krebs, V.a. Tuberkulose, Alkoholismus, KHK

Teilw. Hospitalisierte Patientinnen gewesen, darüber hinaus Erwachsene, Raucher vor einer OP, Krankenhausbeschäftigte, Angehörige des Gesundheitswesens, Afro-Amerikaner, Maori.

7. War deren Ausgangslage vergleichbar?

Nein, sehr unterschiedliche Populationen.

8. Beschreiben Sie den Effekt durch Bupropion im Vergleich zu Placebo?

Gemittelt RR 1.62 (95% CI 1.49 to 1.76), $I^2 = 18\%$,

6 Monate: RR 1.69, 95% CI 1.45 to 1.97, $I^2 = 0\%$

12 Monate: RR 1.59 (95% CI 1.44 to 1.76, $I^2 = 39\%$

Absolute Risiken s. SOF Table:

Kontrollgruppe: 115 per 1000 vs Interventionsgruppe 187 (172-203) per 1000

9. Gab es "Ausreißer" beim Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Studien?

Nein, s. Forest Plot, ein cluster RCT hohe Heterogenität, wurde nicht mit in Metaanalyse aufgenommen.

10. Was war die Schlussfolgerung der Autoren?

Forty-four trials now provide a large, high quality evidence base confirming the benefit from bupropion used as single pharmacotherapy for smoking cessation (Summary of findings for the main comparison). There is no substantial statistical heterogeneity evident and the pooled estimate suggests that bupropion increased long-term quitting success by relative factor of 1.5 to 1.8. Treatment effects appear to be comparable in a range of populations, settings and types of behavioural support and in smokers with and without a past history of depression. Clear evidence of an additional benefit from adding bupropion to NRT was not demonstrated. More research is needed with different antidepressants to determine which antidepressants or classes of antidepressant are effective in smoking cessation. Given the concern by some about deaths and psychiatric disorders from antidepressants used for smoking cessation, continued monitoring is indicated

Aus dem Abstract:

The antidepressants bupropion and nortriptyline aid long-term smoking cessation. Adverse events with either medication appear to rarely be serious or lead to stopping medication. Evidence suggests that the mode of action of bupropion and nortriptyline is independent of their antidepressant effect and that they are of similar efficacy to nicotine replacement. Evidence also suggests that bupropion is less effective than varenicline, but further research is needed to confirm this finding. Evidence suggests that neither selective serotonin reuptake inhibitors (e.g. fluoxetine) nor monoamine oxidase inhibitors aid cessation.

TM 1.3: Systematische Übersichtsarbeiten und Leitlinien

Phase/Zeit (200 Min.)	Medien/Sozialform	Verhalten der Lehrenden	Verhalten der Lernenden
5 Min./5 Min.	PPP	Vortrag zur Definition von systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bis Folie 10.	TN stellen ggf. Fragen zur Präsentation.
80 Min./75 Min.	AB_Lesen_Fragen	Arbeitsaufgabe: Lesen des Cochrane Reviews von Hughes et al. (2015) und Bearbeitung der Fragen 1-10.	TN bearbeiten das Arbeitsblatt. In Abhängigkeit von der Gewohnheit wissenschaftliche Arbeiten zu lesen, wird sich das Lesetempo unterscheiden.
110 Min./30 Min.	AB_Lesen_Fragen	Fragengeleitetes Unterrichtsgespräch: Nachbesprechung des AB. An relevanten Stellen Folgendes erläutern (Folie 11-16): • Forest Plot • SOF-Table • Heterogenität • Ggf. Gründe für Gewichtung nennen und erläutern, warum stat. signifikantes Ergebnis, wenn die meisten Studien keinen Unterschied zeigen.	TN tragen ihre Ergebnisse vor, möglicherweise bringen die Lernenden ihr Vorwissen ein.
130 Min./20 Min.	PPP AB_AMSTAR-Bewertung Gruppe A-D	Woher weiß man, ob die Ergebnisse vertrauenswürdig sind? Kritische Bewertung eines SR 4 Gruppen = A-D Erhalten jeweils einige Items aus der AMSTAR-Checkliste mit Erläuterung zum Lesen.	TN bearbeiten das Arbeitsblatt.
160 Min./30 Min.	LLG	Fragengeleitetes Unterrichtsgespräch zur Besprechung AB_AMSTAR-Bewertung: An relevanten Stellen ggf. Folgendes erläutern: • Risk of Bias Assessment (Folie 18) • Publication Bias / Funnel Plot (Folie 16)	Gruppen tragen ihre Ergebnisse jeweils vor.
165 Min./5 Min.	PPP	Definition Leitlinie (Folie 19)	Hören zu und stellen ggf. Fragen
175 Min./10 Min.	PPP, LLG	Folie 20-22: Diskussion/Interpretation der Leitlinienempfehlung zur Raucherentwöhnung mittels Bupropion: • Was sagt diese Empfehlung aus?	Äußern sich zu ihrem Nutzungsverhalten von Leitlinien. Möglicherweise unkritische Sicht auf Leitlinien und deren Nutzung. Positionieren sich zu den Empfehlungen basierend auf ihrem neu erworbenen Wissen über die zugrundeliegende Evidenz.

TM 1.3: Systematische Übersichtsarbeiten und Leitlinien

Phase/Zeit (200 Min.)	Medien/Sozialform	Verhalten der Lehrenden	Verhalten der Lernenden
		- Inwiefern wird die Evidenz aus Ihrer Sicht korrekt in der Empfehlung abgebildet? - Inwiefern befähigt Sie die Empfehlung, den Nutzen der Behandlung einzuschätzen (quantitativ)? Transferaufgabe: - Nutzen Sie bisher Leitlinien für die Erstellung von EBPI? - Welche Informationen können Sie aus Ihrer Sicht für die Erstellung einer Gesundheitsinformation nutzen? Welche Informationen fehlen aus Ihrer Sicht? Welche Schwierigkeiten sehen Sie?	
185 Min./10 Min.	PPP	Folie 23-33: - Standards für die Erstellung von vertrauenswürdigen klinischen Leitlinien - Klassifizierung von LL - Nationale Versorgungsleitlinien (S3) - GRADE - Recherche von LL bei der AWMF, ggf. SIGN, NICE, GIN	TN hören zu und stellen ggf. Fragen.
190 Min./5 Min.	PPP	Folie 32-33: Vorstellung AGREE II → keine systematische Bewertung	TN hören zu und stellen ggf. Fragen.

AB = Arbeitsblatt

LL = Leitlinie

LLG = Lehrenden-Lernenden-Gespräch

PPP = PowerPoint-Präsentation

TM 1.4: Diagnostische Studien



Modul 1

1

Fallbeispiel: Herr Lemke



- Auch der Vater von Frau Lemke (60 Jahre alt) ist starker Raucher. Er erzählt seiner Tochter begeistert, dass er gelesen habe, dass sich die Sterblichkeit an Lungenkrebs durch ein Screening mittels CT um 20% senken lasse. Zudem erhöhe sich die Überlebensrate durch die Früherkennung. Allerdings gebe es viele falsch-positive Ergebnisse. Herr Lemke ist irritiert. Wie sicher ist denn nun dieser Test?

Problemstellung:

- Herr Lemke benötigt nun gute Informationen zum Screening auf Lungenkrebs.

Modul 1

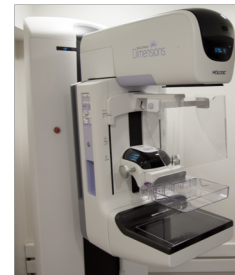
2

Testsicherheit

- Welcher Test ist absolut sicher?
- www.slido.com
- #3737



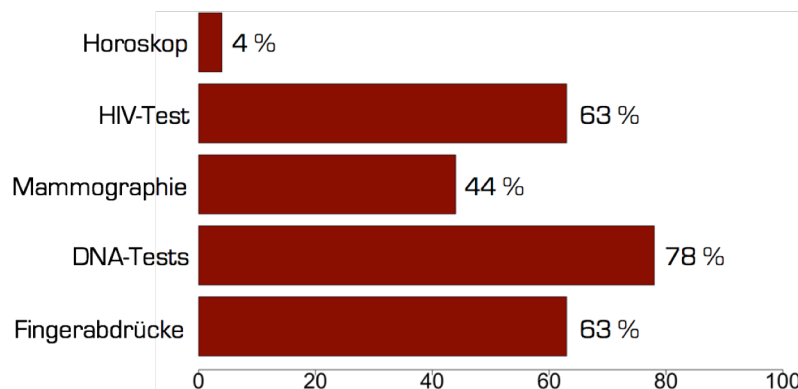
Modul 1



3

Illusion der Gewissheit

- Welche der Tests sind absolut sicher?



1.000 Deutsche in Prozent (%)

Gigerenzer (2008)

Modul 1

6

Ungewissheit

- „In dieser Welt ist nichts gewiss außer dem Tod und den Steuern“



Franklin (1789)

Modul 1

7

Ungewissheit

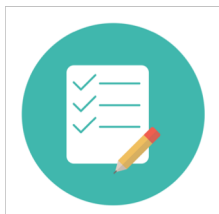
„...diagnosis is not about finding absolute truth but about limiting uncertainty.“

Straus et al. (2018)

Modul 1

8

Unterscheidung



Testgüte ≠ Nutzen und Schaden

„...even the most accurate of tests can be clinically useless or do more harm than good.“

Deeks et al. (2001)

Modul 1

12

Unterscheidung

Unterscheidungsmerkmale	Wirksamkeit/Nutzen und Schaden	Testgüte
Studiendesigns	Randomisiert-kontrollierte Studien (bzw. systematische Übersichtsarbeiten von RCTs)	Querschnitt- und Kohortenstudien, andere Designs (bzw. systematische Übersichtsarbeiten von Studien zur Testgüte)
Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, etc.	Diagnostische Validität: Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte

Deeks et al. (2001)

Modul 1

13

Definitionen

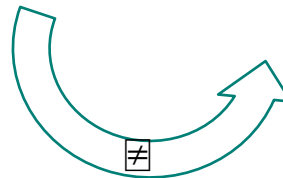
Diagnostik



Vorsorge



Früherkennung (Screening)



Modul 1

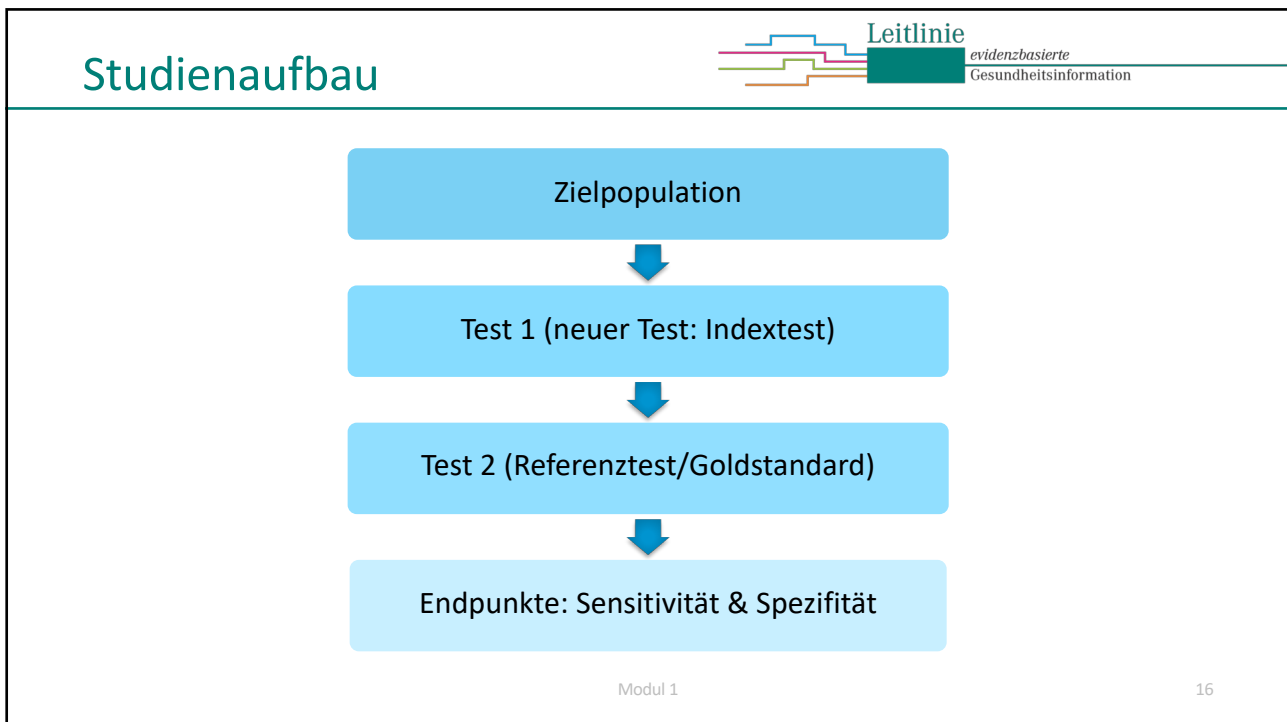
14

Studien zur Testgüte



Modul 1

15



Vierfeldertafel



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

- Sensitivität
- Spezifität
- positiver Vorhersagewert
- negativer Vorhersagewert

Testergebnis	Krankheit		gesamt
	ja	nein	
positiv	a richtig Positive	b falsch Positive	a+b alle Test-Positiven
negativ	c falsch Negative	d richtig Negative	c+d alle Test-Negativen
gesamt	a+c alle Erkrankten	b+d alle Gesunden	a+b+c+d alle Untersuchten

Modul 1
17

Vierfeldertafel

Sensitivität

- Formel: $a/(a+c)$
- „Wie sicher erkennt der Test Kranke als krank?“

Testergebnis	Krankheit		gesamt
	ja	nein	
positiv	a richtig Positive	b falsch Positive	a+b alle Test-Positiven
negativ	c falsch Negative	d richtig Negative	c+d alle Test-Negativen
gesamt	a+c alle Erkrankten	b+d alle Gesunden	a+b+c+d alle Untersuchten

Modul 1

18

Vierfeldertafel

Spezifität

- Formel: $d/(b+d)$
- „Wie sicher erkennt der Test Gesunde als gesund?“

Testergebnis	Krankheit		gesamt
	ja	nein	
positiv	a richtig Positive	b falsch Positive	a+b alle Test-Positiven
negativ	c falsch Negative	d richtig Negative	c+d alle Test-Negativen
gesamt	a+c alle Erkrankten	b+d alle Gesunden	a+b+c+d alle Untersuchten

Modul 1

19

Vierfeldertafel

positiver Vorhersagewert (positiv prädiktiver Wert, PPV)

- Formel: $a/(a+b)$
- „Mit welcher Wahrscheinlichkeit liegt die Erkrankung bei einem positiven Testergebnis tatsächlich vor?“

Testergebnis	Krankheit		gesamt
	ja	nein	
positiv	a richtig Positive	b falsch Positive	a+b alle Test-Positiven
negativ	c falsch Negative	d richtig Negative	c+d alle Test-Negativen
gesamt	a+c alle Erkrankten	b+d alle Gesunden	a+b+c+d alle Untersuchten

Modul 1

20

Vierfeldertafel

negativer Vorhersagewert (negativ prädiktiver Wert, NPV)

- Formel: $d/(c+d)$
- „Mit welcher Wahrscheinlichkeit liegt die Erkrankung bei einem negativen Testergebnis tatsächlich nicht vor?“

Testergebnis	Krankheit		gesamt
	ja	nein	
positiv	a richtig Positive	b falsch Positive	a+b alle Test-Positiven
negativ	c falsch Negative	d richtig Negative	c+d alle Test-Negativen
gesamt	a+c alle Erkrankten	b+d alle Gesunden	a+b+c+d alle Untersuchten

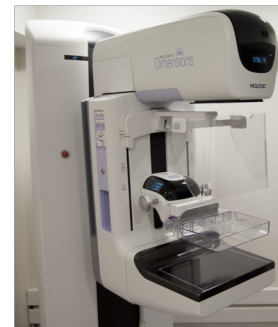
Modul 1

21

Positiver Vorhersagewert

Wie wahrscheinlich ist es, dass eine Frau bei einem positiven Mammographie-Screening-Ergebnis tatsächlich Brustkrebs hat?

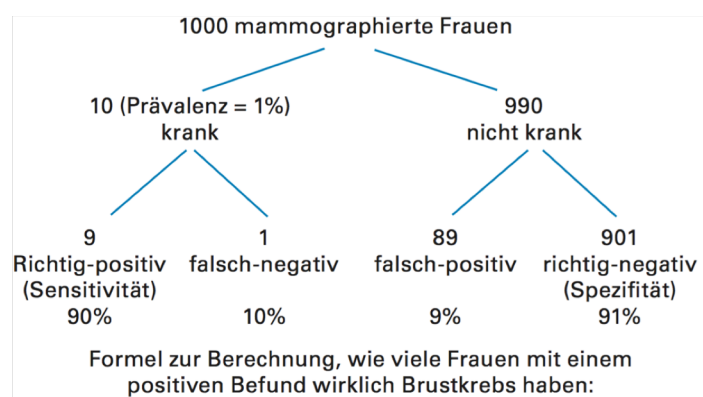
- www.slido.com
- #3737



Modul 1

23

Positiver Vorhersagewert



positiver Vorhersagewert: $\frac{\text{Richtig-positive Tests}}{\text{Alle positiven Tests}} = \frac{9}{9+89} = \frac{9}{98} = \approx 0,1 \times 100 \approx 10$

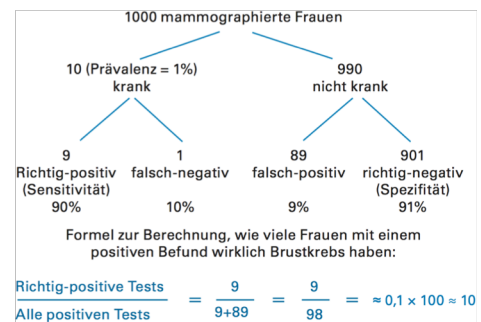
Gigerenzer et al. (2015)

Modul 1

27

Positiver Vorhersagewert

Testergebnis	Krankheit		gesamt
	ja	nein	
positiv	9 richtig Positive	89 falsch Positive	98
negativ	1 falsch Negative	901 richtig Negative	902
gesamt	10	990	1.000



Gigerenzer et al. (2015)

Modul 1

28

Natürliche Häufigkeiten

■ intransparent

»Die Brustkrebsprävalenz bei Frauen im Alter von 50 Jahren beträgt ca. 1%.«

»Der positive Vorhersagewert der Mammografie beträgt etwa 10%.«

■ transparent in natürlichen Häufigkeiten

»Ca. 10 von je 1000 mammografierten Frauen im Alter von 50 Jahren haben Brustkrebs.«

»Von 1000 Frauen mit einem positiven Testergebnis haben 100 tatsächlich Brustkrebs und 900 keinen Brustkrebs.«

Modul 1

29

Fallbeispiel: Herr Lemke



- Auch der Vater von Frau Lemke (60 Jahre alt) ist starker Raucher. Er erzählt seiner Tochter begeistert, dass er gelesen habe, dass sich die Sterblichkeit an Lungenkrebs durch ein Screening mittels CT um 20% senken lasse. Zudem erhöhe sich die Überlebensrate durch die Früherkennung. **Allerdings gebe es viele falsch-positive Ergebnisse. Herr Lemke ist irritiert.** Wie sicher ist denn nun dieser Test?

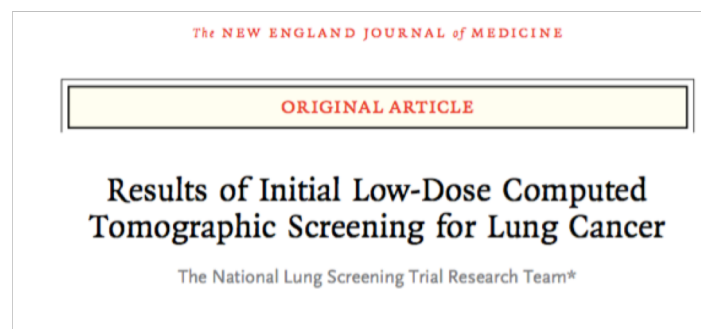
Problemstellung:

- Herr Lemke benötigt nun gute Informationen zum Screening auf Lungenkrebs.

Modul 1

30

Arbeitsaufgabe



Modul 1

31

Arbeitsaufgabe

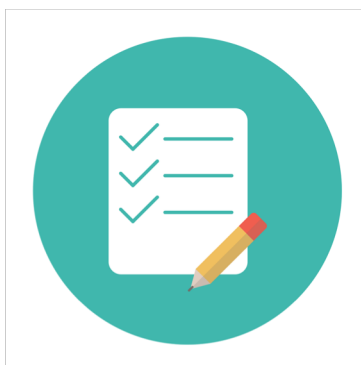
- Arbeitsblatt: Berechnung und laienverständliche Darstellung der Testgütekriterien
- CT zum Screening auf Lungenkrebs

Testergebnis	Krankheit		gesamt
	ja	nein	
positiv	a richtig Positive	b falsch Positive	a+b alle Test-Positiven
negativ	c falsch Negative	d richtig Negative	c+d alle Test-Negativen
gesamt	a+c alle Erkrankten	b+d alle Gesunden	a+b+c+d alle Untersuchten

Modul 1

32

Auswertung



Modul 1

33

HIV-Selbsttest

aerzteblatt.de

/ Ärzteblatt / cme / Arztstellen / Studieren / English Edition

Home Archiv News Themen DÄ plus Politik Medizin

News > Politik > HIV-Test für zu Hause jetzt verfügbar

Politik

HIV-Test für zu Hause jetzt verfügbar

Freitag, 5. Oktober 2018

f w x G in



www.arzteblatt.de, www.bundesgesundheitsministerium.de

Wichtig sei – insbesondere beim Onlinekauf: Der Test sollte ein CE-Prüfzeichen tragen, für die Anwendung durch Laien in Europa zugelassen sein und laut Beschreibung über eine hohe Sensitivität und Spezifität verfügen. Bei einem reaktiven Ergebnis sei in jedem Fall ein Bestätigungstest, etwa in einer Arztpraxis oder im Gesundheitsamt, erforderlich, so die Senatorin.

“ Der HIV-Selbsttest ist ein Meilenstein beim Kampf gegen AIDS. Er kann auch jene erreichen, die sich sonst nicht testen lassen würden.

– Bundesgesundheitsminister Jens Spahn:

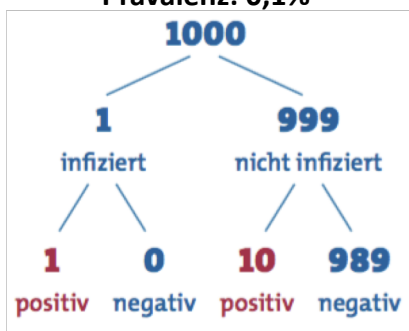
Modul 1

35

Prävalenz und PPV

- Sensitivität: 99,9%, Spezifität: 99%

Prävalenz: 0,1%



$1/(1+10) \rightarrow \text{PPV: 9\%}$

Sommer et al. (2016)

Prävalenz: 10%



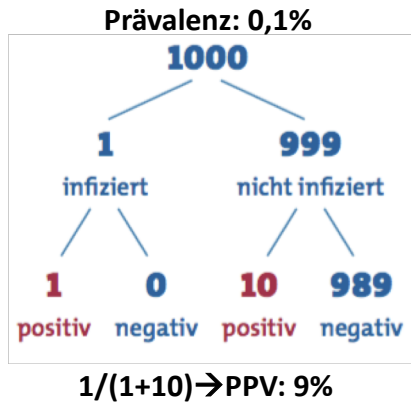
$100/(100+9) \rightarrow \text{PPV: 92\%}$

Modul 1

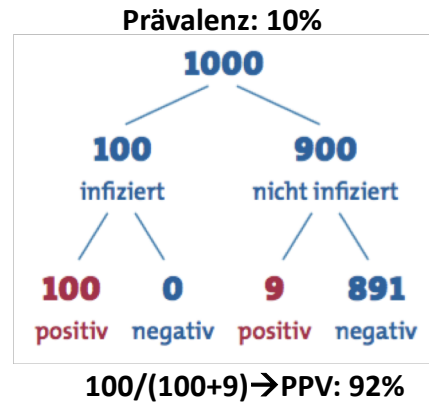
37

Prävalenz und PPV

- Sensitivität: 99,9%, Spezifität: 99%



Sommer et al. (2016)



Modul 1

38

Prävalenz und PPV

- Sensitivität: 99,9%, Spezifität: 99%

Risiko	Prävalenz	Positiver Vorher-sagewert (PPV)
gering	0,1 % (1 von 1000)	9 % (1 von 11)
mittel	1 % (10 von 1000)	50 % (10 von 20)
hoch	10 % (100 von 1000)	92 % (100 von 109)

Sommer et al. (2016)

Modul 1

39

QUADAS-Tool



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation



www.bristol.ac.uk

QUADAS-2

[QUADAS-2 \(PDF, 265kB\)](#) is the current version of QUADAS and the tool that we recommend for use in systematic reviews to evaluate the risk of bias and applicability of primary diagnostic accuracy studies. QUADAS-2, consists of four key domains:

- patient selection
- index test
- reference standard
- flow and timing

Each is assessed in terms of risk of bias and the first three in terms of concerns regarding applicability. Signalling questions are included to assist in judgements about risk of bias. QUADAS-2 is applied in four phases:

- summarise the review question
- tailor the tool to the review and produce review-specific guidance
- construct a flow diagram for the primary study
- assess risk of bias and concerns regarding applicability

[Download background document \(PDF, 548kB\)](#)

Modul 1

40

Bewertung: QUADAS



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

www.bristol.ac.uk

DOMAIN 2: INDEX TEST(S)

If more than one index test was used, please complete for each test.

A. Risk of Bias

Describe the index test and how it was conducted and interpreted:

❖ Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?	Yes/No/Unclear
❖ If a threshold was used, was it pre-specified?	Yes/No/Unclear
Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?	RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR

B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?	CONCERN: LOW /HIGH/UNCLEAR
---	-----------------------------------

Modul 1

41

Bewertung: QUADAS

DOMAIN 4: FLOW AND TIMING

A. Risk of Bias

Describe any patients who did not receive the index test(s) and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer to flow diagram):

Describe the time interval and any interventions between index test(s) and reference standard:

- | | |
|---|----------------|
| ❖ Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? | Yes/No/Unclear |
| ❖ Did all patients receive a reference standard? | Yes/No/Unclear |
| ❖ Did patients receive the same reference standard? | Yes/No/Unclear |
| ❖ Were all patients included in the analysis? | Yes/No/Unclear |

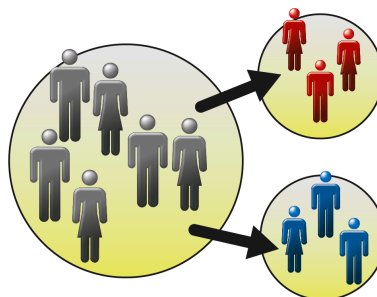
Could the patient flow have introduced bias? **RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR**

www.bristol.ac.uk

Modul 1

43

Studien zum Nutzen und Schaden



www.10forio.info

Modul 1

44

Fallbeispiel: Herr Lemke



- Auch der Vater von Frau Lemke (60 Jahre alt) ist starker Raucher. Er erzählt seiner Tochter begeistert, dass er gelesen habe, dass sich die **Sterblichkeit an Lungenkrebs durch ein Screening mittels CT um 20% senken lasse. Zudem erhöhe sich die Überlebensrate durch die Früherkennung.** Allerdings gebe es viele falsch-positive Ergebnisse. Herr Lemke ist irritiert. Wie sicher ist denn nun dieser Test?

Problemstellung:

- Herr Lemke benötigt nun gute Informationen zum Screening auf Lungenkrebs.

Screening

„Alle Screening-Programme schaden, manche können auch nutzen...“

„...der Schaden tritt sofort auf, für den Nutzen braucht es länger bis er sichtbar wird.“

Lungenkrebs-Früherkennung



LUNGENÄRZTE im Netz

Herausgeber: In Zusammenarbeit mit:

Startseite Arzt/Kliniksuche Unsere Atemwege Krankheiten Untersuchungen Rauchstopp Reha Event-Kalender Suchbegriff

Sie sind hier: [Startseite](#) / [News-Archiv](#) / [Meldung](#)

27.04.2015

Lungenkrebs-Früherkennung für langjährige Raucher

Langjährigen Rauchern bietet das Universitätsklinikum Bonn eine Untersuchung zur Früherkennung von Lungenkrebs an. Das Screening wird im Rahmen einer Studie mittels Niedrigdosis-Computertomographie und Magnetresonanztomographie durchgeführt. Das in Deutschland einmalige Projekt richtet sich an aktive oder ehemalige Raucher im Alter zwischen 50 und 70 Jahren, die über viele Jahre mehrere Zigaretten pro Tag konsumiert haben.

In Deutschland ist Lungenkrebs das sogenannte Bronchialkarzinom bei Männern die mit Abstand häufigste Krebstodesursache und bei Frauen die dritthäufigste. Um die Heilungschancen zu verbessern, ist es – wie bei anderen Krebsarten auch – sehr wichtig, die Erkrankung früh zu diagnostizieren. Doch bleibt Lungenkrebs meistens lange unerkannt, da er sich anfangs kaum bemerkbar macht.

Das Universitätsklinikum Bonn bietet langjährigen Rauchern jetzt eine Untersuchung zur Früherkennung von Lungenkrebs an. Das in Deutschland einmalige Projekt richtet sich an aktive oder ehemalige Raucher im Alter zwischen 50 und 70 Jahren, die mindestens 25 Jahre lang 15 Zigaretten pro Tag oder mindestens 30 Jahre lang zehn Zigaretten pro Tag konsumiert haben.

Bei dem Screening wird die Lunge in einem Computertomografen mit niedrig dosierter Röntgenstrahlung auf krankhafte Veränderungen hin untersucht. Einer großen US-amerikanischen Studie zufolge profitieren Patienten, die ein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs haben, von einem Lungenkrebs-Screening mittels Niedrigdosis-Computertomographie (CT). Diese Studie mit etwa 53.000 Patienten (National Lung Screening Trial) konnte zeigen, dass eine jährliche Niedrigdosis-CT die Sterblichkeit durch Lungenkrebs um 20 Prozent senken kann. Aus diesem Grund gibt es in den USA inzwischen eine nationale Kostenzusage der Krankenkassen für das Screening.

www.lungenaerzte-im-netz.de

Modul 1

47

Lungenkrebs-Screening



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening

The National Lung Screening Trial Research Team*

There were 247 deaths from lung cancer per 100,000 person-years in the low-dose CT group and 309 deaths per 100,000 person-years in the radiography group, representing a relative reduction in mortality from lung cancer with low-dose CT screening of 20.0% (95% CI, 6.8 to 26.7; P=0.004). The rate of death from any cause was reduced in the low-dose CT group, as compared with the radiography group, by 6.7% (95% CI, 1.2 to 13.6; P=0.02).

CONCLUSIONS

Screening with the use of low-dose CT reduces mortality from lung cancer. (Funded

Absolute Risikoreduktion:
0,31 %

CT: 13 von je 1.000 Personen
Röntgen: 16 von je 1.000 Personen

Aberle et al. (2011)

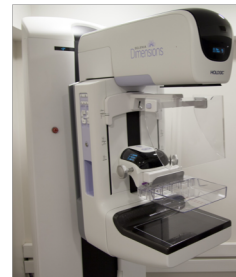
Modul 1

49

Screening

Was ist der Beweis dafür, dass ein Screening leben rettet?

- www.slido.com
- #3737



Modul 1

50

Überlebensraten

KOMPASS
Leitlinien

ÜBERSICHTSARBEIT

Karger Kompass Pneumol 2015;3:76–90 • DOI: 10.1159/000430926
Übersetzung aus Oncol Res Treat 2014;37(suppl 3):58–66 (DOI: 10.1159/000365234)

Nutzen und Risiken beim Lungenkrebs-Screening

Pro: Karl-Matthias Deppermann

1. Medizinische Klinik, Klinik für Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, HELIOS Klinikum Erfurt GmbH, Erfurt, Deutschland

Kontra: Hans Hoffmann

Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Kommentar: Wilfried E.E. Eberhardt

Department of Medical Oncology, Westdeutsches Tumorzentrum, Universität Duisburg-Essen, Universitätsklinikum, Essen, Deutschland

Patienten sind nach 5 Jahren noch am Leben. Der Blick auf andere Krebsarten wie Prostata-, Darm- oder Brustkrebs zeigt hingegen, dass dort in den letzten Jahren erhebliche Verbesserungen beim Langzeitüberleben erzielt worden sind. Einen wesentlichen Anteil an dieser positiven Entwicklung haben Maßnahmen zur Früherkennung, die für diese Tumorarten eingeführt worden sind. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Darmkrebs ist von 50% in den 1970er Jahren auf 62% in den 1990er Jahren gestiegen. Bei Brustkrebs erhöhte sich dieser Anteil von 75 auf 86%. Weiterhin sind derzeit 97% der Patienten mit Prostatakrebs nach 5 Jahren noch am Leben [2].

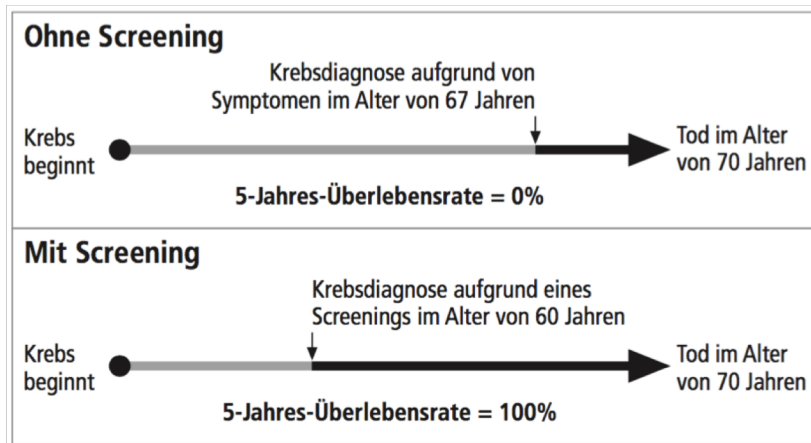
Mehrere Gründe machen ein Lungenkrebs-Screening besonders attraktiv. Zum einen ist das Lungenkarzinom von allen soliden

Modul 1

54

Vorlaufzeit-Bias

- lead-time bias



Modul 1

55

Überdiagnose-Bias

- length-time bias
- Einschluss von nicht-progressiven und langsam wachsenden Tumoren

Modul 1

56

Video: Überdiagnose



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

www.gesundheitsinformation.de

Modul 1

57

Screening



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

Darmkrebs-Screening: Krankenkassen fordern Mitglieder zur Vorsorge auf

Freitag, 23. Dezember 2016

Köln – Wer älter als 50 Jahre ist, soll künftig einen Brief seiner Krankenkasse erhalten, der auf das Angebot des Darmkrebs-Screenings aufmerksam macht. Eine Broschüre informiert über Vor- und Nachteile dieser Vorsorgeuntersuchung und unterstützt die Entscheidungsfindung. Das Einladungsschreiben sowie die Entscheidungshilfe hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) jetzt veröffentlicht.

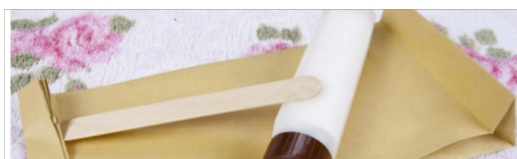


Darmkrebs-Screening – persönliche Einladung steigert Teilnahmeraten

Darmkrebs ist die dritthäufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste Krebstodesursache in Deutschland. Dieser Krebs wird bei mehr als 60 000 Menschen pro Jahr neu diagnostiziert, etwa 26 000 Menschen sterben an den Folgen der Erkrankung.

Darmkrebsfrüherkennung: Einladung per Post allein reicht nicht aus

Mittwoch, 5. September 2018

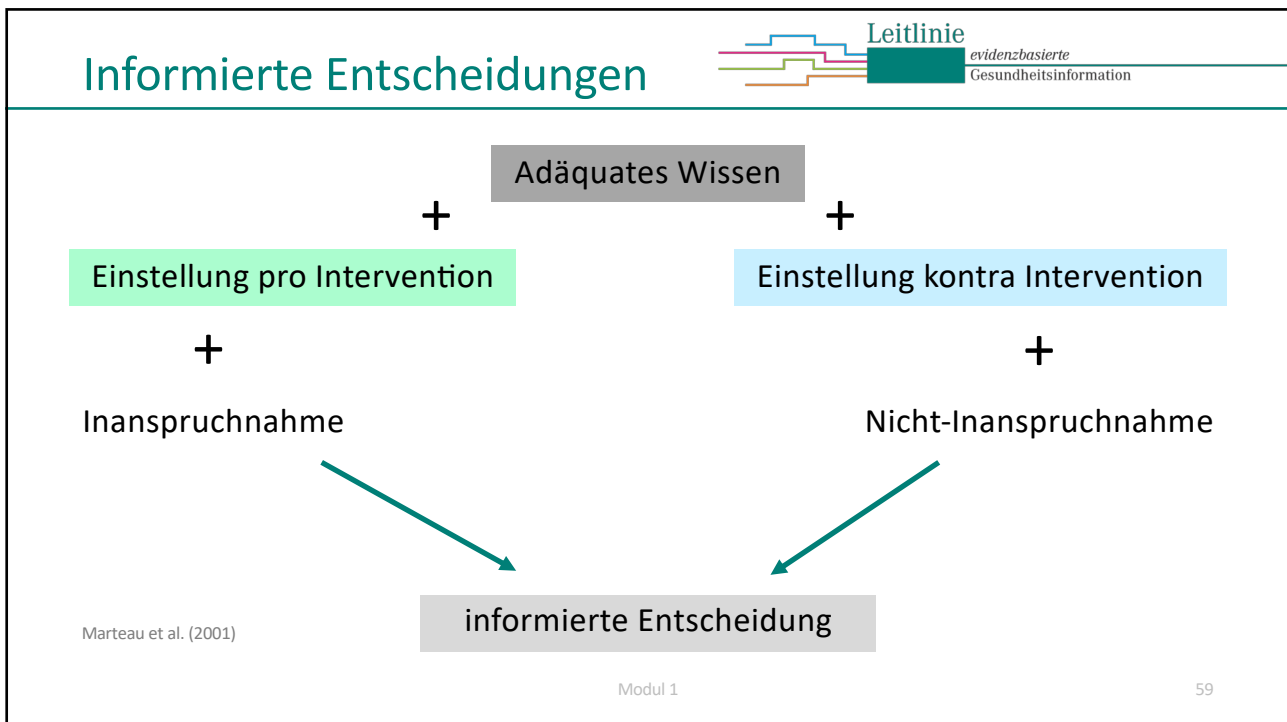


Eine weit höhere Inanspruchnahme der Vorsorgeleistung könnte beispielsweise der gleichzeitige Versand eines immunologischen Stuhltests (iFOBT) bewirken. Das bestätigt eine vom BMG finanzierte Studie, die 2017 im Deutschen Ärzteblatt erschienen ist.

www.aerzteblatt.de

Modul 1

58



Referenzen



- Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
- Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ*. 2001;323(157).
- Gigerenzer G. A survey of attitudes about risks and uncertainty. Unpublished 2008.
- Gigerenzer G, Kuoni J, Ritschard R. Was Ärzte wissen müssen. *Swiss Medical Forum* 2015;15(36):787-93.
- Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. *Health Expect*. 2001;4(2):99-108.
- Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, Haynes RB. *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM.*: Elsevier; 2018.
- Sommer H, Labonté, V., Torbahn, G. Was heißt hier positiv? Sensitivität, Spezifität und Vorhersagewerte: Was diese Parameter über die Verlässlichkeit eines positiven Diagnose-Testergebnisses aussagen. *KVH-Journal*. 2016;11:28-9.
- The National Lung Screening Trial Research Team. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *NEJM*. 2013;368(21):1980-91.
- Bilder von pixabay

Modul 1

60

ORIGINAL ARTICLE

Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer

The National Lung Screening Trial Research Team*

ABSTRACT

BACKGROUND

The members of the writing team (who are listed in the Appendix) assume responsibility for the integrity of the article. Address reprint requests to Dr. Timothy R. Church at the Division of Environmental Health Sciences, University of Minnesota School of Public Health, 200 Oak St. SE, Suite 350, Minneapolis, MN 55455, or at trc@cccs.umn.edu.

Lung cancer is the largest contributor to mortality from cancer. The National Lung Screening Trial (NLST) showed that screening with low-dose helical computed tomography (CT) rather than with chest radiography reduced mortality from lung cancer. We describe the screening, diagnosis, and limited treatment results from the initial round of screening in the NLST to inform and improve lung-cancer-screening programs.

METHODS

*A complete list of members of the National Lung Screening Trial Research Team is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

At 33 U.S. centers, from August 2002 through April 2004, we enrolled asymptomatic participants, 55 to 74 years of age, with a history of at least 30 pack-years of smoking. The participants were randomly assigned to undergo annual screening, with the use of either low-dose CT or chest radiography, for 3 years. Nodules or other suspicious findings were classified as positive results. This article reports findings from the initial screening examination.

N Engl J Med 2013;368:1980-91.

DOI: 10.1056/NEJMoa1209120

Copyright © 2013 Massachusetts Medical Society.

RESULTS

A total of 53,439 eligible participants were randomly assigned to a study group (26,715 to low-dose CT and 26,724 to chest radiography); 26,309 participants (98.5%) and 26,035 (97.4%), respectively, underwent screening. A total of 7191 participants (27.3%) in the low-dose CT group and 2387 (9.2%) in the radiography group had a positive screening result; in the respective groups, 6369 participants (90.4%) and 2176 (92.7%) had at least one follow-up diagnostic procedure, including imaging in 5717 (81.1%) and 2010 (85.6%) and surgery in 297 (4.2%) and 121 (5.2%). Lung cancer was diagnosed in 292 participants (1.1%) in the low-dose CT group versus 190 (0.7%) in the radiography group (stage 1 in 158 vs. 70 participants and stage IIB to IV in 120 vs. 112). Sensitivity and specificity were 93.8% and 73.4% for low-dose CT and 73.5% and 91.3% for chest radiography, respectively.

CONCLUSIONS

The NLST initial screening results are consistent with the existing literature on screening by means of low-dose CT and chest radiography, suggesting that a reduction in mortality from lung cancer is achievable at U.S. screening centers that have staff experienced in chest CT. (Funded by the National Cancer Institute; NLST ClinicalTrials.gov number, NCT00047385.)

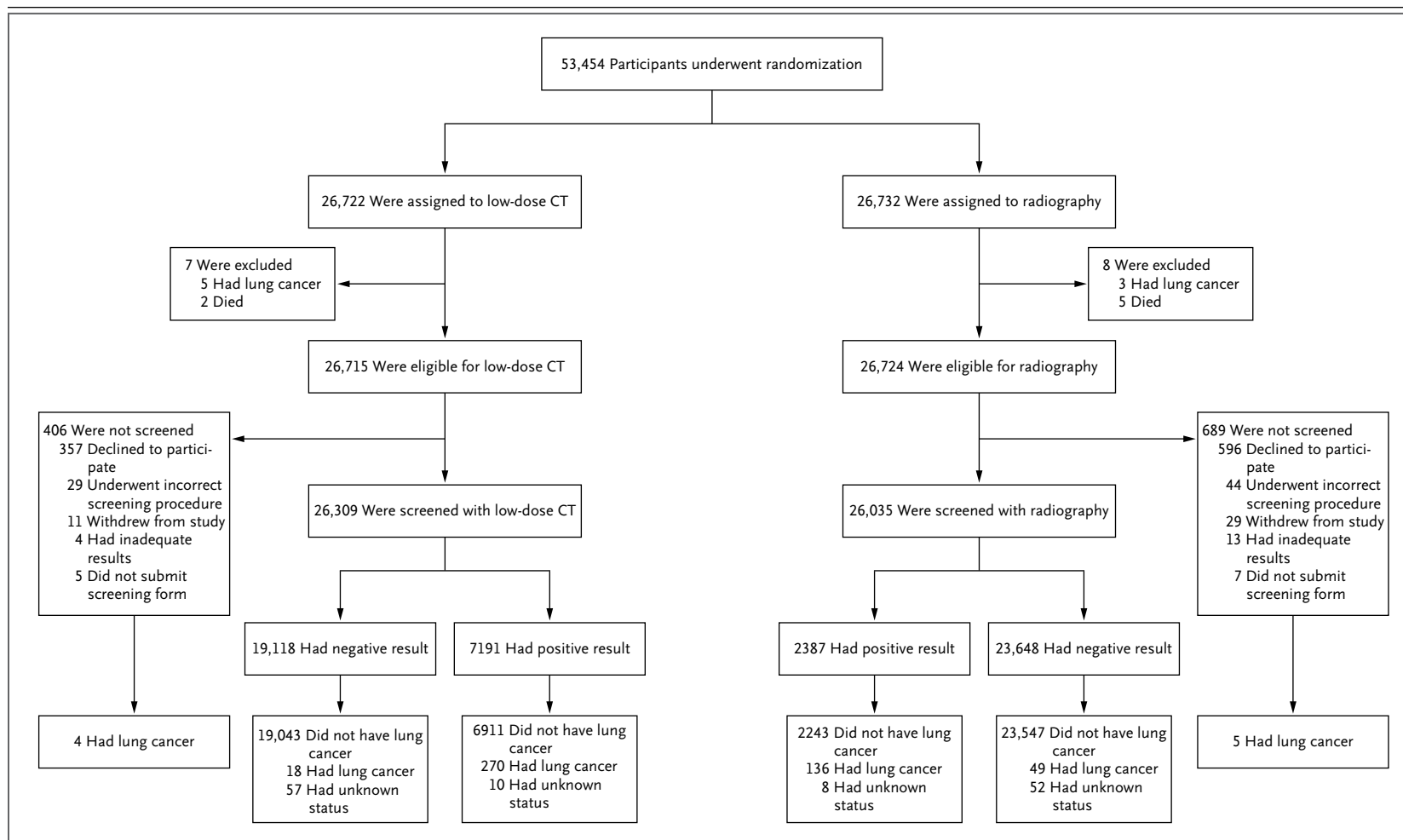


Figure 1. Enrollment and Follow-up of the Study Participants after the Initial Screening.

A total of 490 lung cancers were diagnosed: 406 in participants with positive screening results (270 in the low-dose computed tomography [CT] group and 136 in the radiography group), 67 in participants with negative results (18 and 49, respectively), and 9 in participants who missed the screening (4 and 5, respectively), as well as an additional 8 cancers in participants who were ineligible for the initial screening but received a diagnosis of lung cancer during the screening period (5 and 3, respectively). If an inadequate examination was performed (e.g., because of its quality, the image was not interpretable) and no rescanning took place, the participant was considered not to have been screened.

Arbeitsauftrag: Testgüte

Im Folgenden finden Sie eine Vierfeldertafel. Bitte berechnen Sie anhand der *Figure 1* die Prävalenz, Sensitivität, Spezifität, den positiven und negativen Vorhersagewert der Computertomographie (CT) zum Screening auf Lungenkrebs.

(Publikation: *The National Lung Screening Trial Research Team. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. N Engl J Med. 2013;368(21):1980-91.*)

Vierfeldertafel

Testergebnis	Krankheit (Lungenkrebs)			gesamt
	ja	nein	Status unbekannt	
positiv	a	b		a+b
	richtig Positive	falsch Positive		alle Test-Positiven
negativ	c	d		c+d
	falsch Negative	richtig Negative		alle Test-Negativen
gesamt	a+c	b+d		a+b+c+d
	alle Erkrankten	alle Gesunden		alle Untersuchten

Gütekriterien

Prävalenz (Vortestwahrscheinlichkeit): Die Prävalenz beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Krankheit vorliegt.

Formel: $(a+c)/(a+b+c+d)$

Berechnung:

Sensitivität: Die Sensitivität eines Tests gibt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses bei tatsächlich erkrankten Personen an, d.h. richtig-positive Ergebnisse.

→ „Wie sicher erkennt der Test Kranke als krank?“

Formel: $a/(a+c)$

Berechnung:

Spezifität: Die Spezifität eines Tests gibt die Wahrscheinlichkeit eines negativen Ergebnisses bei tatsächlich nicht erkrankten Personen an, d.h. richtig-negative Ergebnisse.

→ „Wie sicher erkennt der Test Gesunde als gesund?“

Formel: $d/(b+d)$

Berechnung:

Positiver Vorhersagewert (PPV): Der positive Vorhersagewert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit einem positiven Testergebnis tatsächlich erkrankt ist. Er gibt den Anteil der korrekt als positiv erkannten Ergebnisse an allen positiven Testergebnissen (richtig-positive und falsch-positive) an.

→ „Mit welcher Wahrscheinlichkeit liegt die Erkrankung bei einem positiven Testergebnis tatsächlich vor?“

Formel: $a/(a+b)$

Berechnung:

Negativer Vorhersagewert (NPV): Der negative Vorhersagewert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit einem negativen Testergebnis tatsächlich nicht erkrankt ist. Er gibt den Anteil der korrekt als negativ erkannten Ergebnisse an allen negativen Testergebnissen (richtig-negative und falsch-negative) an.

→ „Mit welcher Wahrscheinlichkeit liegt die Erkrankung bei einem negativen Testergebnis tatsächlich nicht vor?“

Formel: $d/(c+d)$

Berechnung:

Laienverständliche Darstellung

Im Folgenden finden Sie Lückensätze zu den Testgütekriterien. Bitte füllen Sie die Lücken mit den errechneten Zahlen.

Sensitivität:

Von 1.000 Personen mit Lungenkrebs werden mittels CT ____ richtig erkannt. ____ Personen werden übersehen.

Spezifität:

Von 1.000 Personen ohne Lungenkrebs werden mittels CT ____ richtig erkannt. ____ Personen werden fälschlicherweise positiv getestet.

Positiver Vorhersagewert:

Von 1.000 Personen mit einem positiven Testergebnis haben ____ tatsächlich Lungenkrebs und ____ keinen Lungenkrebs.

Negativer Vorhersagewert:

Von 1.000 Personen mit negativem Testergebnis haben ____ Lungenkrebs und ____ haben keinen Lungenkrebs.

Referenzen

Steckelberg A, Berger B, Köpke S, Heesen C, Mühlhauser I. Criteria for evidence-based patient information. Z Arztl Fortbild Qualitatssich. 2005;99(6):343-51.

Arbeitsauftrag: Testgüte

Im Folgenden finden Sie eine Vierfeldertafel. Bitte berechnen Sie anhand der *Figure 1* die Prävalenz, Sensitivität, Spezifität, den positiven und negativen Vorhersagewert der Computertomographie (CT) zum Screening auf Lungenkrebs.

(Publikation: *The National Lung Screening Trial Research Team. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. N Engl J Med. 2013;368(21):1980-91.*)

Vierfeldertafel

Testergebnis	Krankheit (Lungenkrebs)			gesamt
	ja	nein	Status unbekannt	
positiv	a 270 richtig Positive	b 6.911 falsch Positive	10	a+b 7.191 alle Test-Positiven
negativ	c 18 falsch Negative	d 19.043 richtig Negative	57	c+d 19.118 alle Test-Negativen
gesamt	a+c 288 alle Erkrankten	b+d 25.954 alle Gesunden		a+b+c+d 26.309 alle Untersuchten

Gütekriterien

Prävalenz (Vortestwahrscheinlichkeit): Die Prävalenz beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Krankheit vorliegt.

Formel: $(a+c)/(a+b+c+d)$

Berechnung: $288/26.309=0,01095=1,09\%$

Sensitivität: Die Sensitivität eines Tests gibt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Ergebnisses bei tatsächlich erkrankten Personen an, d.h. richtig-positive Ergebnisse.

→ „Wie sicher erkennt der Test Kranke als krank?“

Formel: $a/(a+c)$

Berechnung: $270/288=0,9375=93,75\%$

Spezifität: Die Spezifität eines Tests gibt die Wahrscheinlichkeit eines negativen Ergebnisses bei tatsächlich nicht erkrankten Personen an, d.h. richtig-negative Ergebnisse.

→ „Wie sicher erkennt der Test Gesunde als gesund?“

Formel: $d/(b+d)$

Berechnung: $19.043/25.954=0,7337=73,37\%$

Positiver Vorhersagewert (PPV): Der positive Vorhersagewert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit einem positiven Testergebnis tatsächlich erkrankt ist. Er gibt den Anteil der korrekt als positiv erkannten Ergebnisse an allen positiven Testergebnissen (richtig-positive und falsch-positive) an.

→ „Mit welcher Wahrscheinlichkeit liegt die Erkrankung bei einem positiven Testergebnis tatsächlich vor?“

Formel: $a/(a+b)$

Berechnung: $270/7.191=0,0375=3,75\%$

Negativer Vorhersagewert (NPV): Der negative Vorhersagewert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit einem negativen Testergebnis tatsächlich nicht erkrankt ist. Er gibt den Anteil der korrekt als negativ erkannten Ergebnisse an allen negativen Testergebnissen (richtig-negative und falsch-negative) an.

→ „Mit welcher Wahrscheinlichkeit liegt die Erkrankung bei einem negativen Testergebnis tatsächlich nicht vor?“

Formel: $d/(c+d)$

Berechnung: $19.043/19.118=0,9961=99,61\%$

Laienverständliche Darstellung

Im Folgenden finden Sie Lückensätze zu den Testgütekriterien. Bitte füllen Sie die Lücken mit den errechneten Zahlen.

Sensitivität:

Von 1.000 Personen mit Lungenkrebs werden mittels CT **940** richtig erkannt. **60** Personen werden übersehen.

Spezifität:

Von 1.000 Personen ohne Lungenkrebs werden mittels CT **730** richtig erkannt. **270** Personen werden fälschlicherweise positiv getestet.

Positiver Vorhersagewert:

Von 1.000 Personen mit einem positiven Testergebnis haben **38** tatsächlich Lungenkrebs und **962** keinen Lungenkrebs.

Negativer Vorhersagewert:

Von 1.000 Personen mit negativem Testergebnis haben **4** Lungenkrebs und **996** haben keinen Lungenkrebs.

Referenzen

Steckelberg A, Berger B, Köpke S, Heesen C, Mühlhauser I. Criteria for evidence-based patient information. Z Arztl Fortbild Qualitatssich. 2005;99(6):343-51.

TM 1.4: Diagnostische Studien

Phase/Zeit (max. 90 Minuten)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
			Vorbereitung: Lautsprecher, Internet, SLIDO ausprobieren (Back-up Folien vorhanden)	
2 Min./2 Min.	PP-Vortrag		Einführung der Erweiterung des Fallbeispiels: Herr Lemke	
7 Min./5 Min.	PP-Vortrag		- Einführung: Illusion der Gewissheit - Umfrage: Welcher Test ist absolut sicher? www.slido.com	TN geben ihre Einschätzung bei slido.com an.
27 Min./20 Min.	PP-Vortrag	- TN unterscheiden Früherkennung (Screening), Vorsorge und Diagnostik. - TN erklären die Begriffe Goldstandard, Referenztest und Index-Test im Kontext diagnostischer Genauigkeitsstudien. - TN beschreiben die Studiendesigns zur Bewertung diagnostischer Tests.	- Unterscheidung Testgüte und Nutzen: Endpunkte und Studiendesigns - Unterscheidung Früherkennung (Screening), Vorsorge und Diagnostik Studien zur Testgüte: - Studienaufbau - Vierfeldertafel - Testgütekriterien - Positiver Vorhersagewert - Transparente Darstellung	TN hören aufmerksam zu und stellen ggf. Fragen.
57 Min./30 Min.	AB Vierfeldertafel + Lückentext	✓ TN benennen die Felder einer Vierfeldertafel zur Darstellung der Ergebnisse von diagnostischen Genauigkeitsstudien. ✓ TN berechnen und interpretieren die Testgütekriterien Sensitivität, Spezifität,	Arbeitsaufgabe: - Vierfeldertafel ggf. gemeinsam ausfüllen - Berechnung von Testgütekriterien und laienverständliche Darstellung in Lückentext - NLST (2013), Figure 1: CT zum Lungenkrebs-Screening	TN berechnen Testgütekriterien und füllen den Lückentext aus.

TM 1.4: Diagnostische Studien

Phase/Zeit (max. 90 Minuten)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
		positiv prädiktiver und negativ prädiktiver Wert.		
62 Min./5 Min.	Unterrichtsgespräch		Auswertung der Arbeitsaufgabe: TN werden geben ihre Ergebnisse per Meldung vorzustellen.	TN stellen ihre Ergebnisse vor.
67 Min./5 Min.	PP-Vortrag	- TN bewerten das Verzerrungspotenzial diagnostischer Genauigkeitsstudien systematisch mit dem Quidas-Tool. - TN setzen sich kritisch mit Surrogatparametern in Diagnostikstudien auseinander.	- Abhängigkeit von Prävalenz, PPV und NPV (HIV-Test Beispiel) - Vorstellung des QUADAS-Tools (+charakteristische Kriterien)	TN hören aufmerksam zu und stellen ggf. Fragen.
77 Min./10 Min.	PP-Vortrag, Video Überdiagnosen (www.gesundheitsinformation.de/was-ist-eine-ueberdiagnose.3058.de.html)	✓ TN erläutern den Begriff der Überdiagnose und -übertherapie und werden dafür sensibilisiert.	Studien zum Nutzen und Schaden: - Lungenkrebs-Screening - RRR vs. ARR 5-Jahres-Überlebensraten - Vorlaufzeit- und Überdiagnose-Bias - Video Überdiagnosen - Paternalismus, Erhöhung der Teilnahmeraten vs. informierte Entscheidung	TN hören aufmerksam zu und stellen ggf. Fragen.
Online-Phase			Bereitstellung von Selbstlernmaterialien auf der Lernplattform: - Recherchestrategien für diagnostische Studien (clinical queries) - Literatur	

TM 1.5: Literaturrecherche



Modul 1

1

Einstieg

- Wie gehen Sie aktuell bei der Recherche für eine Gesundheitsinformation vor?



Modul 1

2

Einstieg

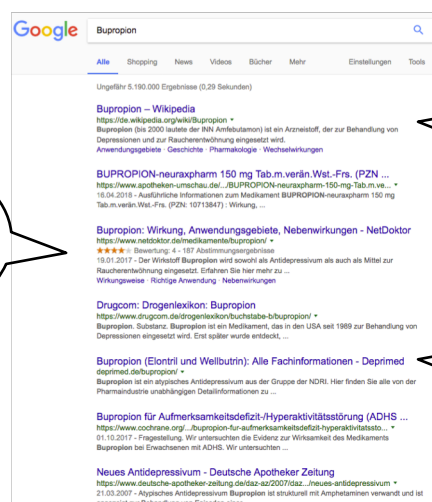
- Haben Sie schon mal eine systematische Literaturrecherche durchgeführt?
- Wenn ja, was bedeutet das genau?



Modul 1

3

Google – unsystematisch



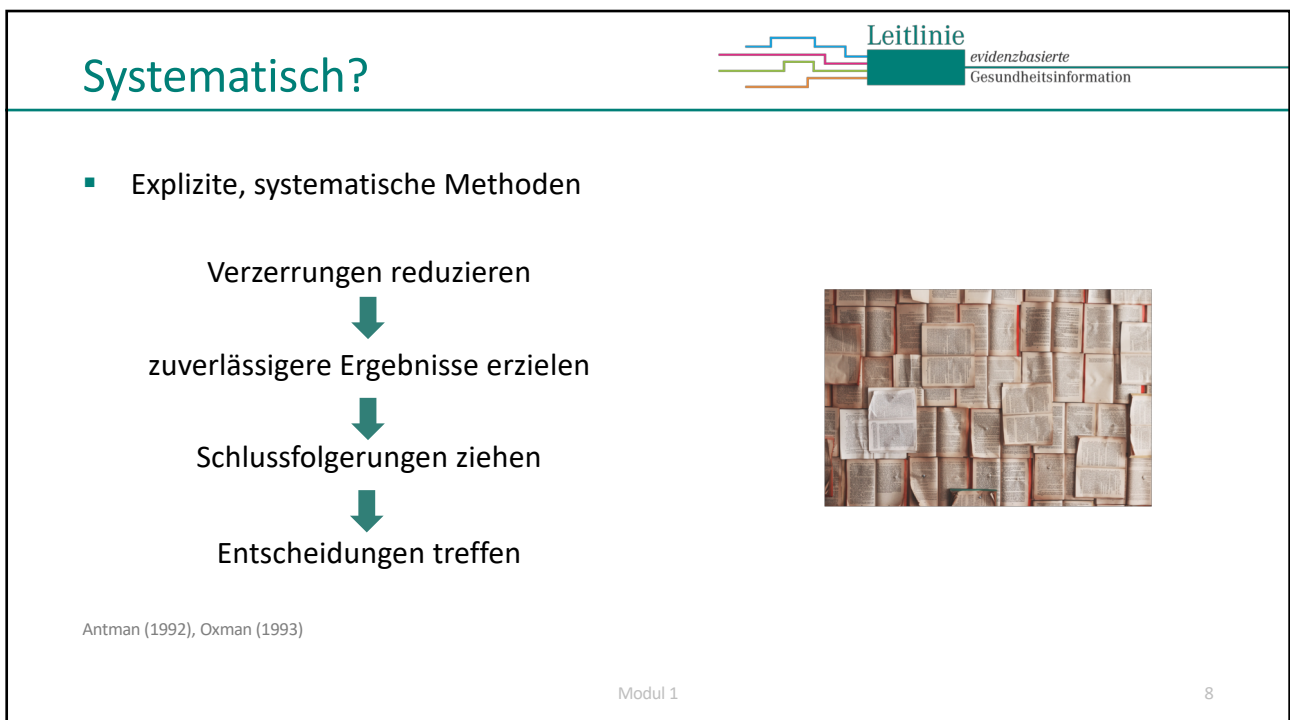
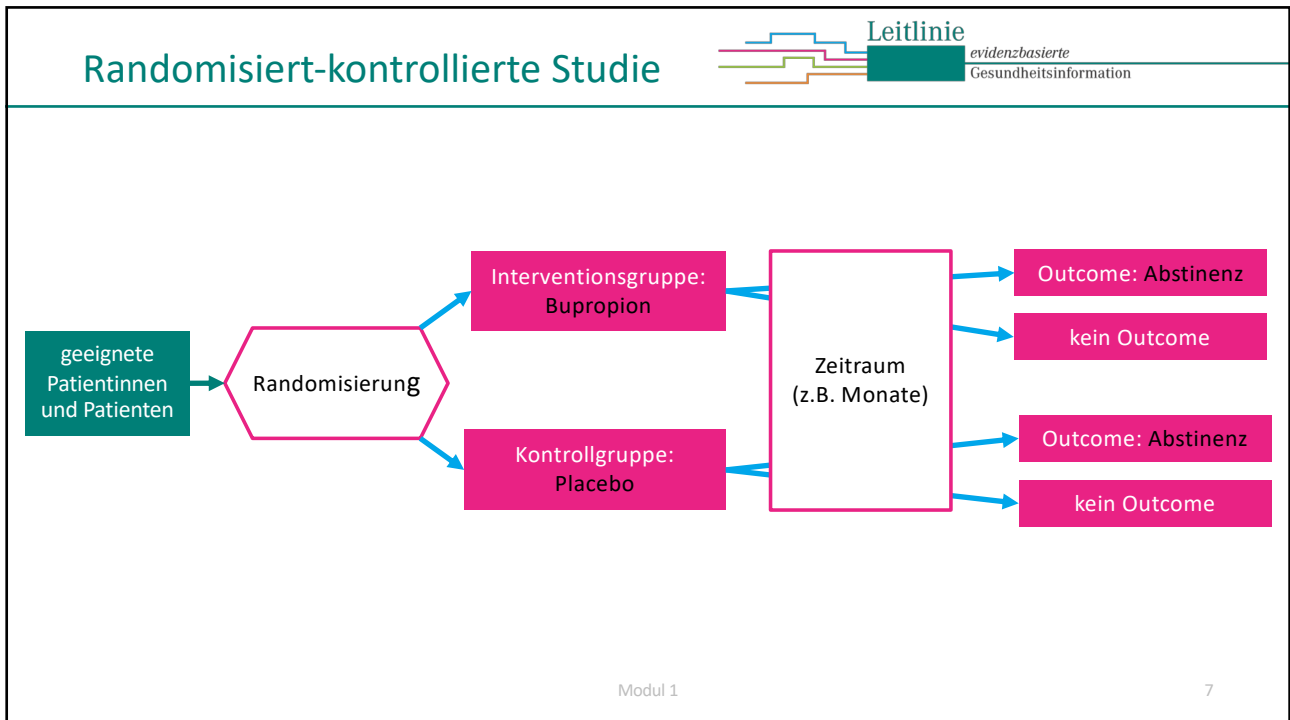
Referenzen?

zuverlässig?

evidenzbasiert?

Modul 1

5



Systematic Review

- versucht die gesamte empirische Evidenz zusammenzutragen,
- die zu vordefinierten Kriterien passt,
- um eine spezifische Fragestellung zu beantworten



Antman (1992), Oxman (1993)

Modul 1

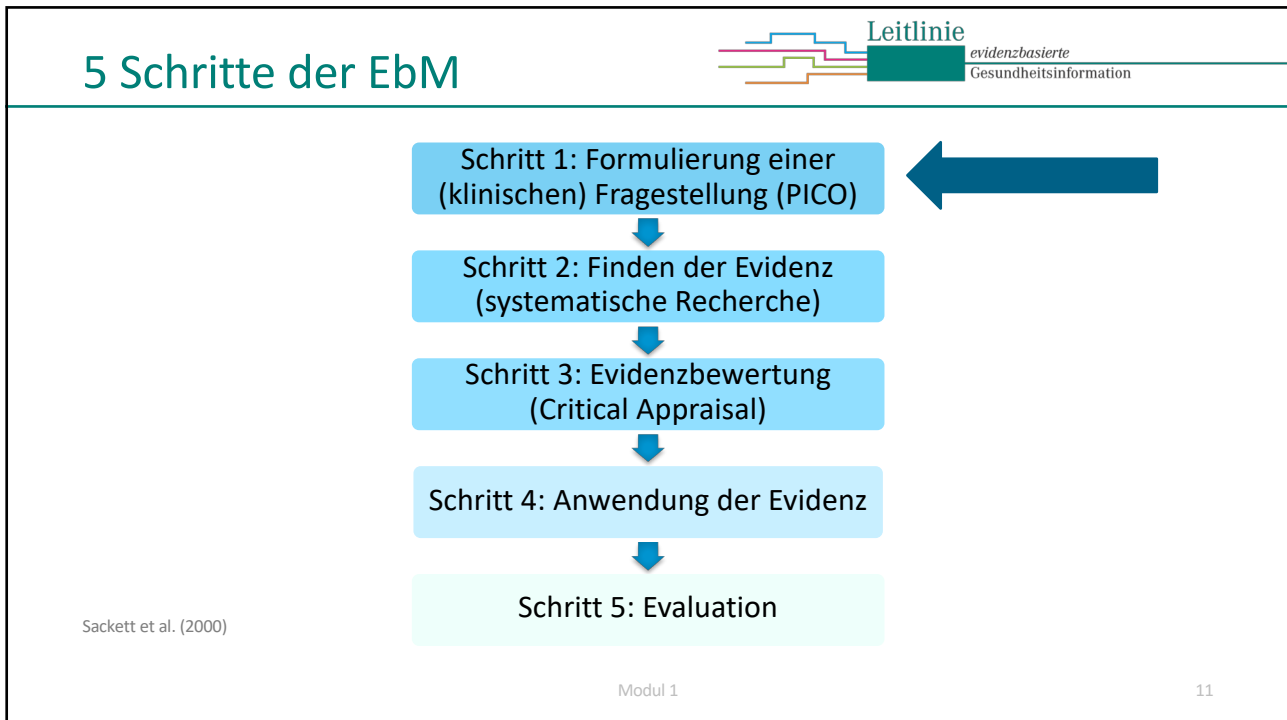
9

Relevanz

- Methoden der evidenzbasierten Medizin
 - Entwicklung von Gesundheitsinformationen
- Basis für evidenzbasierte Entscheidungsfindung
- Forschungsstand
- Strukturierung des Forschungsprozesses
- Transparenz (z.B. Reproduzierbarkeit)
- Qualitätssicherung

Modul 1

10



Datenbanken

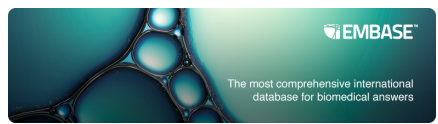


Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation





Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.



The most comprehensive international
database for biomedical answers



Institute of Education Sciences



AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION



Available via EBSCOhost



Literature and Audiovisual Media
with PSYINDEXpress



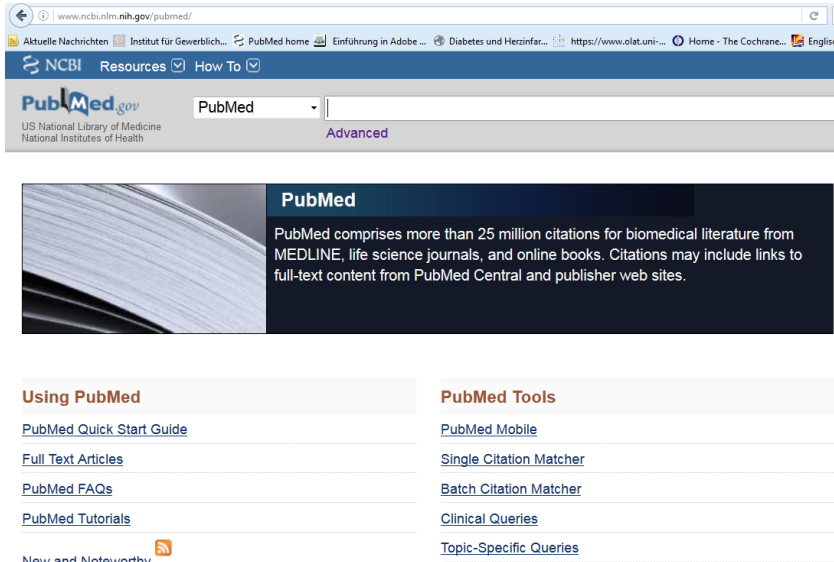
What helps? What harms? Based on what evidence?

Modul 1
12

PubMed



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation



The screenshot shows the PubMed homepage with the search bar containing the text "PubMed". Below the search bar, there are two columns of links: "Using PubMed" and "PubMed Tools".

Using PubMed

- [PubMed Quick Start Guide](#)
- [Full Text Articles](#)
- [PubMed FAQs](#)
- [PubMed Tutorials](#)
- [New and Noteworthy](#)

PubMed Tools

- [PubMed Mobile](#)
- [Single Citation Matcher](#)
- [Batch Citation Matcher](#)
- [Clinical Queries](#)
- [Topic-Specific Queries](#)

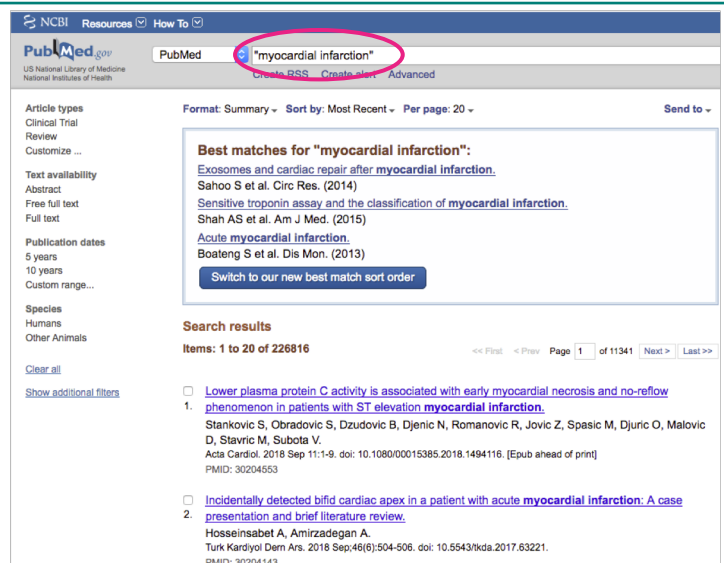
Modul 1

13

PubMed 2018



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation



The screenshot shows the PubMed search results page for the query "myocardial infarction". The search bar contains the text "myocardial infarction". Below the search bar, there are two columns of links: "Using PubMed" and "PubMed Tools".

Article types

- [Clinical Trial](#)
- [Review](#)
- [Customize ...](#)

Text availability

- [Abstract](#)
- [Free full text](#)
- [Full text](#)

Publication dates

- [5 years](#)
- [10 years](#)
- [Custom range...](#)

Species

- [Humans](#)
- [Other Animals](#)

[Clear all](#)

[Show additional filters](#)

Best matches for "myocardial infarction":

- [Exosomes and cardiac repair after myocardial infarction.](#)
Sahoo S et al. Circ Res. (2014)
- [Sensitive troponin assay and the classification of myocardial infarction.](#)
Shah AS et al. Am J Med. (2015)
- [Acute myocardial infarction.](#)
Boateng S et al. Dis Mon. (2013)

[Switch to our new best match sort order](#)

Search results

Items: 1 to 20 of 226816

- ☐ [Lower plasma protein C activity is associated with early myocardial necrosis and no-reflow phenomenon in patients with ST elevation myocardial infarction.](#)
Stankovic S, Obradovic S, Dzudovic B, Djelic N, Romanovic R, Jovic Z, Spasic M, Djuric O, Malovic D, Stavrlic M, Subota V.
Acta Cardiol. 2018 Sep 11;1-9. doi: 10.1080/00015385.2018.1494116. [Epub ahead of print]
PMID: 30204553
- ☐ [Incidentally detected bifid cardiac apex in a patient with acute myocardial infarction: A case presentation and brief literature review.](#)
Hosseinsabet A, Amirzadegan A.
Turk Kardiyol Dern Ars. 2018 Sep;46(6):504-506. doi: 10.5543/kda.2017.53221.
PMID: 30204143

Modul 1

14

Suche...

...nach der Nadel im Heuhaufen



Modul 1

15

PubMed 2017/2016

How To ▾

PubMed

Create RSS Create alert Advanced

Format: Summary ▾ Sort by: Most Recent ▾ Per page: 20 ▾ Send to ▾

Search Tip
Sort by **Best Match** to display results from highest to lowest relevance to your search terms.
[Try it Now](#)

Search results
Items: 1 to 20 of 214792

s ▾ How To ▾

PubMed

Create RSS Create alert Advanced

Summary ▾ 20 per page ▾ Sort by Most Recent ▾ Send to ▾

Search results
Items: 1 to 20 of 205912

<< First < Prev Page 1 of 10296 Next > Last >>

Modul 1

16

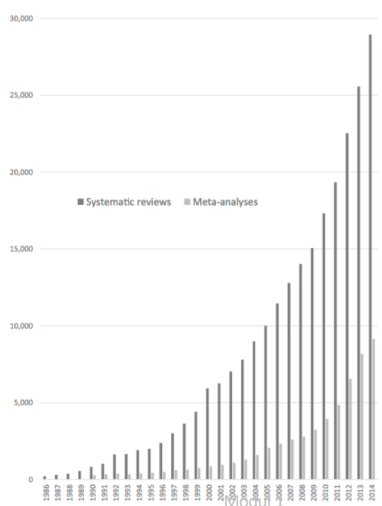
PubMed



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

Ioannidis (2016)

Figure 1. Number of PubMed-Indexed Articles Published Each Year Between 1986 and 2014 That Carry the Tag "Systematic Review" or "Meta-analysis" for Type of Publication



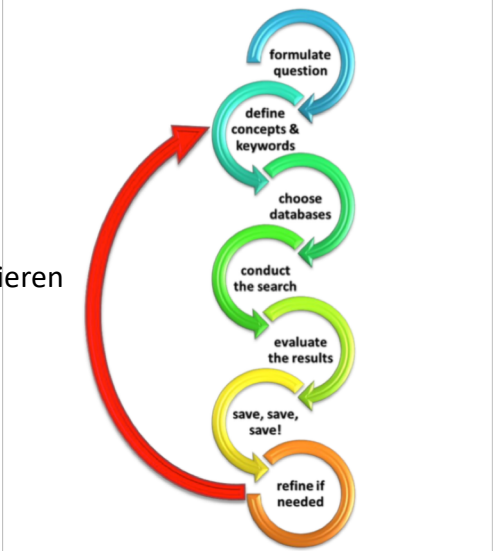
17

Recherche planen



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

Kennedy (2014)



Modul 1

18

Recherchestrategien

- Über Referenzlisten
- Spezifisch und eng (specific & narrow)
 - e.g., bupropion, abstinence, european, white, women, 28 years old
- Sensitiv und breit (sensitive & broad)
 - e.g., bupropion
- **Blöcke bilden: Block-building approach (BBA)**

Beispiel

- Schützen Beta-Carotin und Vitamin A Raucherinnen und Raucher vor Lungenkrebs im Vergleich zu Placebo?



PICO/PIKE



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

Problem/ Population	
Intervention	
Control	
Outcome	

Modul 1
22

Suchtaugliche Frage



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

Schützen **Beta-Carotin und Vitamin A** **Raucherinnen und Raucher** vor **Lungenkrebs** im Vergleich zu **Placebo**?

Problem/ Population	smoking adults
Intervention	vitamin A, beta carotene
Control	placebo
Outcome	lung cancer

Modul 1
23

Suchbegriffe identifizieren

- verschiedene Dimensionen eines Suchbegriffs: **earth**
 - Oberbegriffe, z.B. **planet**
 - Unterkategorien/-begriffe, z.B. **continents**
 - Synonyme, z.B. **globe, world, terra**
 - verwandte Begriffe, z.B. **orb, home**

- Thesaurus, MeSH (Medical Subject Headings), etc.

Modul 1

24

Suchbegriffe identifizieren

MeSH: Medical Subject Headings

Vitamin A

Retinol and derivatives of retinol that play an essential role in metabolic functioning of the retina, the growth of and differentiation of epithelial tissue, the growth of bone, reproduction, and the immune response. Dietary vitamin A is derived from a variety of CAROTENOIDS found in plants. It is enriched in the liver, egg yolks, and the fat component of dairy products. Year introduced: RETINOL was seen under VITAMIN A 1971-1976, was seen VITAMIN A 1969-1970

PubMed search builder options

Subheadings:

☐ administration and dosage	☐ complications	☐ pharmacology
☐ adverse effects	☐ deficiency	☐ physiology
☐ agonists	☐ diagnosis	☐ poisoning
☐ analogs and derivatives	☐ economics	☐ radiation effects
☐ analysis	☐ etiology	☐ secretion
☐ anatomy and histology	☐ genetics	☐ standards
☐ antagonists and inhibitors	☐ history	☐ statistics and numerical data
☐ biosynthesis	☐ immunology	☐ supply and distribution
☐ blood	☐ isolation and purification	☐ therapeutic use
☐ cerebrospinal fluid	☐ metabolism	☐ therapy
☐ chemical synthesis	☐ organization and administration	☐ toxicity
☐ chemistry	☐ pathology	☐ urine
☐ classification	☐ pharmacokinetics	

☐ Restrict to MeSH Major Topic.
☐ Do not include MeSH terms found below this term in the MeSH hierarchy.

Tree Number(s): D02.455.326.271.665.202.495.818, D02.455.426.392.368.367.379.249.700.860, D02.455.849.131.495.818, D02.767.261.700.860

MeSH Unique ID: D014801

Registry Number: 11103-57-4

Entry Terms:

- Aquasol A
- Retinol
- 3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraen-1-ol, (all-E)-isomer
- All-Trans-Retinol
- Vitamin A1
- 11-cis-Retinol

Modul 1

25

Suchbegriffe definieren

Which benefits and harms do vitamin A and beta-carotene have compared to placebo?

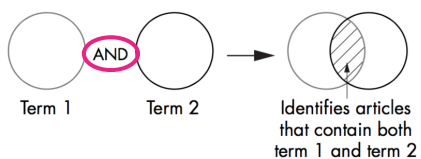
Problem/ Population	smoking, "nicotine dependence", etc.
Intervention	vitamin A, retinol, "beta carotene", etc.
Control	placebo
Outcome	"lung cancer", "lung neoplasm", etc.

Modul 1

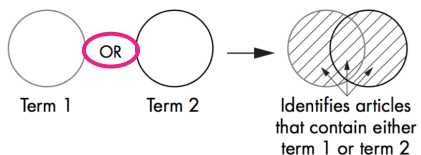
26

Boolesche Operatoren

A The Boolean operator 'AND' identifies only articles that contain both terms.



B The Boolean operator 'OR' identifies all articles that contain either term.



Kennedy (2014)

NOT z.B. animals

Modul 1

27

Suchbegriffe kombinieren

Which benefits and harms do vitamin A and beta-carotene have compared to placebo?

Problem/ Population	smoking OR "nicotine dependence" OR etc.	AND
Intervention	vitamin A OR retinol OR "beta carotene" OR etc.	AND
Control	placebo	AND
Outcome	"lung cancer" OR "lung neoplasm" OR etc.	AND

Modul 1

28

Trunkationen und Wildcards

Trunkationen

- "nicotine dependence"
- learn*: learn, learns, learner, learners, learning

Wildcards

- organi?ation: organisation and organization
- wom!n: woman, women

Modul 1

29

Ein- und Ausschlusskriterien



- Definition von Ein- und Ausschlusskriterien in Abhängigkeit von der Fragestellung



Methodenreport

PICO-Fragestellung:

Implementierung „Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation“ (IMLEGI)
Teilmodul 1.5: Literaturrecherche

1. Systematische Literaturrecherche	
a. Fragestellung	
b. Einschlusskriterien	
c. Ausschlusskriterien	

Modul 1
31

Kriterien



Einschlusskriterien

- Studiendesigns (z.B. RCTs, systematic reviews, meta-analyses)
- Sprachen (z.B. Englisch und Deutsch)
- Zielgruppe/Population

Ausschlusskriterien

- Andere Studiendesigns (z.B. cohort studies, reviews), Populationen oder Sprachen

Modul 1
32

Filter



Leitlinie
 evidenzbasierte
 Gesundheitsinformation

Article types clear

Clinical Trial

☒ **Meta-Analysis**

Review

☒ **Systematic Reviews**

Customize ...

Text availability

Abstract

Free full text

Full text

PubMed

Commons

Reader comments

Trending articles

Publication dates clear

☒ **5 years**

10 years

Custom range...

Species

Humans

Other Animals

[Clear all](#)

Format: Summary So

Search results

Items: 1 to 20 of 689

Filters activated: Meta-analysis, Systematic Reviews

☐ **Emerging treatment**

1. Kokkinidis DG, Bos Kousoulis AA. Scand J Gastroenterol. PMID: 28503977 [Similar articles](#)

☐ **The efficacy of ev**

2. AlHajri L, AlHadhra Ther Adv Cardiovasc. PMID: 28488460 [Similar articles](#)

☐ **Statin Use and Ri**

3. **Diseases: a Syste**

Kim PC, Leemba F

Publication dates clear

☒ **5 years**

10 years

Custom range...

Species

Humans

Other Animals

[Clear all](#)

[Show additional filters](#)

Additional filters

☒ Article types

☒ Text availability

☒ PubMed Commons

☒ Publication dates

☒ Species

☐ Languages

☐ Sex

☐ Subjects

☐ Journal categories

☐ Ages

☐ Search fields

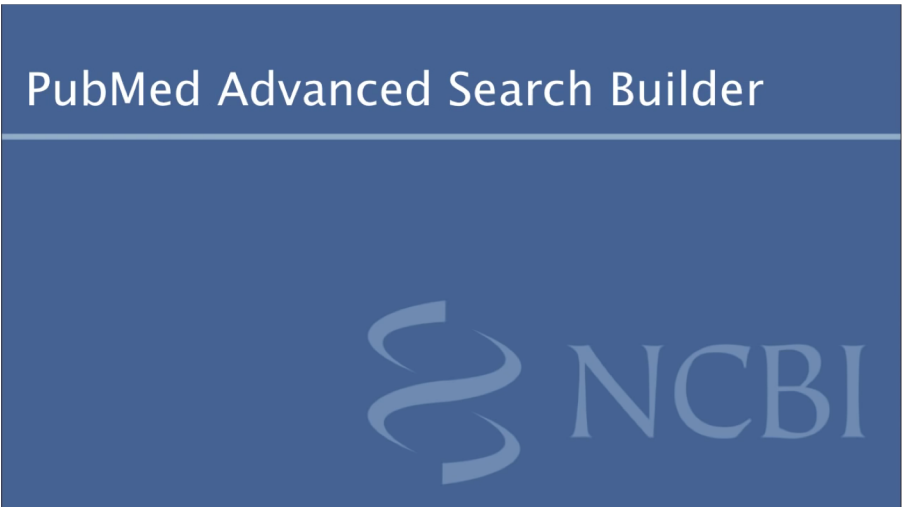
[Show](#)

Modul 1 33

Advanced Search Builder



Leitlinie
 evidenzbasierte
 Gesundheitsinformation



Modul 1 34

Fragen?



Modul 1

35

Arbeitsaufgabe

- Zeit: 60 Minuten



Modul 1

36

Arbeitsaufgabe

1. Bitte formulieren Sie eine suchtaugliche Fragestellung zur medikamentösen Tabakentwöhnung mittels Bupropion.
2. Entwickeln Sie ein PICO-Schema.
3. Führen Sie eine systematische Literaturrecherche in PubMed nach systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen durch.
4. Machen Sie bitte einen Screenshot Ihrer Search History.
5. Anschließend präsentieren Sie Ihre Ergebnisse.

Hinweis: Ihre Arbeitsschritte können Sie im Methodenreport dokumentieren.

Ergebnispräsentation

- Welche Schwierigkeiten traten auf?



PubMed Clinical Queries



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

NCBI Resources ▾ How To ▾
Sign in to NCBI



US National Library of Medicine
National Institutes of Health



PubMed

PubMed comprises more than 28 million citations for biomedical literature from MEDLINE, life science journals, and online books. Citations may include links to full-text content from PubMed Central and publisher web sites.

Using PubMed

- [PubMed Quick Start Guide](#)
- [Full Text Articles](#)
- [PubMed FAQs](#)
- [PubMed Tutorials](#)
- [New and Noteworthy](#)

PubMed Tools

- [PubMed Mobile](#)
- [Single Citation Matcher](#)
- [Batch Citation Matcher](#)
- [Clinical Queries](#)
- [Topic-Specific Queries](#)

More Resources

- [MeSH Database](#)
- [Journals in NCBI Databases](#)
- [Clinical Trials](#)
- [E-Utilities \(API\)](#)
- [LinkOut](#)

Modul 1
40

PubMed Clinical Queries



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

NCBI Resources ▾ How To ▾
Sign in to NCBI

PubMed Clinical Queries

Results of searches on this page are limited to specific clinical research areas. For comprehensive searches, use [PubMed](#) directly.

Clinical Study Categories

This column displays citations filtered to a specific clinical study category and scope. These search filters were developed by [Haynes RB et al.](#) See more [filter information](#).

Systematic Reviews

This column displays citations for systematic reviews, meta-analyses, reviews of clinical trials, evidence-based medicine, consensus development conferences, and guidelines. See [filter information](#) or additional [related sources](#).

Medical Genetics

This column displays citations pertaining to topics in medical genetics. See more [filter information](#).

Modul 1
41

PubMed Clinical Queries

Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

NCBI Resources How To
Sign In to NCBI

PubMed Clinical Queries

Results of searches on this page are limited to specific clinical research areas. For comprehensive searches, use PubMed directly.

Clinical Study Categories

Category: Therapy v

Scope: Narrow v

Systematic Reviews

Medical Genetics

Topic: All v

Results: 5 of 637

Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Trial of Bupropion as Treatment for Methadone-Emergent Sexual Dysfunction in Men.
Am J Mens Health. 2018 Sep; 12(5):1705-1718. Epub 2018 Jul 4.

Potential Role of Bupropion Sustained Release for Cancer-Related Fatigue: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study
Advent P, Mousavi S, Karam M.
Kansai Pac J Cancer Prev. 2018 Jun 25; 16(6):1547-1551. Epub 2018 Jun 25.

Effects of anxiety on suicidal ideation: exploratory analysis of a paroxetine versus bupropion randomized trial.
Pharm MS, Mavris JC, Chaudhary SR, Ellis BP, Meets AV, Kelip JG, Burke KC, Quigley MA, Mann JJ, Gendreau MF.
Int Clin Psychopharmacol. 2018 Sep; 33(5):249-254.

Quality of life, binge eating and sexual function in participants treated for obesity with sustained release naltrexone/bupropion.
Hansen A, Shan K, Gidycz K, Malone M, Acevedo L, Fujikura K, Oleski Pracht. 2018 Apr; 4(2):141-152. Epub 2018 Feb 23.

Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial.
Berzonitz N, Pipe A, West R, Hays JT, Torralba S, McRae T, Lawrence D, St Adrien L, Antivelli RM.
JAMA Intern Med. 2018 May 1; 178(5):622-631.

[See all \(637\)](#)

Results: 5 of 404

Smoking resumption after heart or lung transplantation: a systematic review and suggestions for screening and management.
Hatmann P, Bender C, Kohler M, Schuurmans MM.
J Thorac Dis. 2018 Jul; 10(7):4609-4618.

Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis.
Cortese S, Adamo N, Dalenovsky C, Mohr-Jensen C, Hayte AJ, Caracci S, Atkinson LZ, Tessari L, Banaschewski T, Coghill D, et al.
Lancet Psychiatry. 2018 Sep; 5(9):727-738. Epub 2018 Aug 7.

Clinical Management of Bleeding Risk With Antidepressants.
Binby AL, Vonderberg A, Botwick JR.
Ann Pharmacother. 2018 Aug 6; 158(8):881-8794005. Epub 2018 Aug 6.

Pharmacotherapy and nutritional supplements for seasonal affective disorders: a systematic review.
Cools O, Hebbrecht K, Coppens V, Roessens L, De Witte A, Momms M, Naels H, Sabbe B.
Expert Opin Pharmacother. 2018 Aug; 19(11):1221-1233. Epub 2018 Jul 26.

Female Sexual Dysfunction and the Placebo Effect: A Meta-analysis.
Wentger JM, Houtman J, Canon AT, Patel DN, Bakken AS, Ackerman AL, Elber KS, Anger JT.
Obstet Gynecol. 2018 Aug; 132(2):453-458.

[See all \(404\)](#)

Results: 5 of 227

Treatment of restless legs syndrome: Evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017) <p></p>
Winkelemann J, Allen RP, Högl B, Iijima Y, Oertel W, Salminen AW, Winkelmann JW, Trenkwalder C, Sampaio C.
Mov Disord. 2018 Jul; 33(7):1077-1091. Epub 2018 May 14.

Cholinergic receptor nicotinic alpha 5 subunit polymorphisms are associated with smoking cessation success in women.
Tomas PRX, Barrios JR, Scholz J, Aba TO, Gaya PV, Negredo AB, Kleiger JE, Pereira AC, Santos PCJL.
BMC Med Genet. 2018 Apr 5; 19(1):55. Epub 2018 Apr 5.

Pharmacotherapy for smoking cessation: effects by subgroup defined by genetically informed biomarkers.
Schulz E, Panagiotou DA, Murdahl MR, Bennett DA, Bergen AW, David SP.
Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 8; 9:CD011823. Epub 2017 Sep 8.

Pharmacokinetics and Pharmacogenomics of Bupropion in Three Different Formulations with Different Release Kinetics in Healthy Human Volunteers.
Connan JN, Flowers S, Kelly M, Luo R, Ward KM, Harrington G, Moriconi I, Karali M, Molins M, Yang MR, et al.
APPS J. 2017 Sep; 19(5):1513-1522. Epub 2017 Jul 6.

Induction of human cytochrome P450 3A4 enzymes in cultured placental cells by thalidomide and relevance to bioactivation and toxicity.
Miyumaya N, Kasui Y, Satoh D, Arata K, Harada T, Shibata N, Guengueron FP, Yamazaki H.
J Toxicol Sci. 2017; 42(3):343-348.

[See all \(227\)](#)

This column displays citations filtered to a specific clinical study This column displays citations for systematic reviews, meta-analyses.

Model 1

42

 Leitlinie evidencebasierte Gesundheitsinformation PubMed Clinical Queries			
Clinical Queries using Research Methodology Filters			
Category	Optimized For	Sensitive/ Specific	PubMed Equivalent
therapy	sensitive/broad	99%/70%	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])
	specific/narrow	93%/97%	(randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))
diagnosis	sensitive/broad	98%/74%	(sensitive*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnose[Title/Abstract] OR diagnosed[Title/Abstract] OR diagnoses[Title/Abstract] OR diagnosing[Title/Abstract] OR diagnosis[Title/Abstract] OR diagnostic[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic * [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])
	specific/narrow	64%/98%	(specificity[Title/Abstract])
etiology	sensitive/broad	93%/63%	(risk*[Title/Abstract] OR risk*[MeSH:noexp] OR risk * [MeSH:noexp] OR cohort studies[MeSH Terms] OR group[Text Word] OR groups[Text Word] OR grouped [Text Word])
	specific/narrow	51%/95%	((relative[Title/Abstract] AND risk*[Title/Abstract]) OR (relative risk[Text Word]) OR risks[Text Word] OR cohort studies[MeSH:noexp] OR (cohort[Title/Abstract] AND study[Title/Abstract]) OR (cohort[Title/Abstract]

Cochrane Library



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation



Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

English | Cochrane.org | Sign in

[Cochrane Reviews](#) |
 [Trials](#) |
 [Clinical Answers](#) |
 [About](#) |
 [Help](#)

Browse by Topic

Browse the Cochrane Database of Systematic Reviews

a Allergy & intolerance b Blood disorders c Cancer Child health Complementary & alternative medicine Consumer & communication strategies d Dentistry & oral health Developmental, psychosocial & learning problems Diagnosis e Ear, nose & throat Effective practice & health systems Endocrine & metabolic Eyes & vision	g Gastroenterology & hepatology Genetic disorders Gynaecology h Health & safety at work Health professional education Heart & circulation i Infectious disease k Kidney disease l Lungs & airways m Mental health Methodology	n Neonatal care Neurology o Orthopaedics & trauma p Pain & anaesthesia Pregnancy & childbirth Public health r Rheumatology s Skin disorders t Tobacco, drugs & alcohol u Urology w Wounds
---	--	--

[...or Browse by Cochrane Review Group](#)

Modul 1

44

Cochrane Library



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation



Trusted evidence.
Informed decisions.
Better health.

English | Cochrane.org | Sign in

[Cochrane Reviews](#) |
 [Trials](#) |
 [Clinical Answers](#) |
 [About](#) |
 [Help](#)

Advanced Search

Please note that the Advanced Search is optimised for English search terms. Certain features, such as search operators and MeSH terms, are only available in English.

Search | [Search manager](#) | [Medical terms \(MeSH\)](#)

[Save search](#) | [View searches](#) | [Search help](#)

Title Abstract Keyword

Enter Search String...

+

Search limits

Send to search manager

Run search

[Clear all](#)

Modul 1

45

Cochrane kompakt



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation



Cochrane

Zuverlässige Evidenz.
Informierte Entscheidungen.
Bessere Gesundheit.

[Cochrane Kompakt](#)
[Über uns](#)
[Mitmachen](#)
[News und Jobs](#)

Cochrane Library



Cochrane Kompakt

- Cochrane Kompakt
- Unsere Evidenz zur Gesundheit - wie sie Ihnen helfen kann
- Was sind Cochranes laienverständliche Kurzzusammenfassungen?
- So suchen Sie nach laienverständlichen Kurzzusammenfassungen
- Wollen Sie mehr über Evidenz zur Gesundheit wissen?
- Ausgewählte Reviews
- Podcasts

Für eine fortgeschrittenere Literatursuche, besuchen Sie die [Website der Cochrane Library](#).



Unsere Evidenz zur Gesundheit - wie sie Ihnen helfen kann

„Cochrane fasst Ergebnisse zusammen, damit Menschen mit wichtigen Entscheidungen - Sie, Ihr Arzt, die Verfasser medizinischer Leitlinien - unvoreingenommene Auskünfte nutzen können, um eine schwierige Wahl treffen zu können, ohne vorher jede einzelne Studie dazu lesen zu müssen...“

Sitting the evidence, The Guardian, 14. September 2016

Modul 1
47

Cochrane kompakt



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation



Cochrane

Zuverlässige Evidenz.
Informierte Entscheidungen.
Bessere Gesundheit.

[Cochrane Kompakt](#)
[Über uns](#)
[Mitmachen](#)
[News und Jobs](#)

Cochrane Library

31 Suchergebnisse für "raucherentwöhnung"

Aktuelle Suche:

Zurücksetzen

Cochrane Kompakt

Ressourcen

Handbücher & Manuale

Training & Workshops

News

Alle Cochrane Seiten

Suchergebnisse filtern:

Gesundheitsthemen

- Arbeitsgesundheit und -sicherheit (2)
- Entwicklungs-, psychosoziale und Lernprobleme (1)
- Herz und Kreislauf (2)
- Infektionskrankheiten (2)
- Kindergesundheit (3)
- Komplementär- und Alternativmedizin (2)
- Lungen- und Atemwegserkrankungen (21)
- Psychische Gesundheit (1)
- Schwangerschaft und Geburt (2)
- Tabak, Drogen und Alkohol (28)

Bitte beachten Sie: Nicht alle Zusammenfassungen wurden bereits auf Deutsch übersetzt. Zu vielen Themen finden Sie weitere Zusammenfassungen auf Englisch oder in anderen Sprachen.

Sortieren nach...

☐ Beschreibungen ausblenden

 Diese Suche abonnieren

COCHRANE KOMPAKT • Veröffentlicht 12.8.2013

Kann eine pflegerische Unterstützung und Intervention Menschen dabei helfen, mit dem Rauchen aufzuhören?

Hintergrund Die meisten Raucher wollen aufhören zu rauchen und können dabei durch Beratung und Unterstützung von medizinischem Fachpersonal Hilfe erhalten. Pflegend sind die größte Berufsgruppe im Gesundheitswesen und nahezu auf allen Ebenen der Gesundheitsversorgung beteiligt. Das Hauptziel dieses Reviews war es zu untersuchen, ob Interventionen ...

Modul 1
48

RefHunter



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation



Manual zur Literaturrecherche in Fachdatenbanken





Modul 1
49

5 Schritte der EbM



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

Schritt 1: Formulierung einer
(klinischen) Fragestellung (PICO)

↓

Schritt 2: Finden der Evidenz
(systematische Recherche)

↓

Schritt 3: Evidenzbewertung
(Critical Appraisal)

↓

Schritt 4: Anwendung der Evidenz

↓

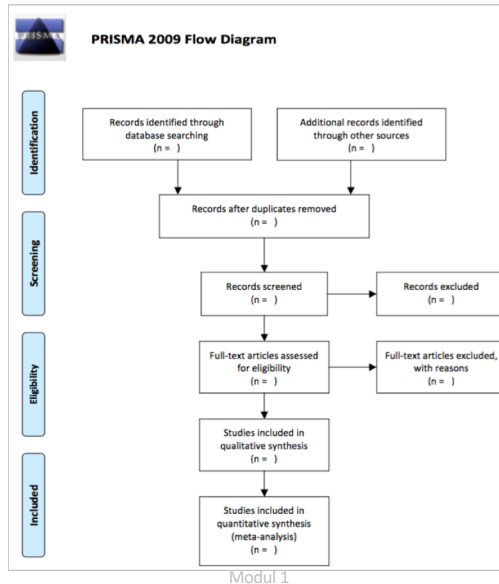
Schritt 5: Evaluation



Sackett et al. (2000)

Modul 1
50

Schritt 2: Finding the evidence

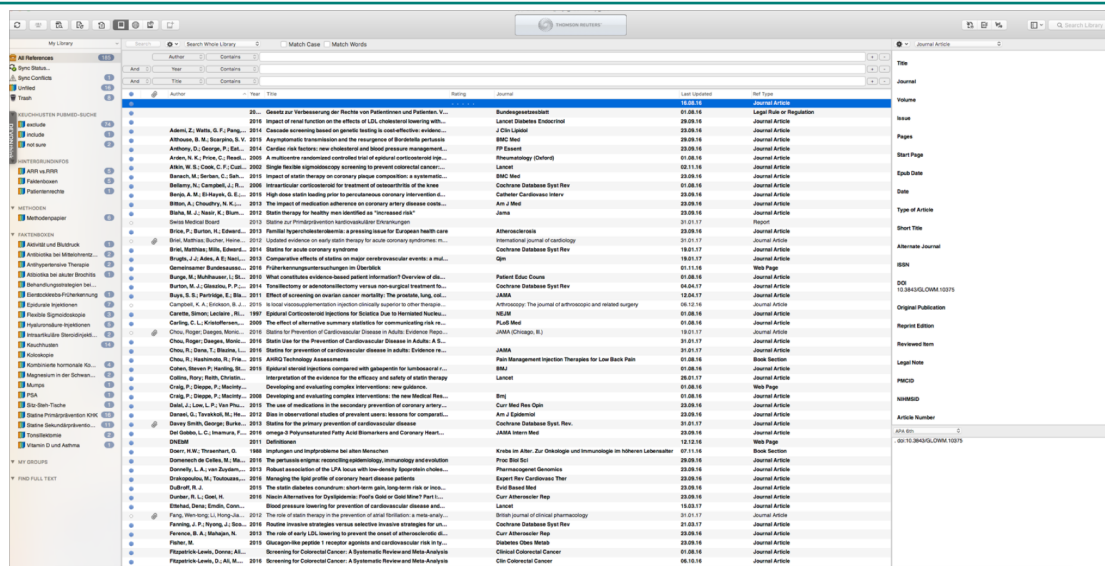


Moher et al. (2009)

Modul 1

51

Literaturverwaltung: Endnote

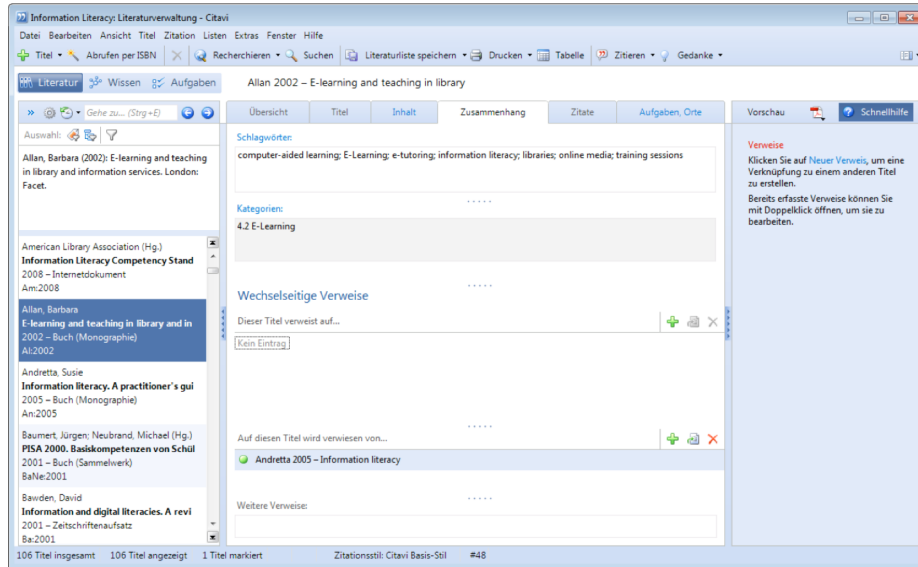


Author	Title	Journal	Year	Volume	Issue	Page	DOI	PMID	Accession Number
Adams, Z., Watts, S. F., Peng, J.	Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with...	Lancet Diabetes Endocrinol	2010	8	10	781-789	10.1016/S2213-8587(10)70081-9	20101611	W010000000
Adkins, R. M., Shugart, S. V.	Cardiac screening based on genetic testing in cardiovascular disease...	J Clin Lipidol	2014	8	1	1-10	10.1016/j.jcl.2013.11.001	24311111	W010000000
Adkins, R. M., Shugart, S. V.	Cardiac screening based on genetic testing in cardiovascular disease...	J Clin Lipidol	2014	8	1	1-10	10.1016/j.jcl.2013.11.001	24311111	W010000000
Adkins, R. M., Shugart, S. V.	Cardiac screening based on genetic testing in cardiovascular disease...	J Clin Lipidol	2014	8	1	1-10	10.1016/j.jcl.2013.11.001	24311111	W010000000
Adkins, R. M., Shugart, S. V.	Cardiac screening based on genetic testing in cardiovascular disease...	J Clin Lipidol	2014	8	1	1-10	10.1016/j.jcl.2013.11.001	24311111	W010000000

Modul 1

52

Literaturverwaltung: Citavi



Modul 1

53

Online-Aufgabe

- Anmeldung bei ILIAS erfolgreich?



Modul 1

54

Online-Aufgabe

Der Auftrag zur Erstellung einer Gesundheitsinformation zur Raucherentwöhnung beinhaltet auch das Darstellen verschiedener Entwöhnungsmethoden. Eine weitere Option ist die Nikotinersatztherapie.

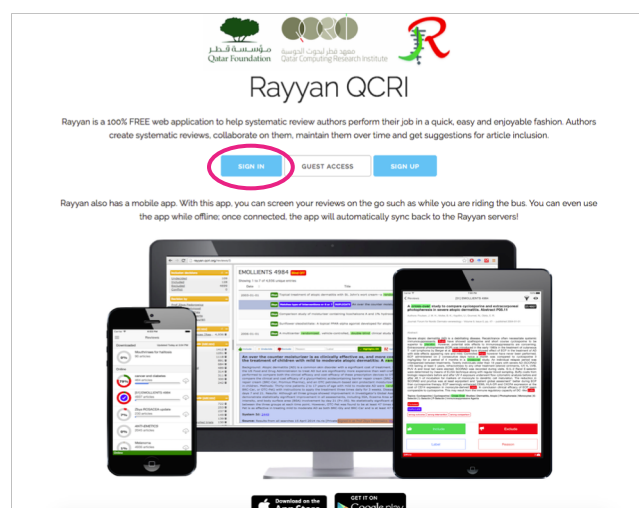
- Um die verschiedenen Optionen darstellen zu können, müssen Sie eine systematische Literaturrecherche zum Nutzen und Schaden der Nikotinersatztherapie durchführen.

Screening: Rayyan

Tipps:

<http://libraryguides.mcgill.ca/rayyan/gettingstarted>

<https://rayyan.qcri.org/welcome>



Screening: Rayyan

Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

Duplicates [Clear]

Unclassified 30
Deleted 0
Not duplicates 0
Resolved 0

Inclusion decisions [Clear]

Undecided 0
Included 22
Excluded 652
Conflict 0

Decision by

Search methods [Add new]

Uploaded References [PubMed_results.x... 674]

Keywords for include [Add new]

statins 483
statin 424
randomized 269
placebo 128
compared with 123
total 109
randomised 68
placebo controlled 32
RCT 24
atrial fibrillation 18

Keywords for exclude [Add new]

guidelines 103
observational 79
cohort 75
this review 65
cancer 57
asthma 49
guideline 40
kidney disease 37
prevalence 28

2017-01-17: Statine Blood CDF

Showing 1 to 10 of 27 unique entries (filtered from 674 total unique entries)

Date	Title	Rating
2015-01-01	Statins for age-related macular degeneration.	★★★★★
2014-01-01	Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin.	★★★★★
2014-01-01	Statins for the treatment of dementia .	★★★★★
2014-01-01	HMG CoA reductase inhibitors (Statins) for kidney transplant recipients.	★★★★★
2013-01-01	HMG CoA reductase inhibitors (Statins) for dialysis patients.	★★★★★
2013-07-01	Statins are associated with reduced risk of gastric cancer : a systematic review and meta-analysis.	★★★★★
2012-01-01	Lipid lowering efficacy of atorvastatin.	★★★★★
2012-01-01	Statins therapy for patients undergoing cardiac surgery.	★★★★★
2014-06-24	2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology.	★★★★★
2014-06-24	Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer : a systematic review and meta-analysis.	★★★★★

☐ Include ☐ Undecided ☒ Exclude ☐ Do not know

Resolves duplicate **Statins** for age-related macular degeneration.

Background: Age-related macular degeneration (AMD) is a progressive late onset disorder of the macula affecting central vision. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness in people over 65 years in industrialized countries. Recent epidemiologic, genetic, and pathological evidence has shown AMD shares a number of risk factors with atherosclerosis, leading to the hypothesis that **statins** may exert protective effects in AMD.

Objectives: The objective of **this review** was to examine the effectiveness of **statins** compared with other treatments, no treatment, or **placebo** in delaying the onset and progression of AMD.

Search methods: We searched CENTRAL (which contains the Cochrane Eyes and Vision Group Trials Register) (2014, Issue 6), Ovid MEDLINE, Ovid MEDLINE In-Process and Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily, Ovid OLDMEDLINE (January 1946 to June 2014), EMBASE (January 1980 to June 2014), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature Database (LILACS) (January 1982 to June 2014), PubMed (January 1946 to June 2014), the metaRegister of Controlled Trials (mRCT) (www.controlled-trials.com), ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), and the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (www.who.int/ictip/search/en). We did not use any date or language restrictions in the electronic searches for trials. We last searched the electronic databases on 5 June 2014.

Selection criteria: We included **randomized** controlled trials (RCTs) that compared **statins** with other treatments, no treatment, or **placebo** in participants who were either susceptible to or diagnosed as having early stages of AMD.

Data collection and analysis: We used standard methodological procedures expected by The Cochrane Collaboration. Two authors independently evaluated the search results against the selection criteria, abstracted data, and assessed risk of bias. We did not perform meta-analysis due to heterogeneity in the interventions and outcomes among the included studies.

Main results: Two RCTs with 144 total participants met the selection criteria. Both trials compared simvastatin versus **placebo** in older people (> 50 or 60 years) with high risk of developing AMD (drusen present on examination). The larger **trial** with 114 participants was conducted in Australia and used a higher **dose** (40 mg daily) of simvastatin for three years. Participants and study personnel in this **trial** were adequately

Modul 1 57

New review...

Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

New review...

Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation

(Optional) Description

Create

Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation

(Optional) Description

Create

Modul 1 58

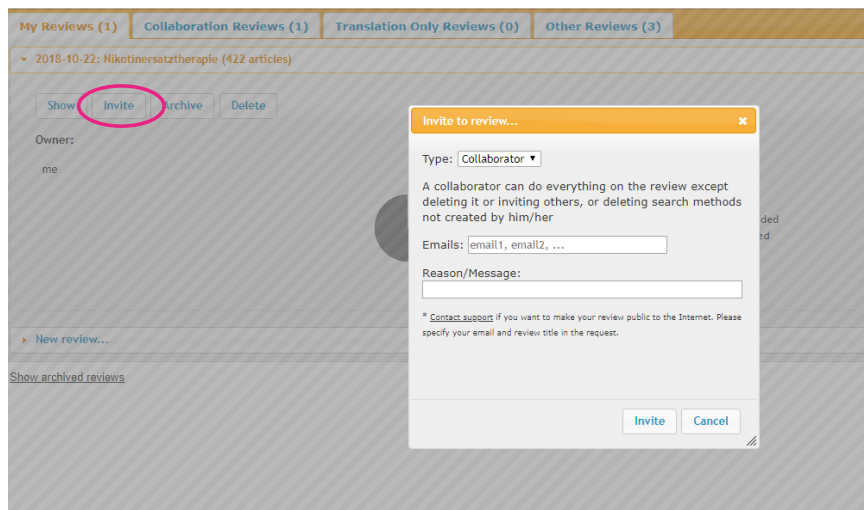
Daten exportieren

The screenshot shows the PubMed website interface. At the top, there's a search bar with the query "guideline evidence-based health information". Below the search bar, there are filters for "Format: Summary", "Sort by: Most Recent", and "Per page: 20". A dropdown menu labeled "Send to" is open, showing options: "File" (selected), "Clipboard", "Collections", "E-mail", "Order", "My Bibliography", and "Citation manager". Below the menu, it says "Download 2279 items." and "Format: XML". The search results list several articles, including "Evidence-based information on mammography screening in Austria" and "Evidence-based guideline for the written radiology report: methods, implementation challenges".

Daten importieren

The screenshot shows the "New search for Review: Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation" page. It features a "Migration Guides" section with a list of supported formats for uploading references, including EndNote Export, Refman/RIS, BibTex, CSV, PubMed XML, and Web of Science/CIW. Below this, there are links to various desktop guides like EndNote Desktop guide, Mendeley Desktop guide, etc. The "Upload References" section has a "Select files..." button highlighted with a red circle.

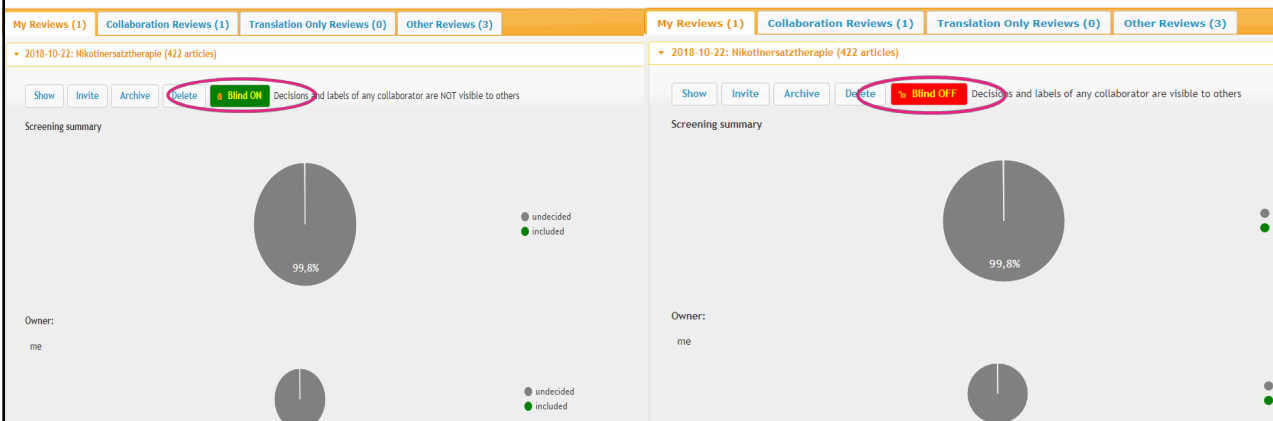
Vergleich der Ergebnisse mit Tandempartner



Modul 1

61

Blind on/Blind off



Modul 1

62

Literaturbeschaffung

- Bibliotheksausweis
- Mitgliedschaft im DNEbM
- Zugang der Institution (VPN)
- ggf. Autoren kontaktieren



Modul 1

63

Literaturbeschaffung

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed US National Library of Medicine National Institutes of Health Advanced Search Help

Format: Abstract ▾ Send to ▾

Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2015;109(2):159-65. doi: 10.1016/j.zefq.2015.03.004. Epub 2015 May 1.

[Guideline for the Development of Evidence-based Patient Information: insights into the methods and implementation of evidence-based health information].

[Article in German]
Löhnen U¹, Albrecht M², Hansen K², Hildebrandt U², Steckelberg A².

Ⓢ Author information

Abstract
The "Guideline for the Development of Evidence-based Patient Information" project is a novelty. The aim of this project is to enhance the quality of health information. The development and implementation process is guided by national and international standards. Involvement of health information developers plays an essential role. This article provides an insight into the guideline's underlying methodology, using graphics as an example. In addition, the results of a qualitative study exploring the competencies of health information developers are presented. These results will guide the implementation of the guideline. We conducted systematic literature searches (until June 2014), critical appraisal and descriptive analyses applying GRADE for two selected guideline questions. Out of 3,287 hits 11 RCTs were included in the analysis. The evidence has been rated to be of low to moderate quality. Additional graphics may have a positive effect on cognitive outcomes. However, the relevance of the results is questionable. For graphics, we found some indication that especially pictograms but also bar graphs have a positive effect on cognitive outcomes and meet patients' preferences. In order to prepare for the implementation of the guideline, we conducted a qualitative study to explore the competencies of health information developers using expert interviews. Four telephone interviews were conducted, audio recorded, transcribed and analysed according to Grounded Theory. Six categories were identified: literature search, development of health information, participation of target groups, continuing education and further training of health information developers, cooperation with different institutions, essential competencies. Levels of competencies regarding the methods of evidence-based medicine and evidence-based health information vary considerably and indicate a need for training. These results have informed the development of a training programme that will support the implementation.

KEYWORDS: Evidence-based health information; Evidenzbasierte Gesundheitsinformation; Kompetenzen; Leitlinie; competencies; grafische Darstellungen; graphical representation; guideline

PMID: 26028454 DOI: 10.1016/j.zefq.2015.03.004
Indexed for MEDLINE

Full text links
ELSEVIER
SCIENTISTARTICLES

Save items ▾

Similar articles ▾

Barriers in the implementation of interprofessional continuu [BMC Med Educ. 2014]
[Guideline implementation study on asthma: Results of a] [Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes...]
[Involvement of patient representatives in clinical practice guid [Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes...]

Review Health literacy and patient information: developing the methc [Patient Educ Couns. 2008]
Review Clinical guidelines and payer policies on fusion for the treatr [Spine (Phila Pa 1976). 2011]

See reviews...
See all...

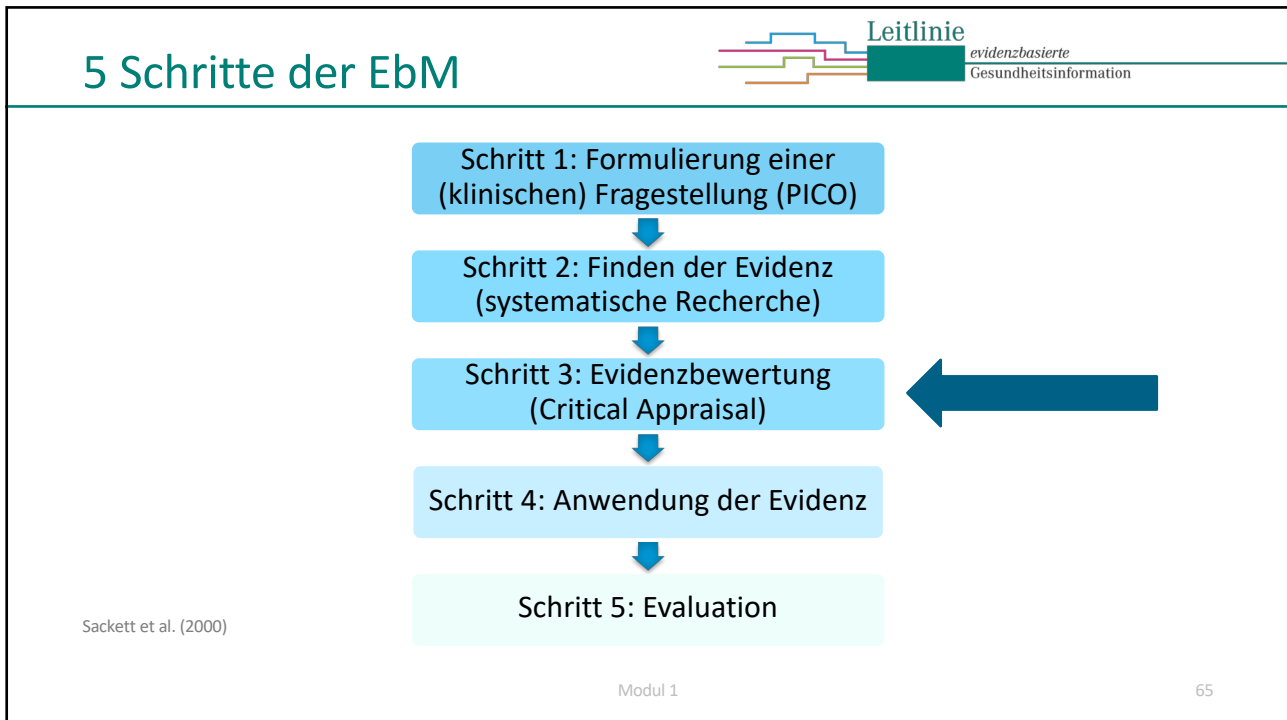
Recent Activity ▾

Turn Off Clear

Ⓢ [Guideline for the Development of Evidence-based Patient Information: insights i... PubMed
🔍 "guideline for the development of evidence-based patient informat... (557) PubMed

Modul 1

64



Critical Appraisal: AMSTAR II



■ https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php



Rating overall confidence in the results of the review

High - Zero or one non-critical weakness: The systematic review provides an accurate and comprehensive summary of the results of the available studies that address the question of interest

Moderate - More than one non-critical weakness*: The systematic review has more than one weakness, but no critical flaws. It may provide an accurate summary of the results of the available studies that were included in the review.

Low - One critical flaw with or without non-critical weaknesses: The review has a critical flaw and may not provide an accurate and comprehensive summary of the available studies that address the question of interest.

Critically low - More than one critical flaw with or without non-critical weaknesses: The review has more than one critical flaw and should not be relied on to provide an accurate and comprehensive summary of the available studies.

*Note: Multiple non-critical weaknesses may diminish confidence in the review and it may be appropriate to move the overall appraisal down from moderate to low confidence

66

Referenzen

- Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. Arch Dis Child. 2005;90(8):837-40.
- Antman EM, Oxman A. 1.2.2 What is a systematic review? 2017 [Available from: <https://community.cochrane.org/handbook-sri/chapter-1-introduction/11-cochrane/12-systematic-reviews/122-what-systematic-review>].
- Bates J, Best P, McQuilkin J, Taylor B. Will web search engines replace bibliographic databases in the systematic identification of research? The Journal of Academic Librarianship. 2017;43(1):8-17.
- Ioannidis JP. The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta-analyses. Milbank Q. 2016;94(3):485-514.
- Kennedy K. A short course in searching the literature: International Centre for Allied Health Evidence, University of South Australia; 2014.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS medicine. 2009;6(7):e1000097.
- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. 2 ed. London: Churchill-Livingstone; 2000.
- Bilder von pixabay.com

Back-up

Google Scholar



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation



bupropion AND "smoking cessation"
 Q

☒ Beliebige Sprache
☐ Seiten auf Deutsch

Auf den Schultern von Riesen

Google Scholar in English

Modul 1
69

Google Scholar



Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

Google Scholar

bupropion AND "smoking cessation"

Q

Artikel
Ungefähr 100 Ergebnisse (0,38 Sek.)

Beliebige Zeit

Seit 2018
Seit 2017
Seit 2014

Zeitraum wählen...

Nach Relevanz sortieren
Nach Datum sortieren

Beliebige Sprache

Seiten auf Deutsch

☒ Patente einschließen
 ☒ Zitate einschließen

☐ Alert erstellen

Im letzten Jahr hinzugefügte Artikel (sortiert nach Datum) Q Zusammenfassungen Q Alles

Tipp: Suchen Sie nur nach Ergebnissen auf Deutsch. Sie können Ihre Sprache in den Scholar-Einstellungen festlegen.

National Trend of Smoking Cessation Medication Prescription for Smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, from 2007 to 2012 in the USA

MJ Kwak, J Kim, Y Bhatta, TH Chung... - Journal of Preventive Medicine and Public Health, 2018 - jpmph.org

vor 12 Tagen - ... We estimated national prescription rates for any **smoking cessation** medication (varenicline, **bupropion**, and nicotine replacement therapy) each year. Multiple survey logistic regression was done to see the effect of demographic variables and comorbidities on prescription ...

☆ 📄 Alle 2 Versionen 🔗

Prevention and Treatment of Tobacco Use: JACC Health Promotion Series

S Kalkhoran, NL Benowitz, NA Rigotti - Journal of the American College of Cardiology, 2018 - Elsevier

vor 22 Tagen - ... Both prevention of smoking initiation among youth and **smoking cessation** among established smokers are key for reducing smoking prevalence and the ... First-line medications (varenicline, **bupropion**, and nicotine replacement) are effective and safe for patients with ...

☆ 📄 Alle 4 Versionen 🔗

Understanding the Neuropsychiatric Risks Associated with Branded Bupropion Hydrochloride Products Used for Smoking Cessation

J Ascher, A Stenhausen, M Stender, B Win... - Drugs-real world, 2018 - Springer

vor 29 Tagen - Background **Bupropion** hydrochloride (**Zyban**) is an effective aid to **smoking cessation**; however, its use has previously been associated with neuropsychiatric adverse events. Here we report results of the patient Knowledge, Attitudes, and Behavior survey that ...

☆ 📄 Alle 3 Versionen 🔗

Understanding the implications of the biobehavioral basis of nicotine addiction and its impact on the efficacy of treatment

N Bozinoff, B LeFoll - Expert review of respiratory medicine, 2018 - Taylor & Francis

vor 32 Tagen - ... After establishing an adequate dose 10-28 days after starting the medication, a quit attempt is made, followed by 12 weeks of therapy at 75-100 mg daily [4]. Nortriptyline is thought to be as effective as **bupropion** for **smoking cessation** [70]. 5.3. Clonidine ...

☆ 📄 Alle 3 Versionen 🔗

Modul 1
70

Web-Suchmaschinen vs. bibliographische Datenbanken

- Können Web-Suchmaschinen bibliographische Datenbanken ersetzen?



Google Scholar

- Mangel an Stabilität über die Zeit
 - Schwierigkeit Recherchen zu replizieren
- Mangel an erweiterten Suchfunktionen
 - wenige Filteroptionen
- Algorithmen zur Sortierung der Ergebnisse sind intransparent und können von Google verändert werden
- nur die ersten 1.000 Ergebnisse sind sichtbar
- wenige Abstracts vorhanden
- aktuelle Publikationen weniger abgedeckt

Bates et al. (2017)

Google Scholar



„...web search engines are not at a stage of development where they could replace
bibliographic databases“

Bates et al. (2017)

Modul 1

73

Methodenreport

PICO-Fragestellung:

Implementierung „Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation“ (IMLEGI)
Teilmodul 1.5: Literaturrecherche

Erstellt von:		Bearbeitungszeitraum:	
1. Systematische Literaturrecherche			
a. Fragestellung b. Einschlusskriterien c. Ausschlusskriterien d. Datenbanken und weitere Quellen e. Recherchestrategie			
PICO-Schema			
Population/Problem	Intervention	Control	Outcome
f. Studienauswahl und Datenextraktion g. Search History <i>Screenshot</i>			
2. Literaturauswahl der Evidenzaufbereitung			
a. Systematische Übersichtsarbeiten b. RCTs			
3. Priorisierung der Evidenz/Begründung der Literaturauswahl			
4. Critical Appraisal			
a. RCTs		Cochrane Risk of Bias-Tool	
b. Systematische Übersichtsarbeiten		Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR)	

Handout: Recherche bei PubMed

Recherche im Freitextmodus

1. Bitte geben Sie die folgende Internetadresse ein: www.pubmed.gov
2. Klicken Sie bitte auf "Advanced".
3. Bitte geben Sie unter Search PubMed Ihre Suchbegriffe ein. Benutzen Sie auch Trunkierungen (*) wie z.B. *smok**, mit denen Sie die letzte Silbe des gesuchten Wortes offenlassen. Klicken Sie auf Search.
4. Es erscheinen die Ergebnisse Ihrer Suche, die Sie jetzt auf der linken Seite „Show additional filters“ weiter eingrenzen können. Limitieren Sie z.B. bei der Option Article Types auf Randomized Controlled Trial. Wählen Sie durch Anklicken z.B. bei Languages English und German und bei Publication Dates z.B. 10 years.
5. Nach dem Anklicken der Limitierungen erscheint ein Häkchen. Die Limitierungen werden automatisch eingefügt.
6. Schauen Sie sich Ihre Treffer anhand der Titel an. Lesen Sie auch ein Abstract, indem Sie bei einem Treffer auf den Titel (blau unterlegt) klicken.
7. Bitte limitieren Sie Ihre Treffer auch fakultativ auf die Studienarten Review oder Meta-Analysis.
8. Bitte schauen Sie sich Ihre bisherige Suchstrategie an (History unter Advanced).

The screenshot shows the PubMed website interface. The search bar contains the query: `(((smok*) OR nicotine*) AND cessation) AND bupropion`. The search results are displayed with filters for Article types (Randomized Controlled Trial, Meta-Analysis, Systematic Reviews), Languages (English, German), and Publication dates (10 years). The search results list several articles, including "Smoking cessation strategies in pregnancy: current concepts and controversies" and "Smoking cessation after heart or lung transplantation: a systematic review and suggestions for management".

The screenshot shows the PubMed Advanced Search Builder interface. The search history table shows the following entries:

Search	Add	Query	Items found	Time
#1	Add	Search (((smok*) OR nicotine*) AND cessation) AND bupropion Filters: Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 10 years	208	05:23:25
#2	Add	Search (((smok*) OR nicotine*) AND cessation) AND bupropion Filters: Randomized Controlled Trial; Meta-Analysis; published in the last 10 years	210	05:23:23
#3	Add	Search (((smok*) OR nicotine*) AND cessation) AND bupropion Filters: Randomized Controlled Trial; published in the last 10 years	151	05:19:18
#4	Add	Search (((smok*) OR nicotine*) AND cessation) AND bupropion Filters: Randomized Controlled Trial	210	05:19:15
#5	Add	Search (((smok*) OR nicotine*) AND cessation) AND bupropion	1788	05:15:14

Recherche nach MeSH-Begriffen

9. Bitte wählen Sie oben die Datenbank MeSH.
10. Geben Sie den englischen Suchbegriff *bupropion* unter Search ein und klicken Sie auf Search.
11. Bitte wählen Sie das Schlagwort *Bupropion* aus und lesen Sie sich seine Definition durch.
12. Es erscheinen sogenannte Subheadings, mit denen man das Schlagwort „verfeinern“ könnte (Sie entscheiden sich jedoch, das Schlagwort mit all seinen Aspekten suchen zu wollen und klicken keine Subheadings an).
13. Bitte schauen Sie sich ebenfalls den sogenannten Tree an (weiter unten in der Bildschirmansicht), d.h. die Baumstruktur der Schlagworte, in dem der von Ihnen gesuchte Begriff verortet ist.
14. Wählen Sie auf der rechten Seite „Add to search builder“ mit der Option „AND“, um den Suchbegriff der PubMed-Suchmaske zuzuführen.
15. Geben Sie als weiteren Suchbegriff "smoking cessation" bei MeSH ein und klicken wieder auf Search.
16. Wählen Sie auf der rechten Seite wieder „Add to search builder“ mit der Option „AND“.
17. Wenn Sie Ihre Suchliste mit den relevanten Suchbegriffen zusammengestellt haben, klicken Sie bitte auf Search PubMed.
18. Es erscheinen die Ergebnisse Ihrer Suche.

The screenshots illustrate the following steps:

- Step 9:** Selecting the MeSH database.
- Step 10:** Entering 'bupropion' in the search field and clicking 'Search'.
- Step 11:** Selecting the 'Bupropion' MeSH term.
- Step 12:** Viewing the definition and subheadings for 'Bupropion'.
- Step 13:** Viewing the tree structure for 'Bupropion'.
- Step 14:** Clicking 'Add to search builder' with the 'AND' option.
- Step 15:** Entering 'smoking cessation' in the search field.
- Step 16:** Clicking 'Add to search builder' with the 'AND' option.
- Step 17:** Clicking 'Search PubMed'.

Methodenreport

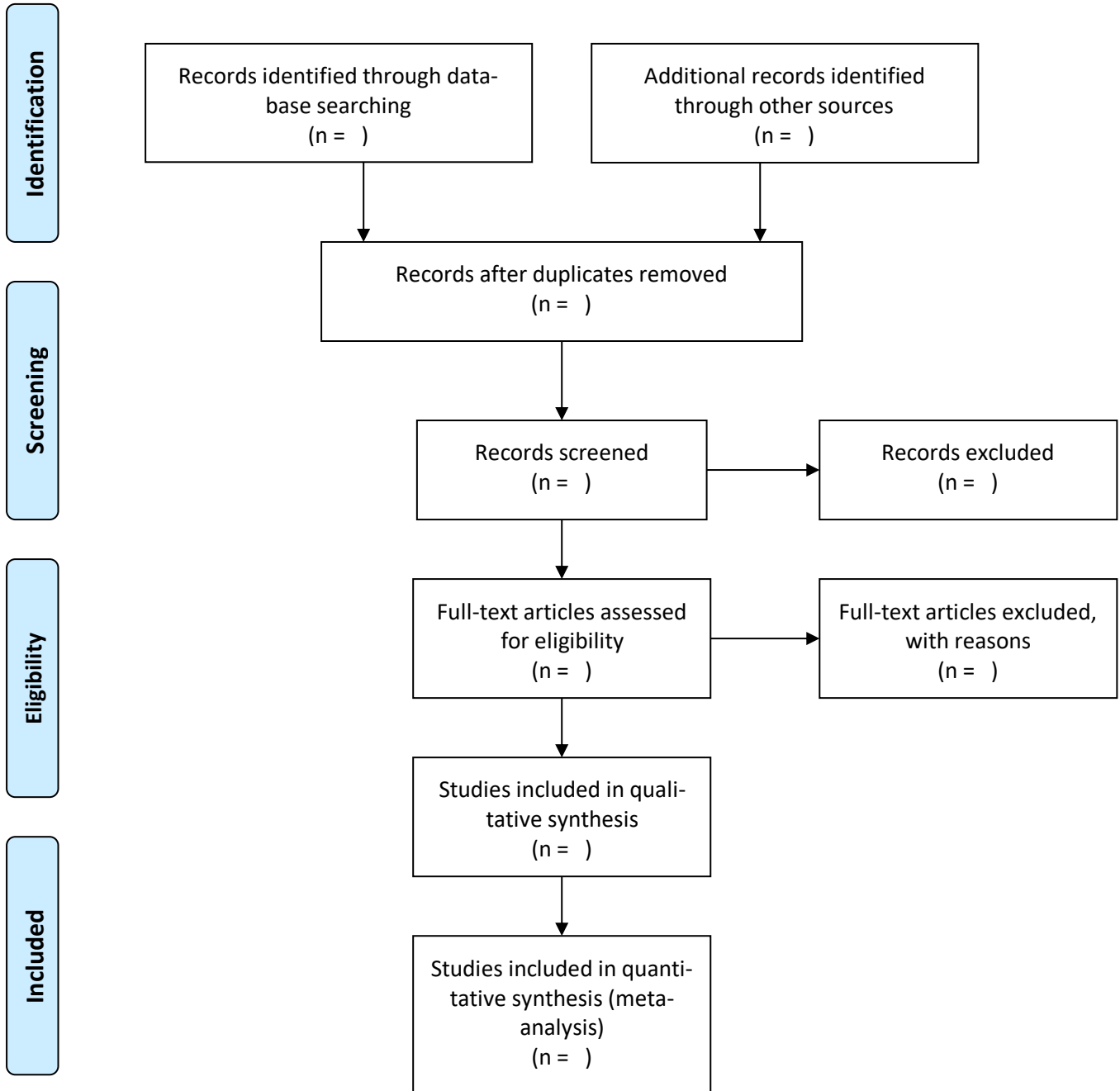
PICO-Fragestellung: Bupropion zur Tabakentwöhnung

Implementierung „Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation“ (IMLEGI)
Teilmodul 1.5: Literaturrecherche

Erstellt von:		Bearbeitungszeitraum:	
1. Systematische Literaturrecherche			
a. Fragestellung	Welchen Nutzen und Schaden besitzt das Antidepressivum Bupropion zur Tabakentwöhnung bei Erwachsenen?		
b. Einschlusskriterien	• ggf. Englisch Deutsch • Studiendesign: Systematic Reviews und Metaanalysen		
c. Ausschlusskriterien	• Ggf. Kinder und Jugendliche		
d. Datenbanken und weitere Quellen	PubMed		
e. Recherchestrategie	Blöcke wurden mit Operator „AND“ verbunden.		
PICO-Schema			
Population/Problem	Intervention	Control	Outcome
"Cigarette Smoking"[Mesh] OR "Tobacco"[Mesh] OR "Tobacco Use"[Mesh] OR "Tobacco Smoking"[Mesh] OR "Smokers"[Mesh] OR Smoking OR Smokers OR "Tobacco Use" OR "Tobacco Smoking"	bupropion OR bupropion[Mesh] OR "bupropion hydrochloride" OR wellbutrin OR amfebutamone OR elontril OR zyban		"Tobacco Use Cessation"[Mesh] OR "Smoking Cessation"[Mesh] OR smokeless OR "Tobacco Use Cessation" OR "Smoking Cessation"
f. Studienauswahl und Datenextraktion			
g. Search History		Screenshot	
2. Literaturauswahl der Evidenzaufbereitung			
a. Systematische Übersichtsarbeiten			
b. RCTs			
3. Priorisierung der Evidenz/Begründung der Literaturauswahl			
4. Critical Appraisal			
a. RCTs	Cochrane Risk of Bias-Tool		
b. Systematische Übersichtsarbeiten	Assessment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR)		



PRISMA 2009 Flow Diagram



TM 1.5: Literaturrecherche

Phase/Zeit (180 Minuten)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
			<u>Vorbereitung: Lautsprecher</u>	
10 Min./10 Min.	Unterrichtsgespräch	✓ TN reflektieren ihr bisheriges Vorgehen bei der Recherche.	Fragen: - Wie gehen Sie aktuell bei der Recherche für eine Gesundheitsinformation vor? (Rückbezug Einführung) - Haben Sie schon mal eine <u>systematische</u> Literaturrecherche durchgeführt? Wenn ja, was bedeutet das genau?	TN melden sich zu Wort.
30 Min./20 Min.	PPP + Video		Vortrag zu: - Wiederholung: Aufbau einer RCT (Randomisierung, Interventions- und Kontrollgruppe) - Definition von "systematisch" - Definition von "systematic review" - Relevanz einer systematischen Literaturrecherche 5 Schritte der EbM: Step 1 - Datenbanken (insbesondere PubMed) - Exkurs: Suchbegriff "myocardial infarction" - Exkurs: Problem der Zunahme der systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen - Planung einer Recherche (Übersicht) - Formulierung suchtauglicher Fragestellungen - Recherchestrategien (block-building approach etc.) - PICO-Schema - Identifizierung und Definierung von Suchbegriffen - Operatoren: Suchbegriffe kombinieren - Trunkationen (und Wildcards) - Ein- und Ausschlusskriterien - Filter - Video zum PubMed Advanced Search Builder	TN hören zu und stellen ggf. Fragen.

TM 1.5: Literaturrecherche

Phase/Zeit (180 Minuten)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
90 Min./60 Min.	Methodenreport, Arbeitsaufgabe in Gruppenarbeit	✓ TN formulieren anhand des Fallbeispiels eine klinisch relevante, suchtaugliche und mit empirischen Daten beantwortbare, wissenschaftliche Fragestellung. ✓ TN wenden das PIKE-Schema (Problem, Intervention, Kontrolle, Ergebnisparameter) an. ✓ TN weisen der Fragestellung die geeigneten Studientypen zu (RCTs, systematische Übersichtsarbeiten, Metanalysen). ✓ TN wählen der Fragestellung entsprechend geeignete Datenbanken und Verfahren der systematischen Literaturrecherche aus. ✓ TN benennen die für die eigene Profession relevanten Datenbanken. ✓ TN führen Freitextsuchen in PubMed und der Cochrane Library durch.	1. Bitte formulieren Sie eine suchtaugliche Fragestellung zur medikamentösen Tabakentwöhnung mittels Bupropion. 2. Entwickeln Sie ein PICO-Schema. 3. Führen Sie eine systematische Literaturrecherche in PubMed nach systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen durch. 4. Machen Sie bitte einen Screenshot Ihrer Search History. 5. Anschließend präsentieren Sie Ihre Ergebnisse. Hinweis: Ihre Arbeitsschritte können Sie im Methodenreport dokumentieren.	TN machen erste Rechercheversuche finden in der Datenbank PubMed (enge Betreuung durch die Lehrenden).

TM 1.5: Literaturrecherche

Phase/Zeit (180 Minuten)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
		✓ TN wenden MeSH-Suchen (Medical Subject Headings) in den Datenbanken PubMed und der Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) an. ✓ TN setzen die Operatoren AND, OR und NOT bei der Recherche korrekt ein. TN setzen Filter in den Datenbanken angemessen ein. ✓ TN erläutern die Bedeutung der Dokumentation der Recherchen.		
Pause (TN senden Recherchestrategie per E-Mail zu oder speichern Sie auf einem USB-Stick)				
130 Min./40 Min.	Vortrag durch TN		Ergebnispräsentation und Besprechung: Welche Schwierigkeiten traten auf?	TN präsentieren ihre Ergebnisse.
155 Min./25 Min.	Vortrag	✓ Optional (je nach aktuellem Vorgehen): TN benennen den Unterschied zwischen Google Scholar und bibliographischen Datenbanken.	Vortrag zu: • Ggf. PubMed Clinical Queries • Cochrane Library und Cochrane Kompakt • 5 Schritte der EbM: Step 2 • PRISMA Flow Diagram • Literaturverwaltung (Endnote- und Citavi-Oberfläche) • Screening mittels Rayyan • Beschaffung von Publikationen • Critical Appraisal mittels Checkliste: AMSTAR II (Step 3)	TN hören zu und stellen ggf. Fragen.

TM 1.5: Literaturrecherche

Phase/Zeit (180 Minuten)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
			Optional: Vergleich Google Scholar und bibliographische Datenbanken	
180 Min./15 Min Einführung in Online-Phase	PPP, Gespräch		Erfolgreiche Anmeldung bei Online-Plattform erfragen. Vorbereitung auf die Online-Phase: Einführung in Rayyan: Importieren von Ergebnissen von PubMed zu Rayyan	TN geben Rückmeldung, hören zu und stellen ggf. Fragen.
		✓ TN legen Ein- und Ausschlusskriterien fest und erklären deren Bedeutung. ✓ TN screenen Abstracts unter Anwendung vorab festgelegter Ein- und Ausschlusskriterien. ✓ TN kennen mehrere Wege zur Beschaffung der Volltexte.	Visualisierung der Online-Arbeitsaufgaben bei ILIAS: Erweiterung des Fallbeispiels: Der Auftrag zur Erstellung einer Gesundheitsinformation zur Raucherentwöhnung beinhaltet auch das Darstellen verschiedener Entwöhnungsmethoden. Eine weitere Option ist die Nikotinersatztherapie. Um die verschiedenen Optionen darstellen zu können, müssen Sie eine systematische Literaturrecherche zum Nutzen und Schaden der Nikotinersatztherapie durchführen. Online-Arbeitsaufgabe 1 (Literaturrecherche): 1. Bilden Sie bitte Tandems. Hinweis: Notieren Sie die folgenden Arbeitsschritte bitte im Methodenreport: 2. Bitte formulieren Sie eine suchtaugliche Fragestellung zur Nikotinersatztherapie. 3. Entwickeln Sie ein PICO-Schema. 4. Führen Sie eine systematische Literaturrecherche in PubMed nach systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen durch. 5. Machen Sie bitte einen Screenshot Ihrer Search History.	

TM 1.5: Literaturrecherche

Phase/Zeit (180 Minuten)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
			6. Importieren Sie die 50 aktuellsten Ergebnisse bitte in Rayyan. 7. Führen Sie ein Screening der Ergebnisse (Titel/Abstract) in Rayyan durch. 8. Besprechen Sie die Konflikte mit Ihrem Tandempartner. 9. Wählen Sie bitte aus Ihren Einschlüssen eine systematische Übersichtsarbeit aus, die aus ihrer Sicht der besten verfügbaren Evidenz entspricht. 10. Bewerten Sie diese Publikation bitte anschließend mittels der AMSTAR II-Checkliste und gleichen Sie die Checkliste mit Ihrem Tandempartner ab. 11. Laden Sie den Methodenreport bitte bei ILIAS hoch. 12. Notieren Sie sich Barrieren und Herausforderungen im Prozess des Screenings. Online-Arbeitsaufgabe 2 (Leitlinienempfehlungen): 1. Schauen Sie sich bitte die Präsentation zu den Qualitätskriterien und Empfehlungen der Leitlinie an. Hinweis: Notieren Sie sich bitte Fragen zur Präsentation. 2. Reflektieren Sie Ihre Vorgehensweise bei der Erstellung von Gesundheitsinformationen im Hinblick auf die Kriterien zur Erstellung von evidenzbasierten Gesundheitsinformationen. • Welche Informationsbedarfe leiten Sie daraus für sich ab? Hinweis: Machen Sie sich gerne persönliche Notizen. 3. Welche Aspekte würden Sie gerne in der Präsenzphase vertiefen?	

TM 1.5: Literaturrecherche

Phase/Zeit (180 Minuten)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
			Hinweis: Äußern Sie dazu gerne Ihre Wünsche im Forum zur Betreuung in der Online-Phase. Online-Arbeitsaufgabe 3 (Bewertung einer Gesundheitsinformation): 1. Bitte bewerten Sie die Information zum Thema Sturzprophylaxe kritisch mittels der Checkliste zur Bewertung von Gesundheitsinformation. 2. Welche Aspekte sind bereits gut erfüllt und welche nicht? 3. Bitte laden Sie die Checkliste zur Bewertung anschließend bei ILIAS hoch.	

Modul 2: Erstellung von evidenzbasierten Gesundheitsinformationen



Modul 2

1

www.leitlinie-gesundheitsinformation.de

Startseite

Herzlich willkommen auf der Homepage der Leitlinie evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

Die „Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation“ ist auch international ein Novum. An der Entwicklung der Leitlinie haben während der letzten 5 Jahre Vertreterinnen und Vertreter aus 22 Institutionen und Verbänden sowie drei Patientenvertreterinnen und -vertreter mitgearbeitet. Die Finanzierung der Sachmittel erfolgte durch die Techniker Krankenkasse.

- Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation
- Leitlinienreport
- 21 Leitlinienfragen und Empfehlungen

Die Leitlinie und der Methodenreport können als Gesamtdokument heruntergeladen werden. Auf den Seiten der Leitlinie können an den jeweiligen Stellen alle Kapitel auch separat heruntergeladen werden.

Modul 2

2

Leitlinie



Inhalt der Leitlinie

- Einleitung
- Das Leitlinienprojekt
- Der Erstellungsprozess
- Zielgruppenorientierung
- Inhaltliche Anforderungen
- Darstellung von Häufigkeiten
- Einsatz von Grafiken
- Einsatz von Bildern und Zeichnungen
- Einsatz von Narrativen
- Einsatz von Instrumenten zur Klärung der Präferenzen
- Formate
- Einbeziehung der Zielgruppe in den Erstellungsprozess

Modul 2

3

Erstellungsprozess



- Dauer: 5 Jahre
- Vertreterinnen und Vertreter aus 22 Institutionen und Verbänden
- Mitwirkung von 3 Patientenvertreterinnen und -vertretern
- Aufbereitung der Evidenz gemäß GRADE und Regularien für S3-Leitlinien
- Formaler Abstimmungsprozess (Konsensfindung) und öffentliche Konsultationsphase

Modul 2

6

Leitlinie



Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

- Erstellungsdatum: 20.02.2017
- Nach spätestens vier Jahren Aktualisierung
- „living guideline“

Empfehlungen



Inhalt der Leitlinie

- Einleitung
- Das Leitlinienprojekt
- Der Erstellungsprozess
- Zielgruppenorientierung
- Inhaltliche Anforderungen
- Darstellung von Häufigkeiten
- Einsatz von Grafiken
- Einsatz von Bildern und Zeichnungen
- Einsatz von Narrativen
- Einsatz von Instrumenten zur Klärung der Präferenzen
- Formate
- Einbeziehung der Zielgruppe in den Erstellungsprozess

Wie sollen die Inhalte kommuniziert werden?

Empfehlungsstärken

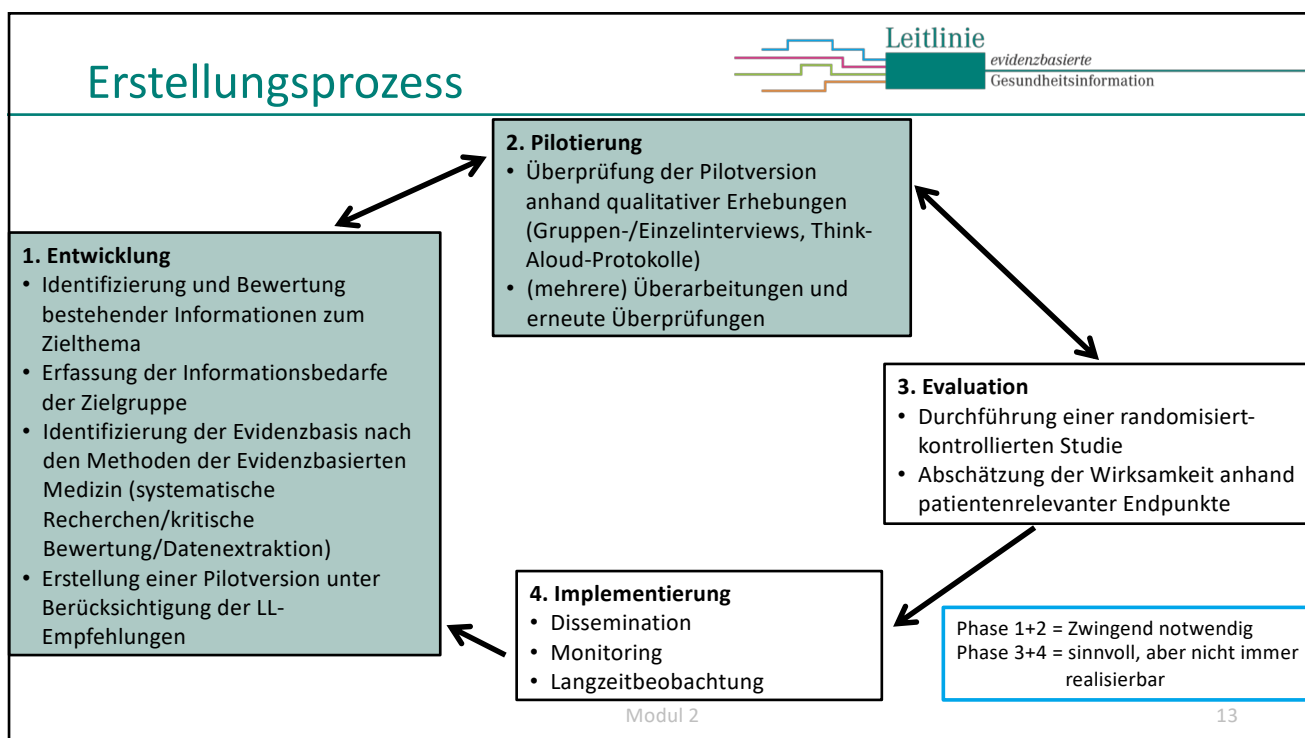
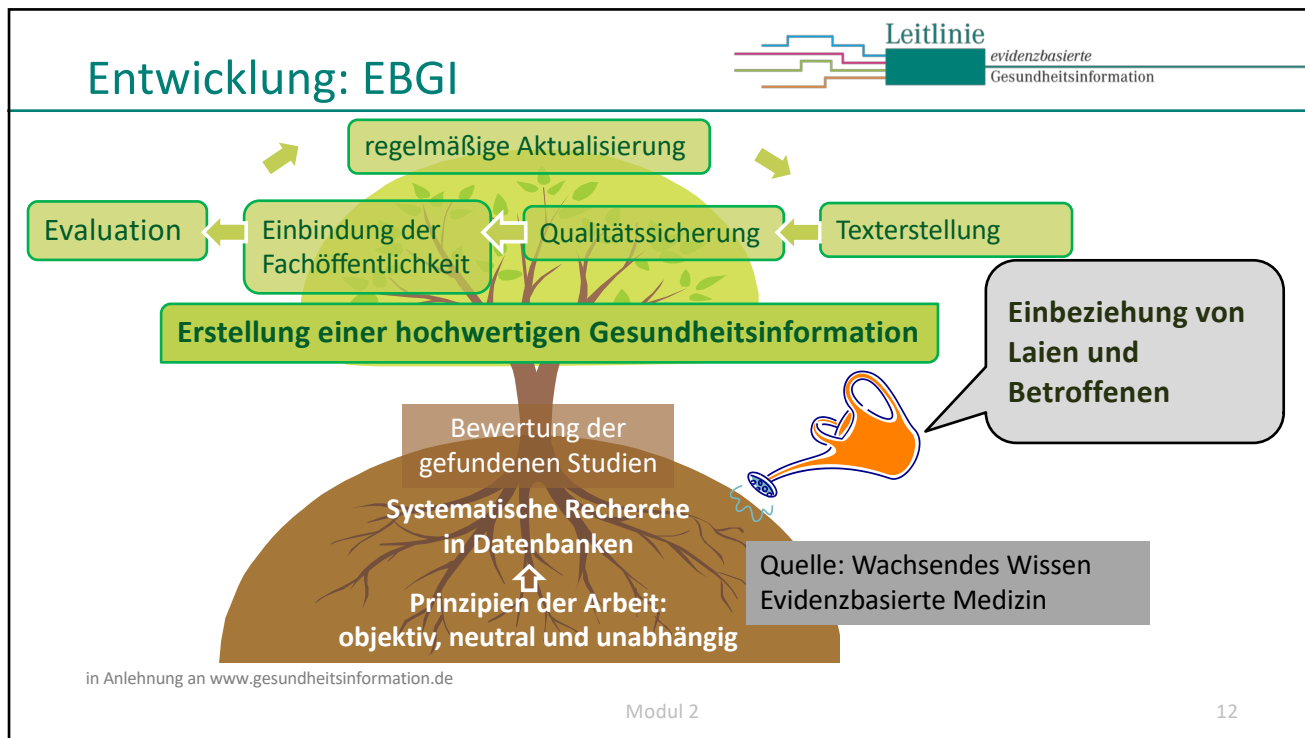
Starke Empfehlung für eine Maßnahme	↑↑	... <i>soll</i> eingesetzt werden
Abgeschwächte Empfehlung für eine Maßnahme	↑	... <i>sollte</i> eingesetzt werden
Offene Empfehlung	↔	... <i>kann</i> eingesetzt werden
Abgeschwächte Empfehlung gegen eine Maßnahme	↓	... <i>sollte nicht</i> eingesetzt werden
Starke Empfehlung gegen eine Maßnahme	↓↓	... <i>soll nicht</i> eingesetzt werden

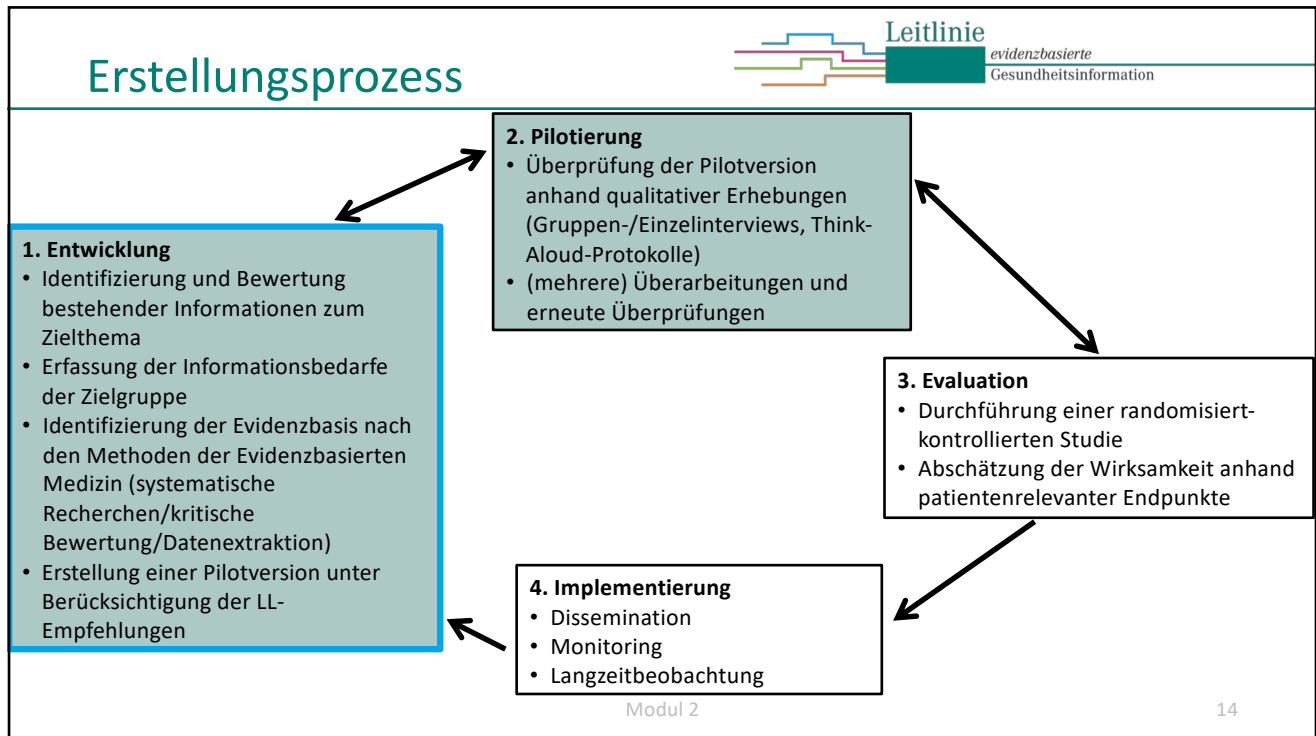
Online-Aufgabe

Bewertung einer Gesundheitsinformation

- Inwieweit ermöglicht die Information informierte Entscheidungen?
- Was ist aus Ihrer Sicht anders im Vergleich zu Ihren bisherigen erstellten Informationen?







Methodenpapier

Gute Praxis Gesundheitsinformation

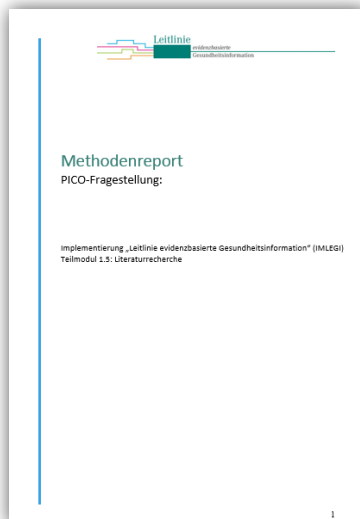
- Beschreibt 16 Kriterien, die in Methodenpapieren adressiert werden sollen
- Transparente Beschreibung der zugrunde liegenden Methoden und Prozesse
- Frei zugängliche Veröffentlichung der Methodenpapiere

Arbeitsgruppe GPGI (2016)

Modul 2 15

Methodenreport

■ Dokumentation



Modul 2

16

Erstellungsprozess

1. Entwicklung

- Identifizierung und Bewertung bestehender Informationen zum Zielthema
- Erfassung der Informationsbedarfe der Zielgruppe
- Identifizierung der Evidenzbasis nach den Methoden der Evidenzbasierten Medizin (systematische Recherchen/kritische Bewertung/Datenextraktion)
- Erstellung einer Pilotversion unter Berücksichtigung der LL-Empfehlungen

2. Pilotierung

- Überprüfung der Pilotversion anhand qualitativer Erhebungen (Gruppen-/Einzelinterviews, Think-Aloud-Protokolle)
- (mehrere) Überarbeitungen und erneute Überprüfungen

3. Evaluation

- Durchführung einer randomisiert-kontrollierten Studie
- Abschätzung der Wirksamkeit anhand patientenrelevanter Endpunkte

4. Implementierung

- Dissemination
- Monitoring
- Langzeitbeobachtung

Modul 2

17

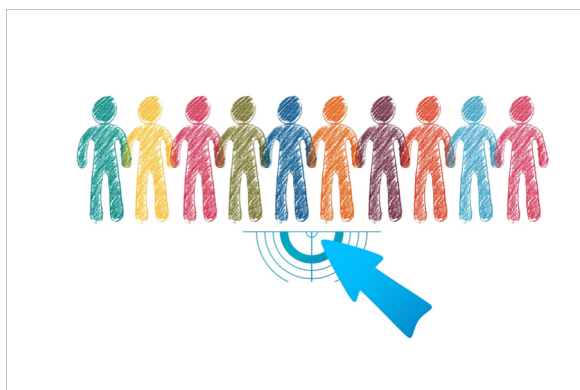
Recherche: vorhandene GI

- ILIAS

Block 1: Begriffe zum Problem (Krankheitsbild)	Block 2: Begriffe zu Gesundheitsinformationen
"smoking cessation" OR...	"health information" OR "patient information" OR brochure OR pamphlet OR...

Frage

- An welchen Stellen würden Sie die Zielgruppe einbeziehen?



Empfehlungen

Inhalt der Leitlinie

- Einleitung
- Das Leitlinienprojekt
- Der Erstellungsprozess
- Zielgruppenorientierung
- Inhaltliche Anforderungen
- Darstellung von Häufigkeiten
- Einsatz von Grafiken
- Einsatz von Bildern und Zeichnungen
- Einsatz von Narrativen
- Einsatz von Instrumenten zur Klärung der Präferenzen
- Formate
- Einbeziehung der Zielgruppe in den Erstellungsprozess

Modul 2

20

Einbeziehung der Zielgruppe



Empfehlung:

„Die Zielgruppen sollten in den Erstellungsprozess von Gesundheitsinformationen einbezogen werden.“

Zustimmung: 9, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1

Qualität der Evidenz: niedrige Qualität

Kommentar der LEG zur Empfehlung:

Die Empfehlung bezieht sich auf den Vergleich der Erstellung von Gesundheitsinformationen mit und ohne Einbeziehung der Zielgruppen in den Erstellungsprozess.

Die Studienlage zeigt für den kognitiven Endpunkt Wissen in einer Studie einen positiven Effekt zugunsten der Einbeziehung. Dies zeigt sich auch für Verständlichkeit / Lesbarkeit (in einer von zwei Studien), Akzeptanz / Attraktivität (in zwei von zwei Studien) sowie für die Relevanz der Informationen (in zwei von zwei Studien). Insgesamt ist die Auswirkung der Einbeziehung der Zielgruppe in die Erstellung von Gesundheitsinformationen jedoch kaum untersucht.

Modul 2

21

Recherche: Patientenpräferenzen



- ILIAS

Block 1: Begriffe zum Problem (Krankheitsbild)	Block 2: Patientenbezogene Begriffe	Block 3: Begriffe zu Forschungsdesigns
"smoking cessation" OR...	"patient preferences" OR "information needs" OR...	survey OR interview OR "focus group"

Modul 2

22

Patientenpräferenzen



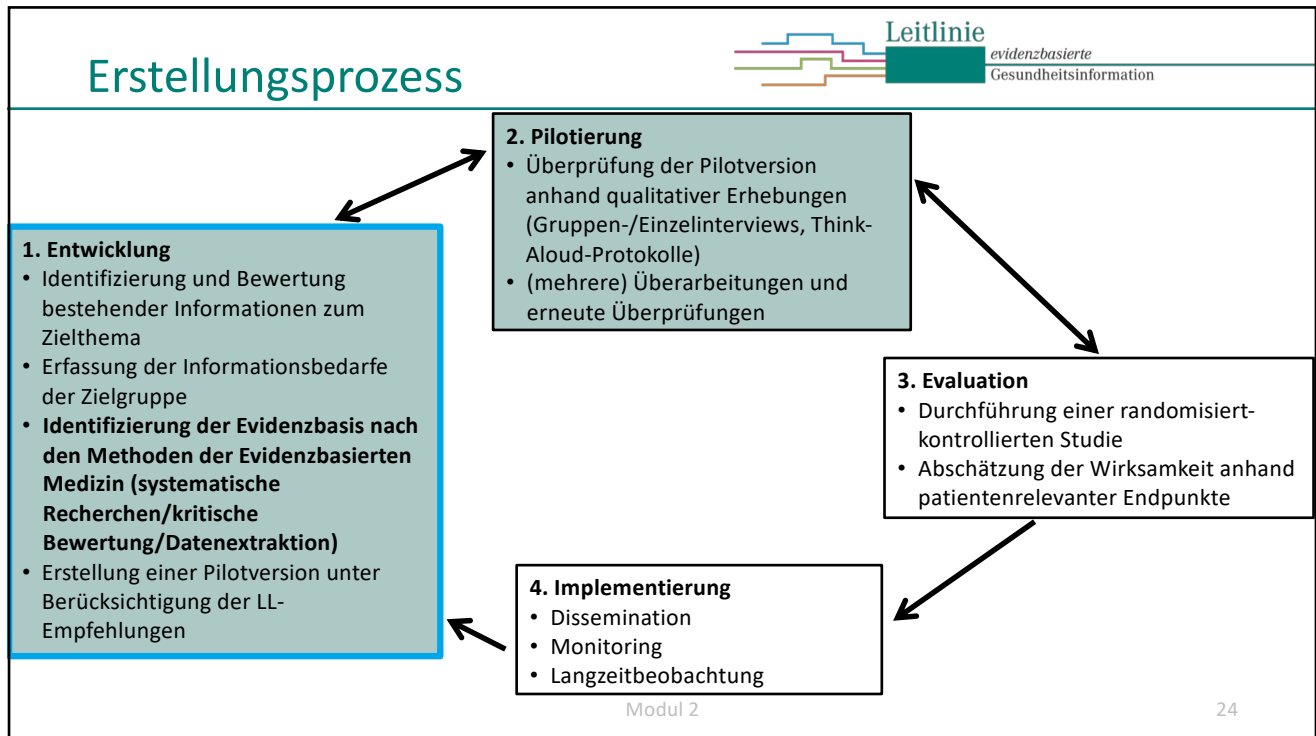
- Ist die Übertragbarkeit der Daten gewährleistet?

Vorgehen, wenn keine ausreichenden Daten aus Studien vorhanden sind:

- Explorative Forschung
 - Z.B. Fokusgruppeninterviews oder Einzelinterviews

Modul 2

23



Online-Aufgabe

Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

Methodenreport
PICO-Fragestellung:

Implementierung „Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation“ (mL202)
Teilmodul 2.5: Literaturrecherche

1

Modul 2 25

- Systematische Literaturrecherche zur Nikotinersatztherapie
- Welche Barrieren und Herausforderungen traten im Prozess des Screenings auf?

Recherche: Evidenz

Recherchestrategie Nikotinersatztherapie: PubMed

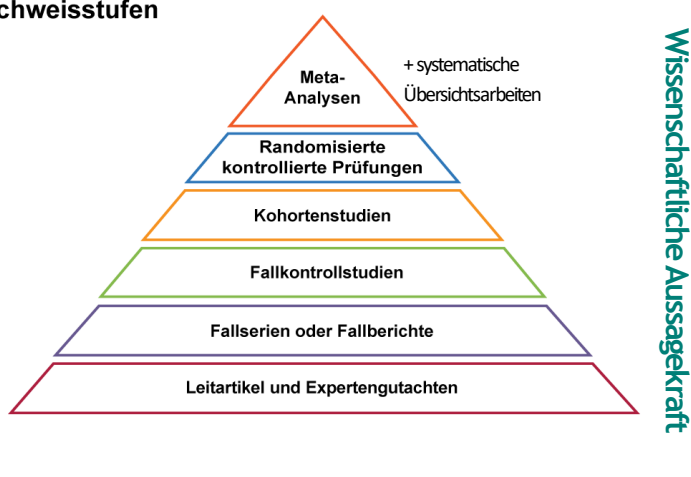
Population/Problem	Intervention	Control	Outcome
"Cigarette Smoking"[Mesh] OR "Tobacco"[Mesh] OR "Tobacco Use"[Mesh] OR "Tobacco Smoking"[Mesh] OR "Smokers"[Mesh] OR smoking OR smokers OR "tobacco use" OR "tobacco smoking"	"Nicotine Chewing Gum"[Mesh] OR "Tobacco Use Cessation Products"[Mesh] OR nicotine gum OR chew* nicotine OR nasal buccal OR nicotine polacrilex OR nicotine patch OR transdermal patch OR transdermal nicotine OR nicotine spray OR nasal spray OR nicotine replacement OR tobacco replacement		"Tobacco Use Cessation"[Mesh] OR "Smoking Cessation"[Mesh] OR smokeless OR "tobacco use cessation" OR "smoking cessation"

Modul 2

26

Aussagekraft

Nachweisstufen



www.eupati.eu

Modul 2

27

Critical Appraisal

"Is the research you are reading good, bad or indifferent? We need critical appraisal skills more than ever, to make that judgement. This is why you need the Critical Appraisal Skills Programme to help you make sense of the evidence."

Professor Sir Muir Gray

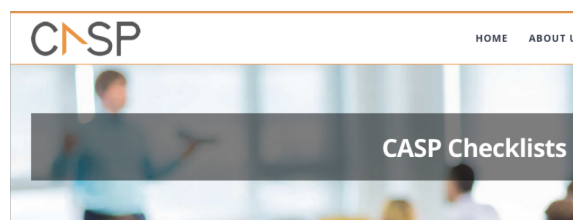
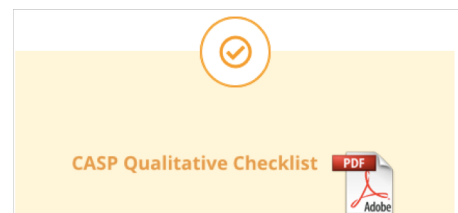
<https://casp-uk.net>

Modul 2

28

Critical Appraisal: CASP

- Critical Appraisals Skills Programme (CASP)
- Oxford Centre for Triple Value Healthcare
- <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>



<https://casp-uk.net>

Modul 2

29

Critical Appraisal: AMSTAR II

- https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php

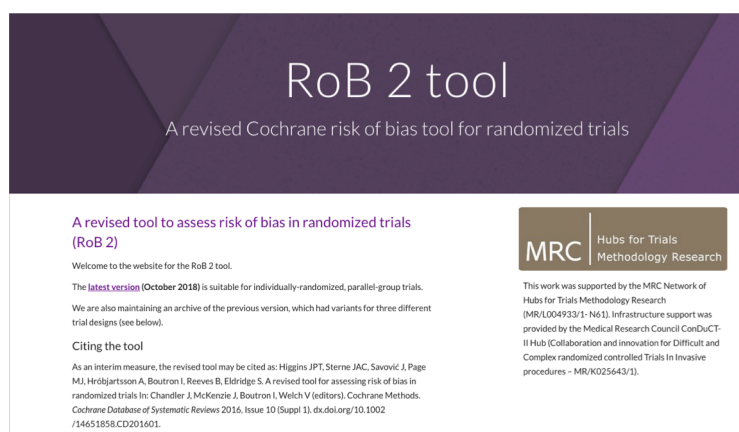


Modul 2

30

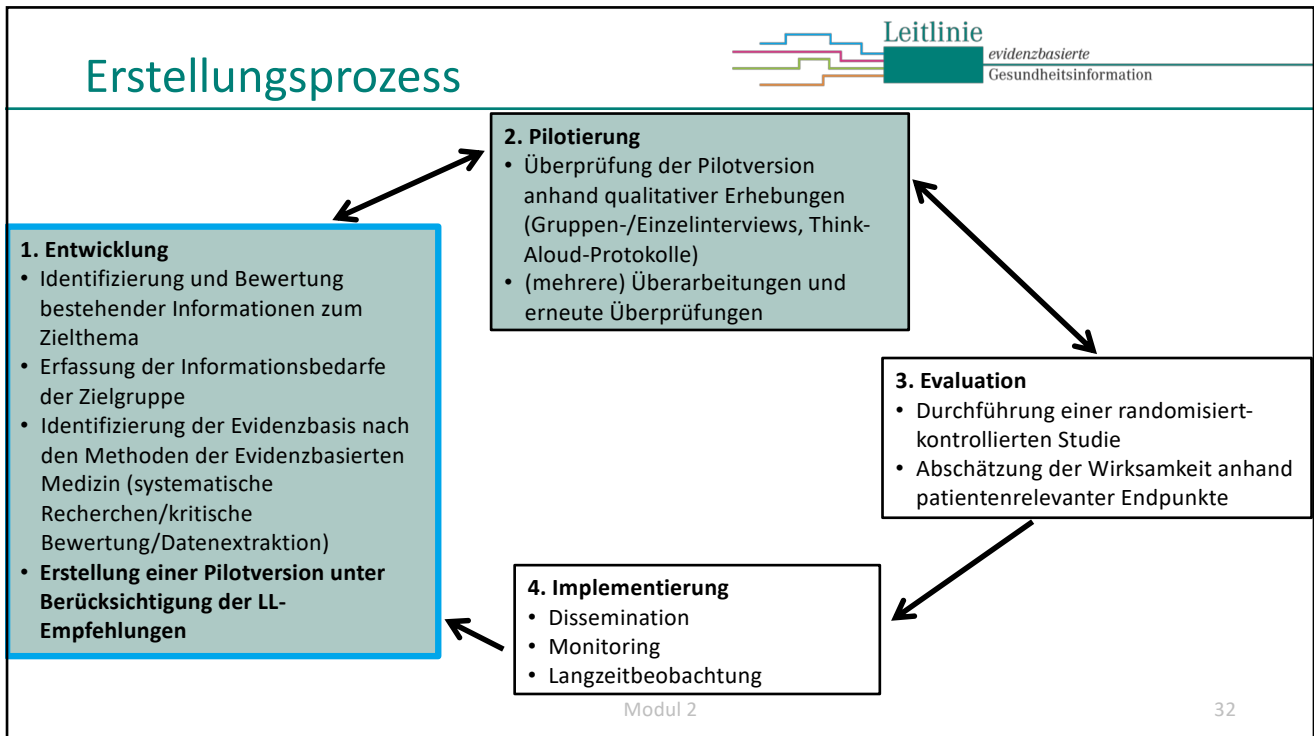
Critical Appraisal: RCTs

- <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool>



Modul 2

31



Texterstellung

Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

Zu berücksichtigende Faktoren:

- Inhaltliche Anforderungen (Online-Präsentation)
- Art und Weise der Präsentation und Darstellung der Inhalte

Modul 2 33

Nutzen und Schaden

- Nutzen: kausal begründete positive Effekte...
- Schaden: kausal begründete negative Effekte...
 - ...einer medizinischen Intervention auf patientenrelevante Endpunkte
 - z.B. gesundheitsbezogene Lebensqualität, Komplikationen und Mortalität

IQWiG (2017)

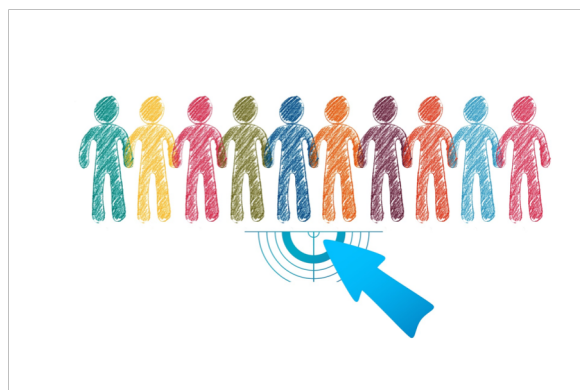
Modul 2

34

Arbeitsaufgabe

Erstellung einer zielgruppenspezifischen, evidenzbasierten Gesundheitsinformation

Zeit: 60 Minuten



Modul 2

35

Absolute Risikomaße

2. Absolute Risikomaße



Empfehlung

„Nutzen und Schaden sollen durch absolute Risikomaße dargestellt werden.“

Zustimmung: 15, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0

Qualität der Evidenz: mittlere Qualität

Kommentar der LEG zur Empfehlung:

Die Empfehlung bezieht sich auf den Vergleich der Darstellung als ARR mit der alleinigen Darstellung der RRR in Gesundheitsinformationen.

Für den kognitiven Endpunkt Verstehen / Risikowahrnehmung zeigten zwei von drei Studien, dass die ARR bei fehlenden Angaben des Basisrisikos präzisere Schätzungen ermöglicht und auch meistens der RRR überlegen ist, wenn die Basisrisiken genannt werden. RRR führt dagegen zu Überschätzungen des Nutzens einer Therapie. Zu den kognitiven Endpunkten Wissen und Verständlichkeit zeigten zwei Studien keine Effekte.

Die Effekte auf affektive Endpunkte (zwei Studien) sind uneinheitlich.

Modul 2

36

Nutzen: Absolute Risiken

„Wie gut hilft eine Nikotinersatztherapie?“

- Die Wirksamkeit von Nikotinersatztherapien wurde in vielen wissenschaftlichen Studien untersucht (...).
- Ohne Nikotinersatztherapie schafften es **10 von 100 Personen**, mit dem Rauchen aufhören.
- Mit Nikotinersatztherapie gelang es **16 von 100 Personen**, mit dem Rauchen aufzuhören.
- Eine Nikotinersatztherapie verhalf also zusätzlich 6 von 100 Personen zum erfolgreichen Rauchstopp.“

www.gesundheitsinformation.de, Stead et al. (2012)

Woher stammen
die Zahlen?

Modul 2

37

Berechnung: Absolute Risiken

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON [Explanation]

Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation

Patient or population: people who smoke cigarettes

Settings: clinical and non-clinical, including over the counter

Intervention: nicotine replacement therapy of any form

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)	
	Assumed risk	Corresponding risk
	Control	Nicotine replacement therapy of any form
Smoking cessation at 6+ months follow-up Follow-up: 6 to 24 months	Study population 105 per 1000	162 per 1000 (156 to 168)

Hartmann-Boyce et al. (2018)

- Ohne Nikotinersatztherapie schafften es **10 von 100 Personen (100 von 1000)**, mit dem Rauchen aufhören.
- Mit Nikotinersatztherapie gelang es **16 von 100 Personen (160 von 1000)**, mit dem Rauchen aufzuhören.

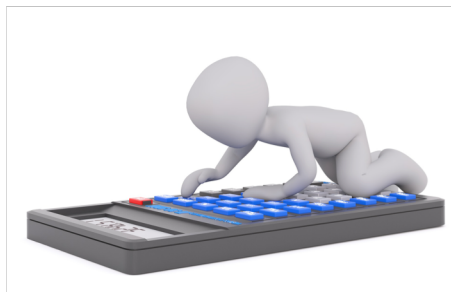
Ich die Zahlen!

Modul 2

38

Berechnung: Absolute Risiken

- Bitte berechnen Sie die absoluten Risiken mittels der Analyse 1.1 des Cochrane Reviews zur Nikotinersatztherapie von Hartmann-Boyce et al. (2018).



Modul 2

39

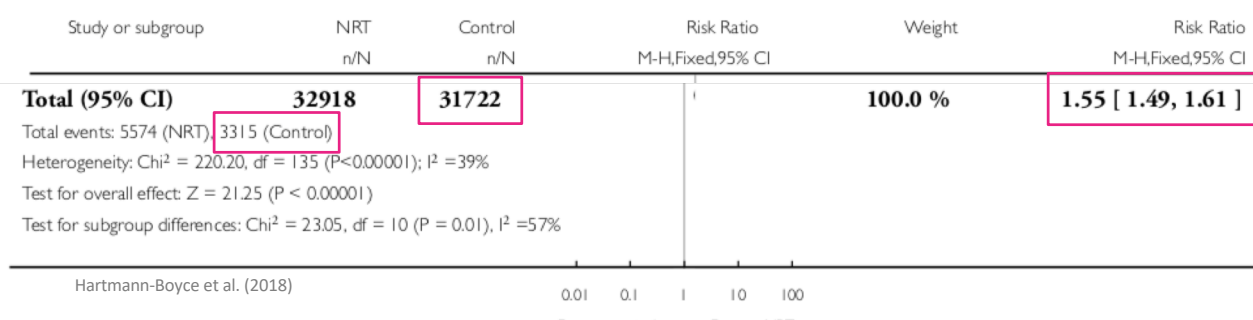
Berechnung: Absolute Risiken

Analysis 1.1. Comparison 1 Any type of NRT versus placebo/no NRT control, Outcome 1 Smoking cessation at 6+ months follow up.

Review: Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation

Comparison: 1 Any type of NRT versus placebo/no NRT control

Outcome: 1 Smoking cessation at 6+ months follow up



Berechnung ARR/ARI

Effekt der Nikotinersatztherapie:

- RR = 1,55
- Risiko der Kontrollgruppe:
 $3.315/31.722 = 0,105$ (105 von je 1.000)
- Risiko der Interventionsgruppe:
 $0,105 \times \text{RR (1,55)} = 0,162$ (162 von je 1.000)

→ um Gewichtung zu berücksichtigen

Frage: Berechnung

- Welche Zahlen würden Sie heranziehen, wenn Sie nur die Effekte zum Nikotinpflaster berichten wollen?

Subtotal (95% CI)	13773	11981	*	35.4 %	1.64 [1.53, 1.75]
Total events: 2160 (NRT), 1131 (Control)					
Heterogeneity: $\chi^2 = 65.44$, $df = 50$ ($P = 0.07$); $I^2 = 24\%$					
Test for overall effect: $Z = 14.23$ ($P < 0.00001$)					

Hartmann-Boyce et al. (2018)

Piktogramme



www.gesundheitsinformation.de

Schaden: Absolute Risiken

„Welche Nebenwirkungen können auftreten?“

Mögliche Nebenwirkungen von Kaugummi, Lutschtabletten, Inhalern und Sprays sind Reizungen der Mundschleimhaut und Magenverstimmungen. In Studien kam es bei **11 von 100 Personen zu einer wunden Stelle in Mund oder Rachen, 4 von 100 Personen schlugen die Mittel auf den Magen**, zudem lösten sie **manchmal Schluckauf** aus.“

www.gesundheitsinformation.de

Woher stammen
die Zahlen?

Modul 2

45

Schaden

Adverse events

We have made no systematic attempt in this review to synthesize quantitatively the incidence of the various adverse events reported with the different NRT preparations. This was because of the extensive variation in reporting of the nature, timing and duration of symptoms. In the included studies, attrition rates in NRT groups

Appendix 3. Main adverse events by study

Adverse Event	RCTs P = patch, G = gum, S = spray, I = inhalator, L = lozenge, T = tablet. EX = excluded study	Active n events	Active total	Control n events	Control total	Notes

Hartmann-Boyce et al. (2018)

Modul 2

46

Schaden

- „Adverse events from using NRT were related to the type of product, and include **skin irritation** from patches and **irritation to the inside of the mouth** from gum and tablets.“

Appendix 3. Main adverse events by study

Adverse Event	RCTs <i>P = patch, G = gum, S = spray, I = inhalator, L = lozenge, T = tablet, EX = excluded study</i>	Active n events	Active total	Control n events	Control total	Notes
Headache	Anthenelli 2016 (P)	233	2022	199	2014	Totals are numbers assessed for adverse events

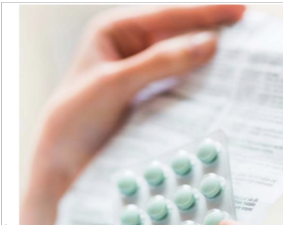
Hartmann-Boyce et al. (2018)

Nebenwirkungen

PACKUNGSBEILAGEN

Auch für Ärzte unverständlich

Nicht nur Patienten haben Probleme damit, Packungsbeilagen zu verstehen. Viele Ärzte glauben fälschlicherweise, dass alle aufgelisteten Nebenwirkungen in einem direkten kausalen Zusammenhang zur Medikamentengabe stehen.



Mühlbauer & Mühlhauser (2016)

Nebenwirkungen

AUSSCHNITT AUS DEM BEIPACKZETTEL EINES STATINS

Gebrauchsinformation: Information für den Anwender
CRESTOR® 5 mg/-10 mg/-20 mg Filmtabletten

**Mögliche Nebenwirkungen, die häufig auftreten
(diese können bei weniger als 1 von 10, aber mehr als
1 von 100 Patienten auftreten):**

- Kopfschmerzen
- Bauchschmerzen
- Verstopfung
- Übelkeit
- Muskelschmerzen
- Kraftlosigkeit
- Schwindel

HÄUFIGKEIT VON MUSKELSCHMERZEN, DIE IN KLINISCHEN STUDIEN MIT STATINEN BERICHTET WURDEN

	Einnahme von Statinen	Einnahme von Placebo	p-Wert
Cochrane 2013 N=37938, Primärprävention	9,5%	9,2%	0,40
Finegold 2014 N=46262, Primärprävention	7,9%	7,6%	0,407
Finegold 2014 N=37618, Sekundärprävention	4,8%	4,6%	0,558

Mühlbauer & Mühlhauser (2016)

Modul 2

49

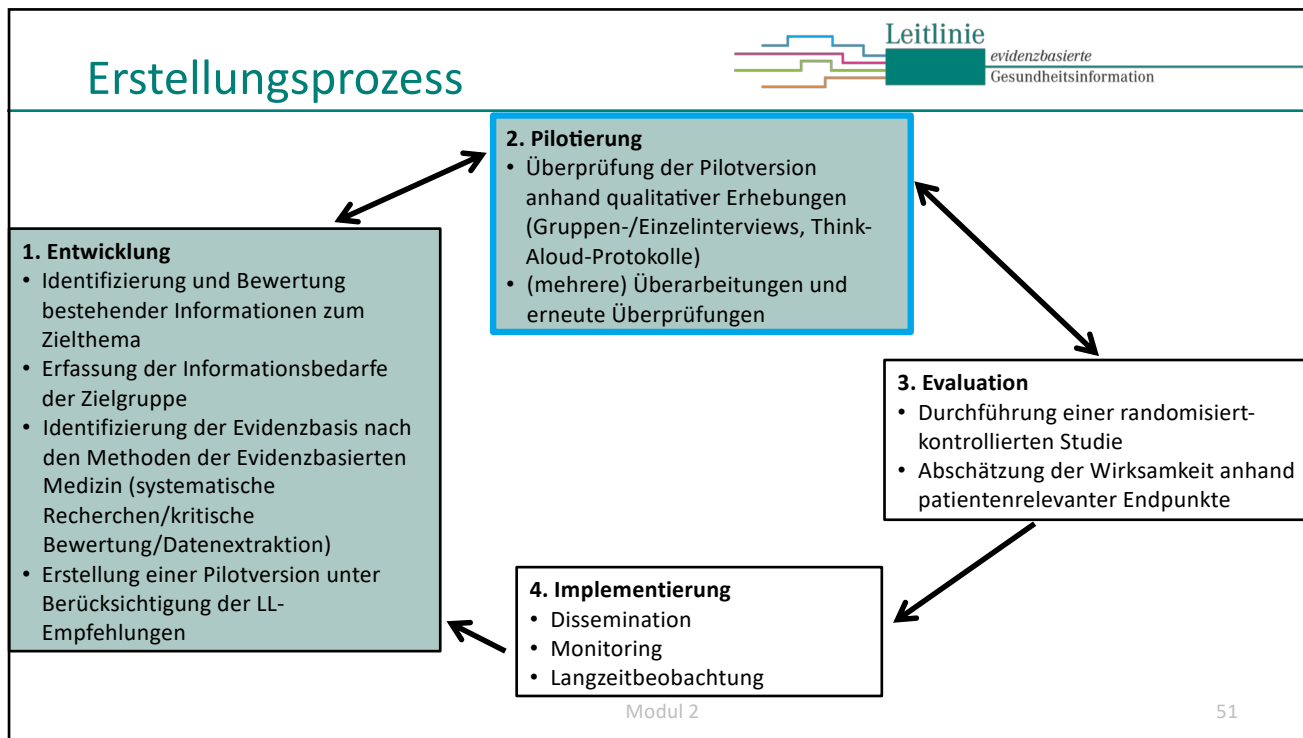
Statistische Signifikanz

- Umgang mit nicht signifikantem Unterschied zwischen den Gruppen
 - Nenner reduzieren, sodass die Rundung zur gleichen Zahl führt
(z.B. 41 vs. 38 in 100 ➡ 4 vs. 4 in 10)
 - Spanne oder gleiche Zahl angeben
(z.B. „etwa 40 in beiden Gruppen“ oder „38-41“)
 - Angabe „kein Unterschied“, ggf. mit Zahlen

McDowell et al. (2016)

Modul 2

50



Fachliche Prüfung

Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

▪ Durch Expertinnen und Experten

Wissenschaftliche Beratung

Wir danken unseren Kooperationspartnerinnen und Kolleginnen für die wertvolle Unterstützung bei der Entwicklung dieser Entscheidungshilfe:

Gudrun Kemper, Arbeitskreis Frauengesundheit in Medizin, Psychotherapie und Gesellschaft e. V. [AKF e.V.]

Diese Entscheidungshilfe wurde im Rahmen des Forschungsprojekts SPUPEO entwickelt und mit Frauen auf Verständlichkeit und Vollständigkeit getestet.

Fachliche Beratung: Prof. Dr. med. A. Altiner, Direktor des Instituts für Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Rostock.

Der AOK-Bundesverband entwickelt die Faktenboxen gemeinsam mit Prof. Dr. Gerd Gigerenzer. Er ist Direktor des Harding-Zentrums für Risikokompetenz am Max-Planck-Institut für Bildungsforschung in Berlin.

Berger-Höger et al. (2014), www.aok.de

Modul 2 52

Arbeitsaufgabe

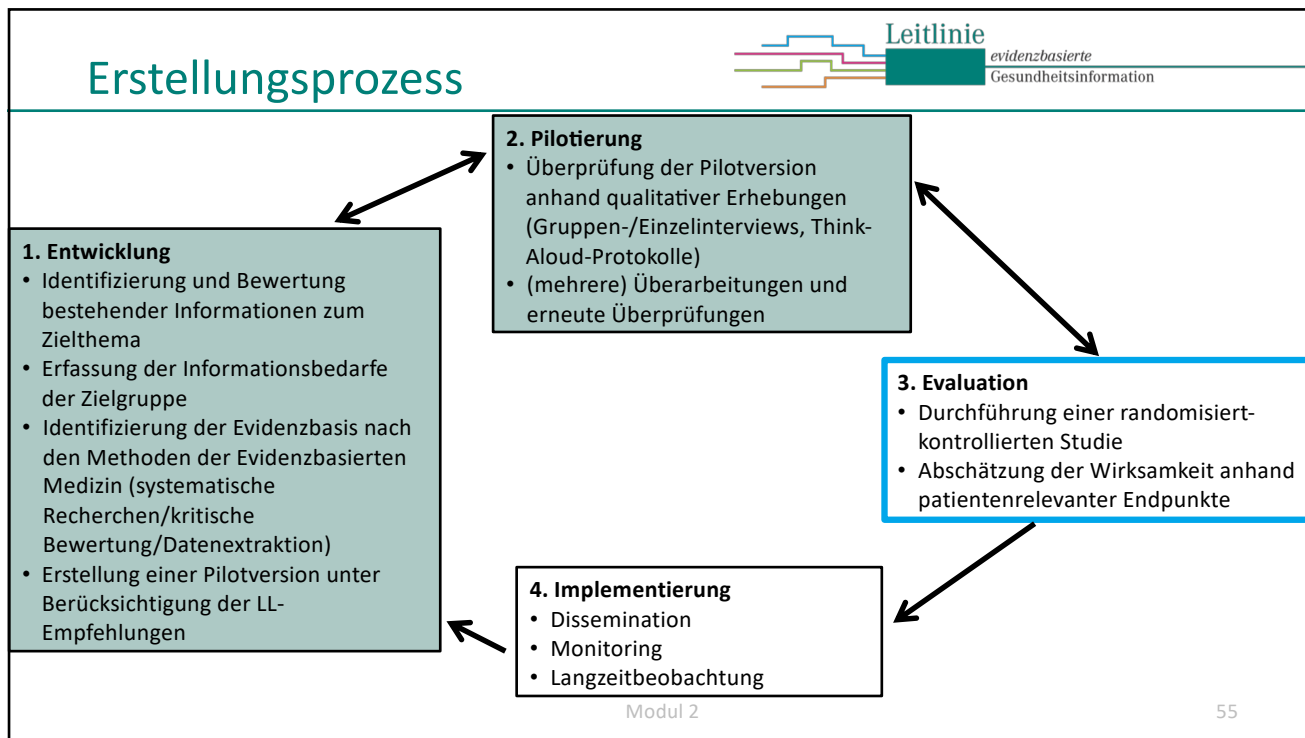
Nutzertesting

- Arbeitsauftrag Teil I: 25 Minuten
- Arbeitsauftrag Teil II: 15 Minuten



Evaluation

- Stellen Sie sich vor, Sie möchten eine Studie durchführen, die die Wirksamkeit Ihrer Gesundheitsinformation zur Raucherentwöhnung untersucht.
- Wie würden Sie die Studie aufbauen und durchführen?
 - Wer dürfte an Ihrer Studie teilnehmen?
 - Welche Maßnahmen würden Sie mit den Teilnehmenden durchführen?
 - Woran würden Sie die Wirksamkeit der Gesundheitsinformation festmachen?
 - Wie würden Sie das Ergebnis beurteilen?



Evaluation

Leitlinie
evidenzbasierte
Gesundheitsinformation

- Randomisiert-kontrollierte Studie

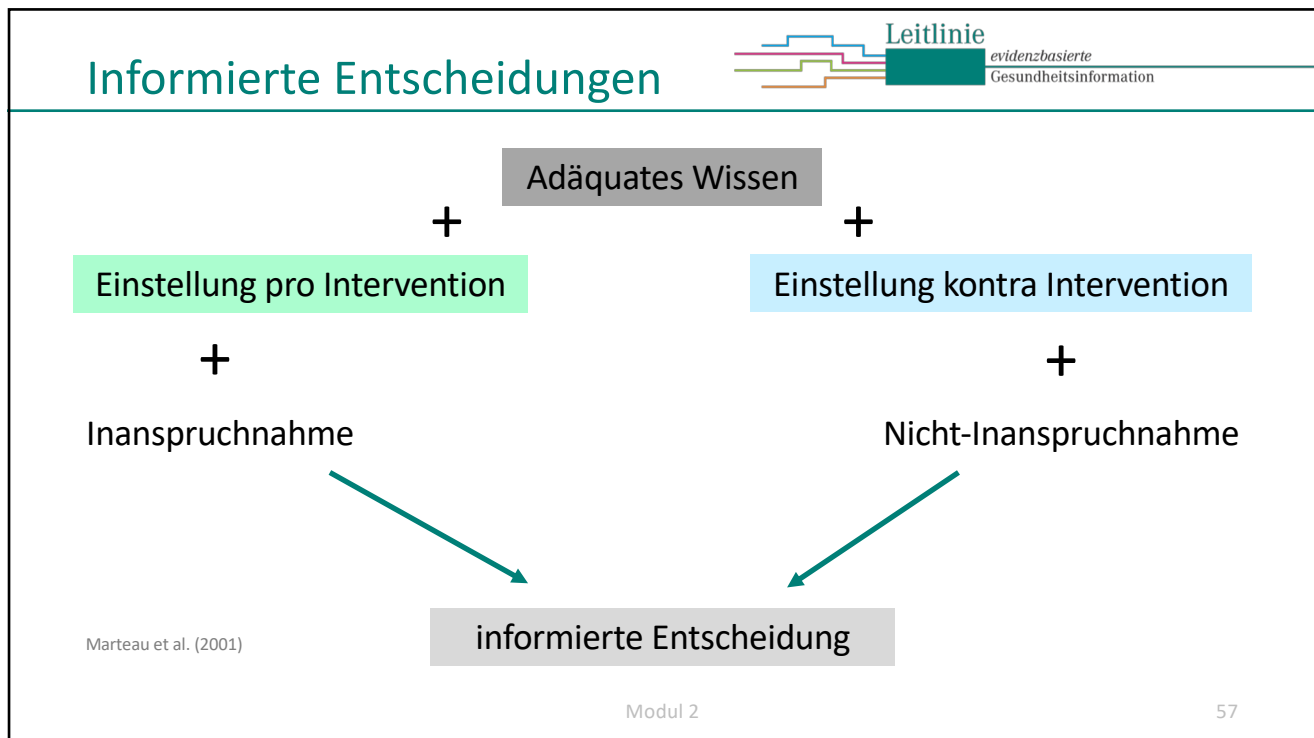
PATIENTENRECHTE

Informierte Entscheidung als

patientenrelevanter Endpunkt

Rummer & Scheibler (2016)

Modul 2 56



Evaluation

The screenshot shows the top of a BMJ Research article. The title is 'Effect of evidence based risk information on “informed choice” in colorectal cancer screening: randomised controlled trial'. The authors listed are Anke Steckelberg, senior researcher in health sciences and education; Christian Hülfenhaus, study assistant; Burkhard Haastert, statistician; and Ingrid Mühlhauser, professor of health sciences and education, medical doctor.

Steckelberg et al. (2011)

Modul 2 58

Evaluation

BMJ

RESEARCH

Effect of evidence based risk information on "informed choice" in colorectal cancer screening: randomised controlled trial

Anke Steckelberg, senior researcher in health sciences and education,¹ Christian Hüffenhaus, study assistant,¹ Burkhard Haastert, statistician,² Ingrid Mühlhauser, professor of health sciences and education, medical doctor¹

- **Primärer Endpunkt:** informierte Entscheidung

- **Interventionsgruppe:** evidenzbasierte Gesundheitsinformation zum Darmkrebs-Screening
- **Kontrollgruppe:** Patienteninformation Darmkrebs Früherkennung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Steckelberg et al. (2011)

Modul 2

59

Erstellungsprozess

1. Entwicklung

- Identifizierung und Bewertung bestehender Informationen zum Zielthema
- Erfassung der Informationsbedarfe der Zielgruppe
- Identifizierung der Evidenzbasis nach den Methoden der Evidenzbasierten Medizin (systematische Recherchen/kritische Bewertung/Datenextraktion)
- Erstellung einer Pilotversion unter Berücksichtigung der LL-Empfehlungen

2. Pilotierung

- Überprüfung der Pilotversion anhand qualitativer Erhebungen (Gruppen-/Einzelinterviews, Think-Aloud-Protokolle)
- (mehrere) Überarbeitungen und erneute Überprüfungen

3. Evaluation

- Durchführung einer randomisiert-kontrollierten Studie
- Abschätzung der Wirksamkeit anhand patientenrelevanter Endpunkte

4. Implementierung

- Dissemination
- Monitoring
- Langzeitbeobachtung

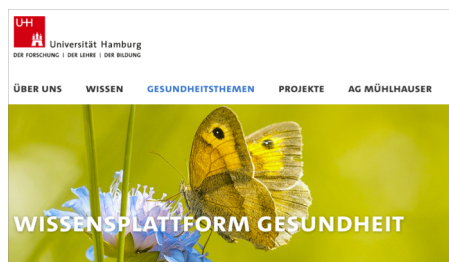
Modul 2

60

Implementierung

- Implementierungsstudie
- Überlegungen zu Disseminationsstrategien
 - Z.B. Einsatz mit und/oder ohne Beratung durch Gesundheitsprofessionen
 - Schulung von Gesundheitsprofessionen notwendig?
- Erhebung von Nutzungsdaten

Gute Gesundheitsinformationen



Ausblick

- Welche förderlichen und hinderlichen Faktoren sehen Sie für sich bei der Erstellung zukünftiger Gesundheitsinformationen?



Referenzen

- Arbeitsgruppe GPGI. Good practice guidelines for health information. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2016;110-111:85-92.
- Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5:Cd000146.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 5.0 Köln 2017 [Available from: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>].
- Lühnen J, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A. Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation 2016 [Available from: www.leitlinie-gesundheitsinformation.de/wp-content/uploads/2016/10/00_Leitlinie-evidenzbasierte-Gesundheitsinformation.pdf].
- Marteau TM, Dormandy E, Michie S. A measure of informed choice. Health Expect. 2001;4(2):99-108.
- McDowell M, Rebitschek FG, Gigerenzer G, Wegwarth O. A simple tool for communicating the benefits and harms of health interventions: a guide for creating a fact box. MDM Policy & Practice. 2016;1(1):2381468316665365.
- Mühlbauer V, Mühlhauser I. Understanding adverse drug reactions in package leaflets – an exploratory survey among health care professionals. BMC Health Services Research. 2015;15(1):505.
- Rummer A, Scheibler FI. Patientenrechte: Informierte Entscheidung als patientenrelevanter Endpunkt. Dtsch Arztebl International. 2016;113(8):322-.
- Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:Cd000146.
- Steckelberg A, Hülfenhaus C, Haastert B, Mühlhauser I. Effect of evidence based risk information on “informed choice” in colorectal cancer screening: randomised controlled trial. BMJ. 2011;342:d3193.

Erstellung einer zielgruppenspezifischen, evidenzbasierten Gesundheitsinformation

Gruppe 1: Bluthochdruckbehandlung bei Diabetes mellitus Typ 2

Stellen Sie sich vor, Sie erhalten den Auftrag eine Gesundheitsinformation zu dem Thema Bluthochdruckbehandlung zur Vorbeugung von „Diabeteskomplikationen“ zu entwickeln.

Ihre Zielgruppe sind Patientinnen und Patienten zwischen 40 und 70 Jahren mit Typ 2 Diabetes, die bisher noch keinen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten. Der Auftrag wird Ihnen von Hausärzten erteilt, die Ihre Praxen in einem Stadtgebiet mit hohem Migrantenanteil haben. Ziel soll es sein, möglichst viele der Patientinnen und Patienten anzusprechen.

Ziel einer intensivierten Bluthochdruckbehandlung ist die Vorbeugung von Diabeteskomplikationen, dazu werden Tod durch Überzuckerung oder Unterzuckerung, Herzinfarkt, Angina pectoris, Herzversagen, Schlaganfall, Nierenversagen, Amputationen und Schädigungen an den Augen gezählt.

In der vorliegenden Studie (RCT, UKPDS 1998) wurden in der Interventionsgruppe (intensive Therapie, „Tight control“) β -Blocker und ACE-Hemmer in hohen Dosierungen verwendet, um einen Blutdruck $< 150/85$ mm Hg zu erreichen. In der Kontrollgruppe (übliche Versorgung, „Less tight“) wurde ein Zielwert von $< 180/105$ mm Hg formuliert. Nach 9 Jahren Follow-up lag der mittlere Blutdruck in der Interventionsgruppe bei 114/82 mm Hg und in der Kontrollgruppe bei 154/87 mm Hg.

Studienergebnisse:

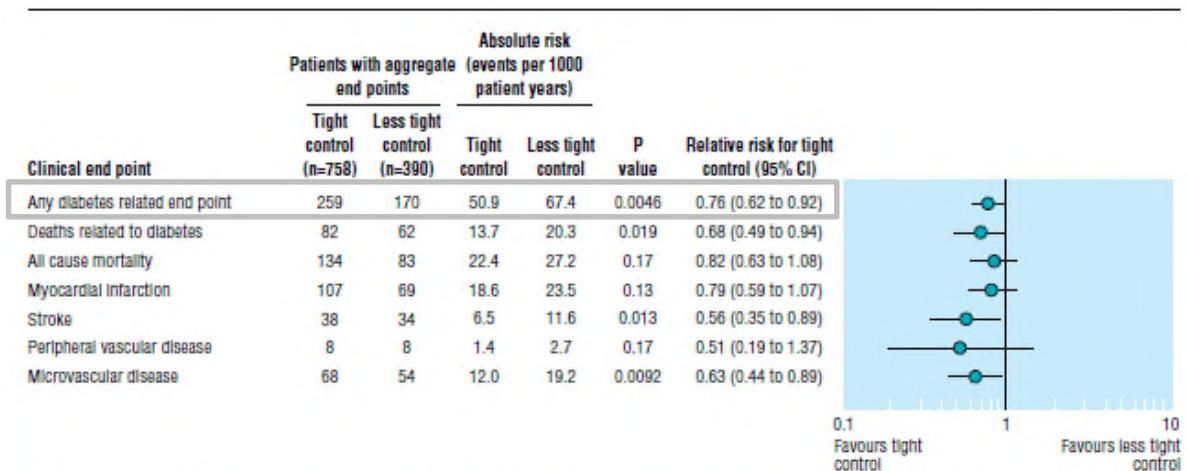


Fig 4 Numbers of patients who attained one or more clinical end points in aggregates representing specific types of clinical complications, with relative risks comparing tight control of blood pressure with less tight control

Quelle: UK Prospective Diabetes (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317:703-13.

Arbeitsauftrag:

1. Formulieren Sie bitte die Zielsetzung Ihrer Information. Wen möchten Sie mit der Information ansprechen?
 - Hinweis: Sie können die Vorgaben dazu gerne erweitern oder spezifizieren.
2. Erstellen Sie eine Gliederung / ein Inhaltsverzeichnis für die Gesundheitsinformation.
3. Welche zielgruppenspezifischen Aspekte würden Sie berücksichtigen? Wie würden Sie die Information gestalten, um diesen Aspekten gerecht zu werden?
4. Formulieren Sie die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Diabeteskomplikationen“ (Werte „Any diabetes related end point“ in Fig. 4) laienverständlich.
 - Ergänzen Sie Ihre Darstellung durch eine entsprechende Grafik.
 - Bitte beachten Sie: „Anzahl Ereignisse / 1000 Patientenjahre“ können als „Anzahl Ereignisse / 100 Personen in 10 Jahren“ dargestellt werden.
5. Bitte sichern Sie Ihre Ergebnisse schriftlich (Flipchart, Metaplankarten, PPT ...), sodass Sie sie der Gruppe vorstellen können.

Sie haben für diese Aufgabe **60 Minuten** Zeit.

Viel Erfolg!

Erstellung einer zielgruppenspezifischen, evidenzbasierten Gesundheitsinformation

Gruppe 2: Adenotonsillektomie bei Kindern

Stellen Sie sich vor, Sie erhalten den Auftrag eine Gesundheitsinformation zu dem Thema Adenotonsillektomie bei Kindern mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) zu erstellen.

Disease-specific health-related QoL was assessed by caregivers by using the 18-item Obstructive Sleep Apnea (OSA-18) tool. This instrument focuses on perceived impact of OSAS on 5 domains: sleep disturbance, physical suffering, emotional distress, daytime problems, and caregiver concerns.²³ Items are scored on a 7-point scale and totaled, providing a severity score of 18 to 126, with lower scores representing higher QoL. Mean scores for healthy children with no OSAS symptoms are in the range of 31.2 ± 10.4 .²⁴ Scores >60 suggest a moderate impact.

Ihre Zielgruppe sind die betroffenen Kinder und ihre Eltern, die vor der Entscheidung Abwarten vs. Adenotonsillektomie stehen. Ziel der Operation ist eine Reduktion der OSAS-Symptome und damit eine Verbesserung der Lebensqualität der Kinder.

In der vorliegenden Studie (RCT, Garetz et al. 2014) wird die Adenotonsillektomie (eAT) Interventionsgruppe, mit „watchful waiting with supportive care“ (WWSC) verglichen. Eingeschlossen wurden über 450 Kinder zwischen 5 und 9,9 Jahren. Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde mit dem Instrument OSA-18 erhoben (Siehe Ausschnitt Box 1).

Die Lebensqualität wurde zu Beginn der Studie und nach 7 Monaten erhoben.

Box 1: OSA-18

Studienergebnisse:

TABLE 3 Change Scores in QoL and Symptom Measures by Treatment Arm

Outcome	eAT		WWSC		Effect Size ^a	p ^b	p ^c
	Baseline	Change	Baseline	Change			
PedsQL (parent) total	77.9 ± 15.4	5.9 ± 13.6	76.7 ± 15.5	0.9 ± 13.3	0.37	<.01	<.01
PedsQL (parent) emotional function	78.2 ± 18.6	4.9 ± 16.7	73.3 ± 19.6	2.1 ± 18.1	0.16	.12	<.01
PedsQL (parent) physical function	80.3 ± 20.3	7.4 ± 19.9	83.1 ± 18.3	-0.7 ± 18.2	0.42	<.01	<.01
PedsQL (parent) school function	74.4 ± 19.6	7.4 ± 18.1	73.2 ± 20.1	0.2 ± 19.7	0.38	<.01	<.01
PedsQL (parent) social function	84.2 ± 19.0	3.2 ± 19.6	81.9 ± 19.3	2.9 ± 17.2	0.02	>.99	.56
PedsQL (child) total	68.3 ± 16.1	3.4 ± 17.3	67.6 ± 14.8	3.3 ± 16.9	0.01	.92	.43
PedsQL (child) emotional function	66.0 ± 23.2	3.9 ± 28.9	64.5 ± 23.5	2.2 ± 29.5	0.06	.55	.07
PedsQL (child) physical function	73.3 ± 18.2	3.0 ± 20.3	73.5 ± 17.0	2.0 ± 22.3	0.05	.63	.38
PedsQL (child) school function	63.1 ± 21.7	4.3 ± 23.9	65.4 ± 19.4	3.5 ± 22.5	0.03	.70	.89
PedsQL (child) social function	68.3 ± 24.8	2.8 ± 26.1	64.0 ± 24.2	7.0 ± 26.2	-0.16	.12	.63
OSA-18 total	53.1 ± 18.3	-21 ± 16.5	54.1 ± 18.8	-4.5 ± 19.3	-0.93	<.01	<.01
OSA-18 sleep disturbance	5.8 ± 1.4	-2.2 ± 1.3	5.8 ± 1.5	-0.5 ± 1.6	-1.14	<.01	<.01
OSA-18 emotional distress	2.4 ± 1.5	2.1 ± 1.5	2.6 ± 1.8	2.6 ± 1.6	-0.30	<.01	.01
OSA-18 physical suffering	2.7 ± 1.4	-0.9 ± 1.3	2.7 ± 1.3	-0.1 ± 1.5	-0.60	<.01	<.01
OSA-18 daytime problems	2.8 ± 1.4	-1.0 ± 1.3	2.9 ± 1.5	-0.1 ± 1.5	-0.68	<.01	<.01
OSA-18 caregiver concerns	2.8 ± 1.5	-1.2 ± 1.4	3.0 ± 1.5	-0.4 ± 1.6	-0.51	<.01	<.01
PSQ-SRBD total	0.5 ± 0.2	-0.3 ± 0.2	0.5 ± 0.2	-0.0 ± 0.2	-1.35	<.01	<.01
PSQ snoring subscale	0.8 ± 0.3	-0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.3	-0.1 ± 0.4	-1.55	<.01	<.01
PSQ sleepiness subscale	0.4 ± 0.3	-0.3 ± 0.4	0.5 ± 0.3	-0.0 ± 0.4	-0.65	<.01	<.01
PSQ behavior subscale	0.4 ± 0.3	-0.1 ± 0.3	0.5 ± 0.3	-0.0 ± 0.3	-0.34	<.01	<.01
SLSC total (mESS)	7.1 ± 4.7	-2.0 ± 4.2	7.5 ± 5.2	-0.3 ± 4.1	-0.42	<.01	<.01

^a Cohen's d.

^b Adjusting stratified variables only: site, race (African American versus non-African American), age (5–7 vs 8–10 years old), and overweight (≥ 85 th vs <85 th BMI percentile).

^c Adjusting for site, race (African American versus non-African American), age (continuous), obese, gender, maternal education (less than high school, high school or higher, or missing/not sure), income ($> \$30,000$, $\leq \$30,000$, or missing), baseline AHI quartile, and baseline outcome variable.

Quelle: Garetz SL, Mitchell RB, Parker PD, Moore RH, Rosen CL et al. Quality of life and obstructive sleep apnea symptoms after pediatric adenotonsillectomy. Pediatrics 2015; 135(2):e477-86.

Arbeitsauftrag:

1. Formulieren Sie bitte die Zielsetzung Ihrer Information. Wen möchten Sie mit der Information ansprechen?
 - Hinweis: Sie können die Vorgaben dazu gerne erweitern oder spezifizieren.
2. Erstellen Sie eine Gliederung / ein Inhaltsverzeichnis für die Gesundheitsinformation.
3. Welche zielgruppenspezifischen Aspekte würden Sie berücksichtigen? Wie würden Sie die Information gestalten, um diesen Aspekten gerecht zu werden?
4. Formulieren Sie die Ergebnisse zu dem Endpunkt „krankheitsspezifische Lebensqualität“ (Werte „OSA-18 total“ in Table 3) laienverständlich.
 - Ergänzen Sie Ihre Darstellung durch eine entsprechende Grafik.
5. Bitte sichern Sie Ihre Ergebnisse schriftlich (Flipchart, Metaplankarten, PPT ...), sodass Sie sie der Gruppe vorstellen können.

Sie haben für diese Aufgabe **60 Minuten** Zeit.

Viel Erfolg!

Erstellung einer zielgruppenspezifischen, evidenzbasierten Gesundheitsinformation

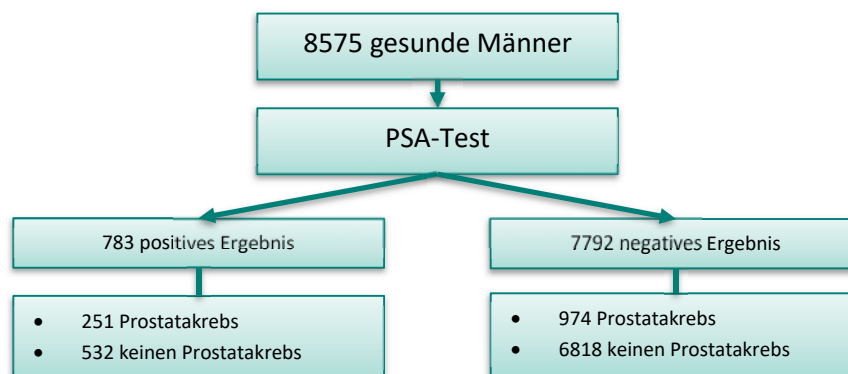
Gruppe 3: PSA-Screening

Stellen Sie sich vor, Sie erhalten den Auftrag eine Gesundheitsinformation zu dem Thema Früherkennung des Prostatakarzinoms zu erstellen. Ihre Information soll Männer, die sich für die IGeL-Leistung PSA-Screening (PSA = prostataspezifischen Antigen) interessieren, bei der Entscheidung, ob Sie teilnehmen oder nicht, unterstützen.

Ihre Zielgruppe sind „ältere“ Männer, die entweder ihren Hausarzt oder Urologen mit der Frage nach dem Screening aufsuchen oder dort auf die Möglichkeit aufmerksam gemacht werden.

Studienergebnisse:

In der vorliegenden Studie (Teilanalyse einer RCT, Thompson 2005) wurde die Sensitivität und Spezifität für unterschiedliche PSA-Werte bestimmt. Untersucht wurden 8575 gesunde Männer, 55 Jahre oder älter, mit einem Follow-up von 7 Jahren. Bei 1225 dieser Männer wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert (Grafik 1). Die Sensitivität bei einem PSA-Wert mit einem Cut off-Wert von 4,1ng/ml betrug 20,5% und die Spezifität lag bei 93,8% (s. Tabelle 3).



Grafik 1: Follow-up der Studienteilnehmer und deren Testergebnisse.

Table 3. Sensitivity and Specificity for Prostate Cancer and High-Grade Disease, by Cutpoints of Prostate-Specific Antigen (PSA) and by Age*

PSA, ng/mL	Any prostate cancer (n = 1225) vs No Cancer (n = 4362)		Gleason Grade ≥ 7 (n = 250) vs Gleason Grade < 7 or No Cancer (n = 5325)		Gleason Grade ≥ 8 (n = 57) vs Gleason Grade < 8 or No Cancer (n = 5518)	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
1.1	83.4	38.9	92.8	37.0	94.7	35.9
1.6	67.0	58.7	84.4	54.8	89.5	53.5
2.1	52.6	72.5	75.6	67.3	86.0	65.9
2.6	40.5	81.1	67.2	76.5	78.9	75.1
3.1	32.2	86.7	57.6	82.3	68.4	81.0
4.1	20.5	93.8	40.4	90.0	50.9	89.1
6.1	4.6	98.5	13.2	97.8	26.3	97.5
8.1	1.7	99.4	4.8	99.0	10.5	99.0
10.1	0.9	99.7	2.4	99.5	5.3	99.5

Quelle: Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/mL or Lower. JAMA 2005; 294(1):66-70.

Arbeitsauftrag:

1. Formulieren Sie bitte die Zielsetzung Ihrer Information. Wen möchten Sie mit der Information ansprechen?
 - Hinweis: Sie können die Vorgaben dazu gerne erweitern oder spezifizieren.
2. Erstellen Sie eine Gliederung / ein Inhaltsverzeichnis für die Gesundheitsinformation.
3. Welche zielgruppenspezifischen Aspekte würden Sie berücksichtigen? Wie würden Sie die Information gestalten, um diesen Aspekten gerecht zu werden?
4. Formulieren Sie die Ergebnisse zu der Testgüte des PSA-Tests mit dem Cut-off Wert 4,1 ng/ml (nicht differenziert nach Alter oder Gleason-Score) laienverständlich.
 - Ergänzen Sie Ihre Darstellung durch eine entsprechende Grafik.
5. Bitte sichern Sie Ihre Ergebnisse schriftlich (Flipchart, Metaplankarten, PPT ...), sodass Sie sie der Gruppe vorstellen können.

Sie haben für diese Aufgabe **60 Minuten** Zeit.

Viel Erfolg!



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation (Review)

Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T

Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T.

Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 5. Art. No.: CD000146.

DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub5.

www.cochranelibrary.com

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON [\[Explanation\]](#)

Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation						
Patient or population: people who smoke cigarettes Settings: clinical and non-clinical, including over the counter Intervention: nicotine replacement therapy of any form						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Nicotine replacement therapy of any form				
Smoking cessation at 6+ months follow-up Follow-up: 6 to 24 months	Study population		RR 1.55 (1.49 to 1.61)	64,640 (133 studies)	⊕⊕⊕⊕ high ^{1,2}	
	105 per 1000	162 per 1000 (156 to 168)				
	Limited behavioural support					
	40 per 1000	62 per 1000 (60 to 64)				
	Intensive behavioural support					
	150 per 1000	232 per 1000 (224 to 242)				

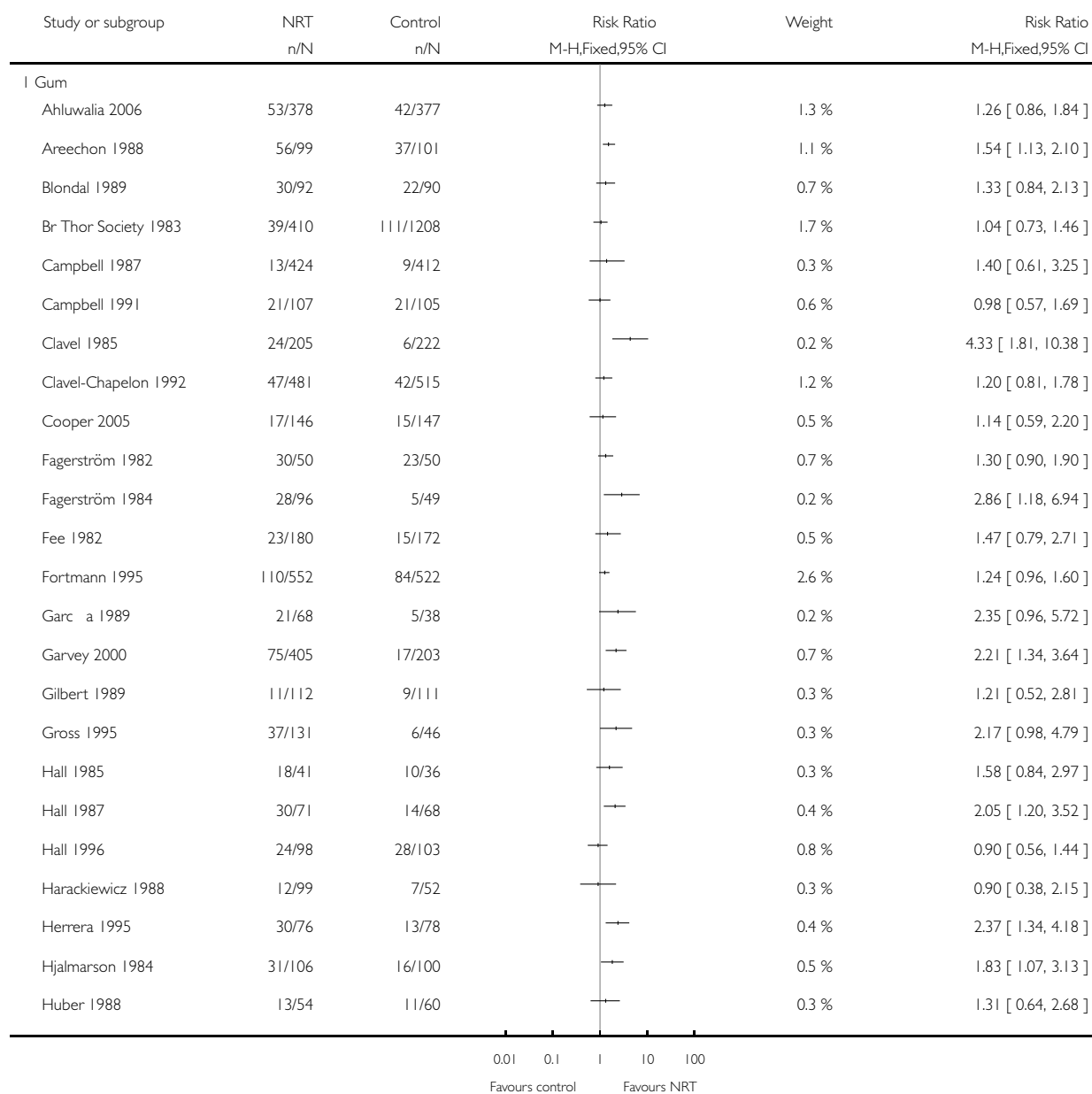
*The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Analysis 1.1. Comparison 1 Any type of NRT versus placebo/no NRT control, Outcome 1 Smoking cessation at 6+ months follow up.

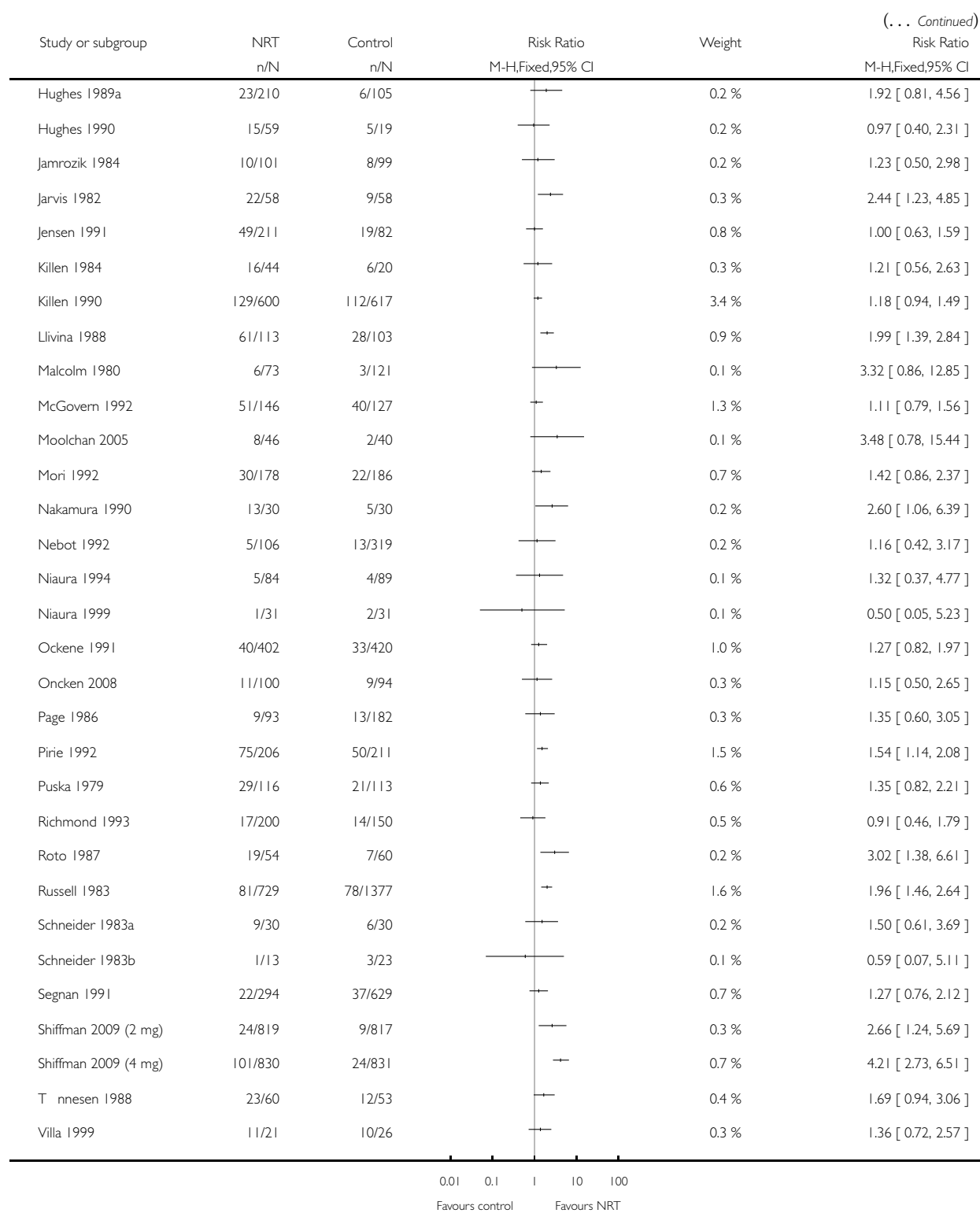
Review: Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation

Comparison: 1 Any type of NRT versus placebo/no NRT control

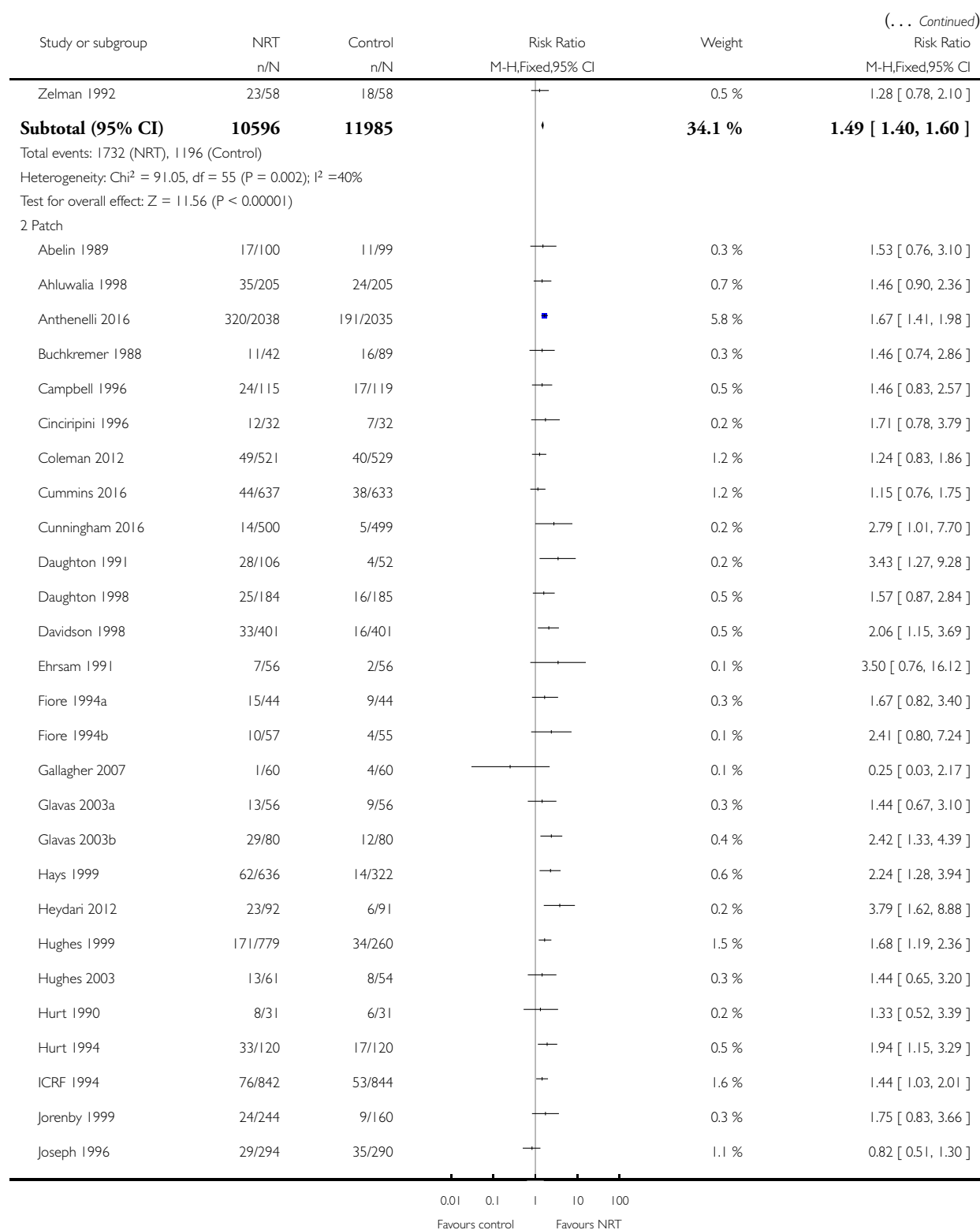
Outcome: 1 Smoking cessation at 6+ months follow up



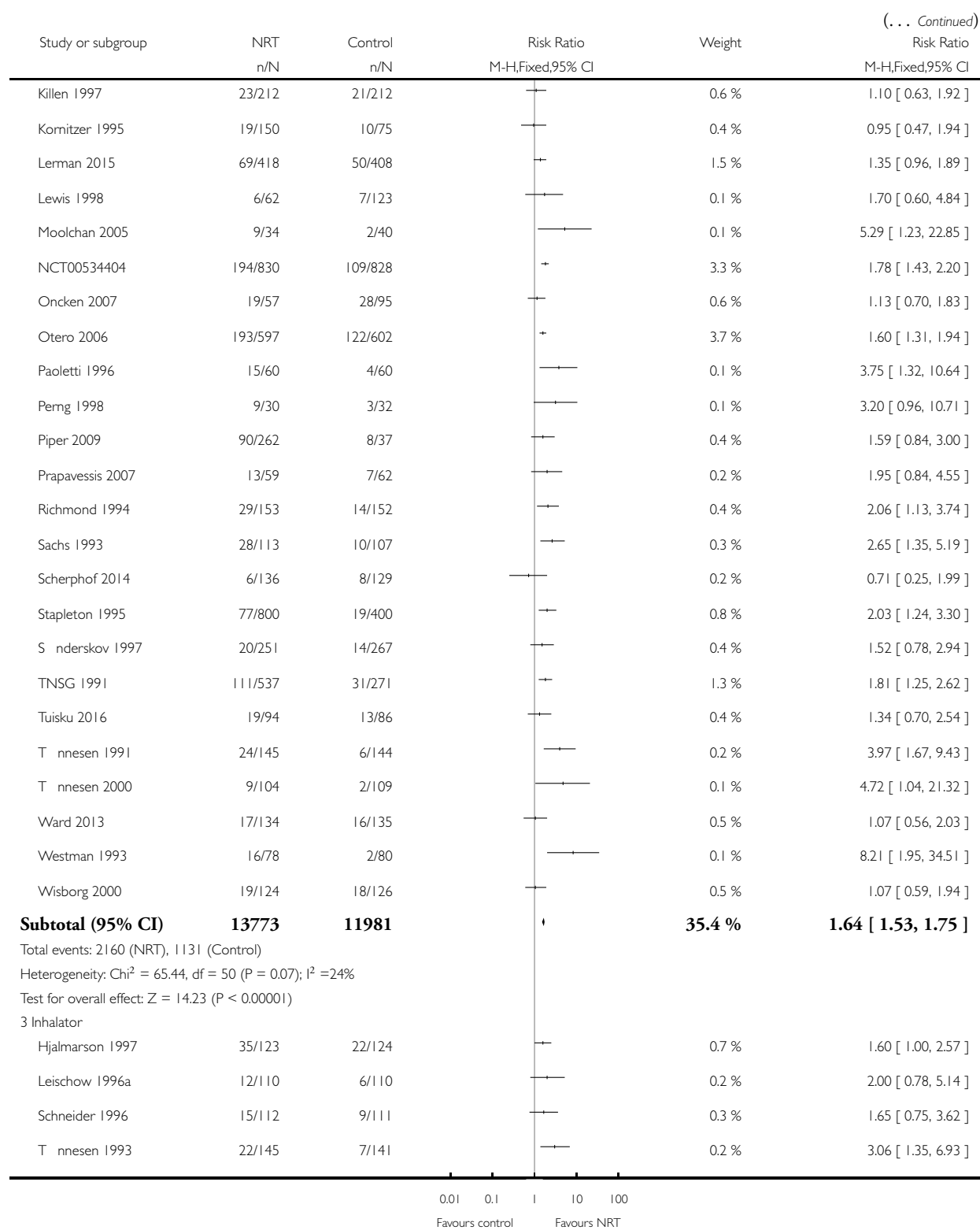
(Continued ...)

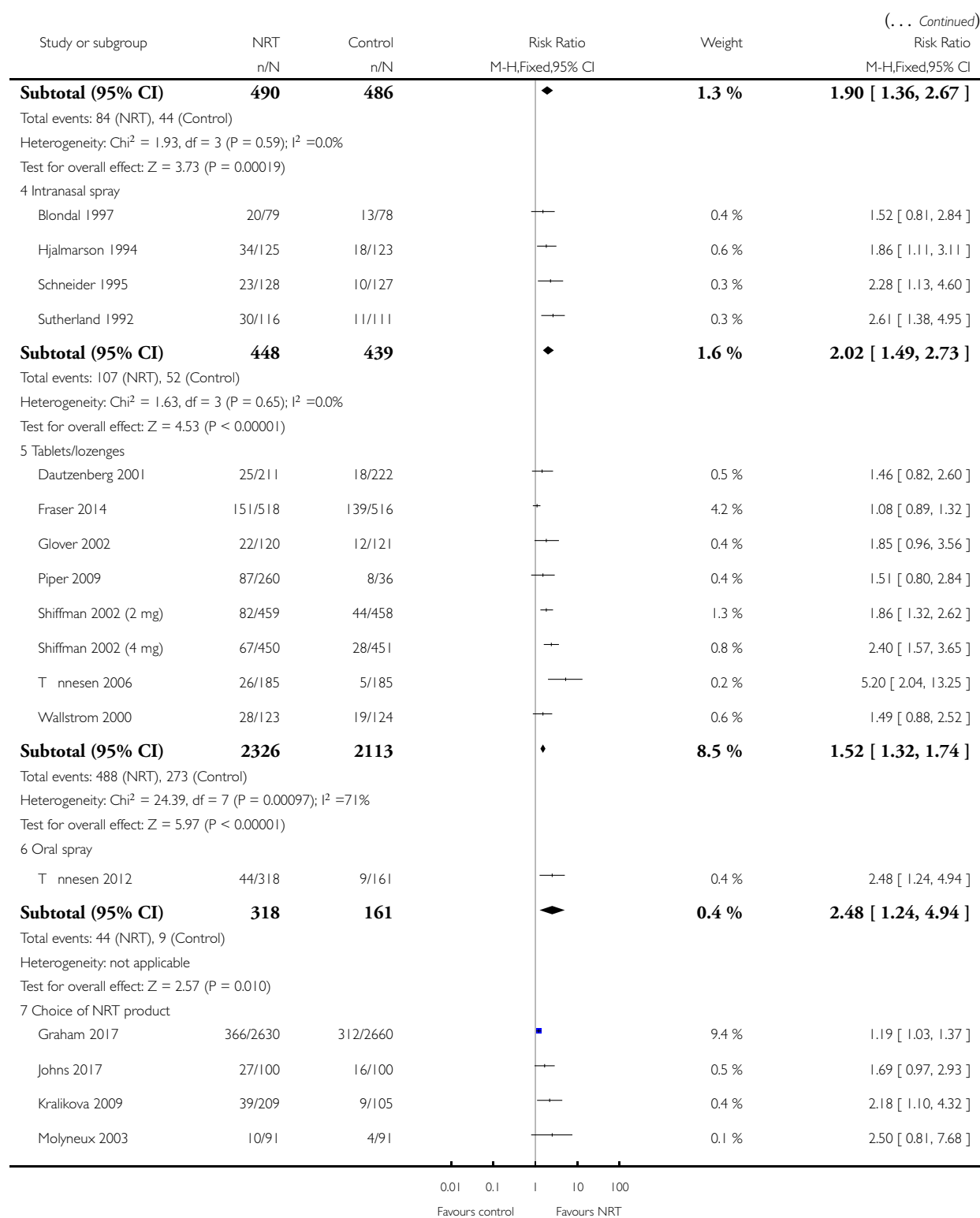


(Continued . . .)

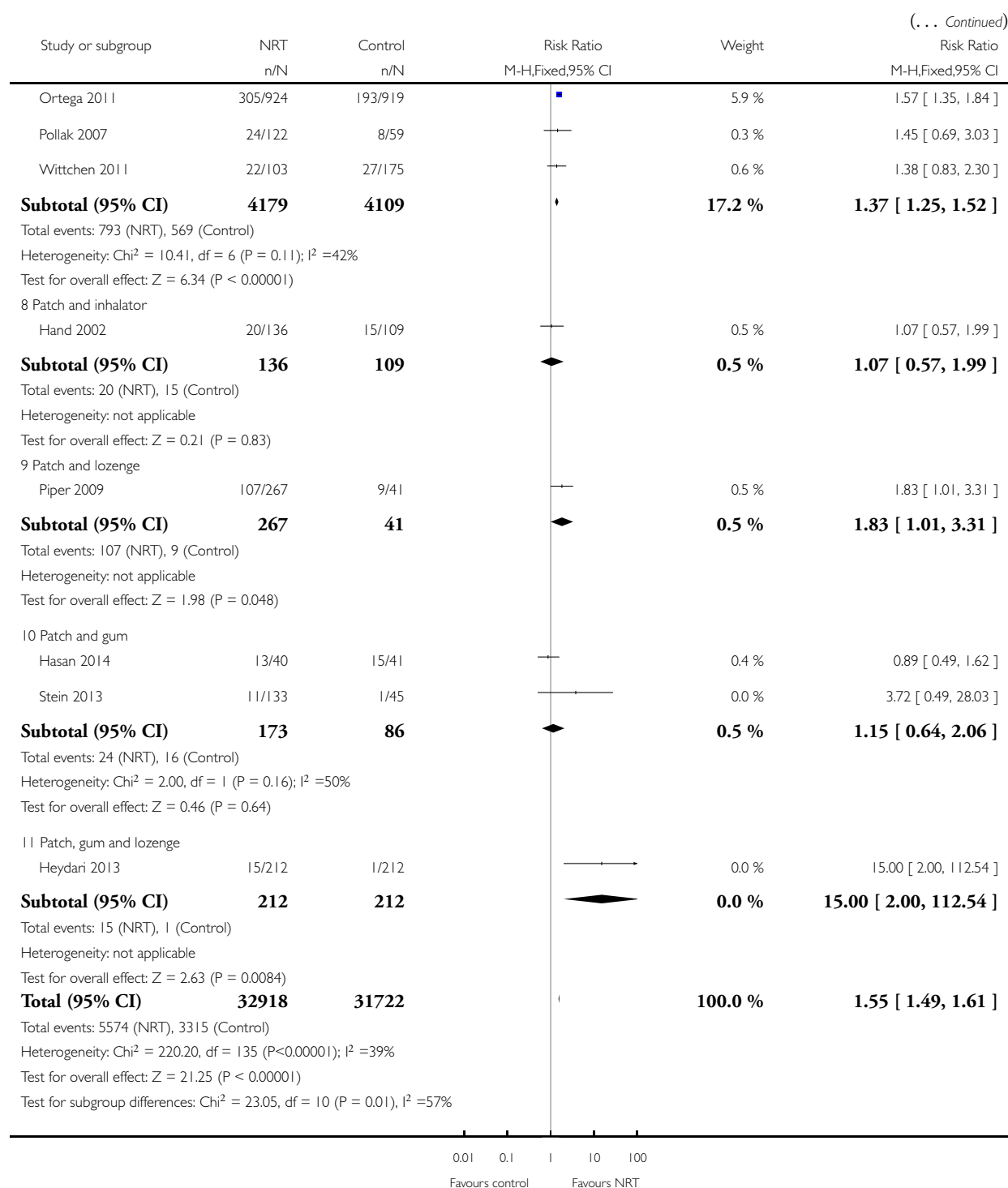


(Continued . . .)





(Continued . . .)



Botschaft angekommen?

Die Entwicklung und Pilotierung von evidenzbasierten Gesundheitsinformationen ist komplex und in der Regel handelt es sich dabei um einen iterativen Prozess. Erste Entwürfe werden mit der Zielgruppe getestet und entsprechend der Ergebnisse überarbeitet und erneut getestet.

In den ersten Schritten der Pilotierung geht es meist darum, die Verständlichkeit, Lesbarkeit, Nutzerfreundlichkeit und ggf. die Attraktivität der Information zu überprüfen. Zudem soll in Erfahrung gebracht werden, ob der Zielgruppe noch wesentliche Informationen fehlen. Es ist ratsam zu überlegen, ob erste Testungen von Texten und Grafikentwürfen vorgenommen werden, bevor die gesamte Information ins Layout gesetzt wird.

Die Nutzertestung sollte idealerweise mit der Zielgruppe erfolgen. Allerdings gilt es dabei auch einiges abzuwägen. Wie gut erreiche ich die Zielgruppe? Wie vulnerabel ist die Zielgruppe? Haben die Teilnehmenden bereits die Entscheidung getroffen oder stehen sie noch vor der Entscheidung, die in der Information adressiert wird? Je nachdem kann die Auseinandersetzung mit dem Thema Teilnehmende auch verunsichern und möglicherweise belasten. Deshalb sollten ggf. Hilfs- und Unterstützungsangebote bereitgehalten werden. Man sollte durch eine Pilotierung sicherstellen, dass möglichst alle Bildungsschichten und – sofern relevant – Geschlechter erreicht werden. Weitere Aspekte (z.B. Migrationshintergrund) können für die Auswahl der Zielgruppe ebenso relevant sein und sollten sorgfältig erwogen werden.

In der Regel erfolgt die erste Testung mit qualitativen Methoden. Sollten Ressourcen für eine quantitative Evaluation zur Verfügung stehen, kann zudem noch an einer größeren Stichprobe getestet werden, ob die Informationen verstanden werden. Als letzter Schritt könnte sich die Evaluation einer Gesundheitsinformation in einer randomisiert-kontrollierten Studie anschließen.

Wie alle Schritte der Entwicklung einer EBGi sollte auch dieser sorgfältig und transparent im Methodenreport dokumentiert werden. Im Folgenden haben wir Ihnen einige wichtige Methoden zur Nutzertestung zusammengestellt. Bei den meisten hiervon handelt es sich um qualitative Methoden, die dazu dienen sollen, Einblick in das Verständnis und die Meinung der Zielgruppe zu erhalten.

Arbeitsauftrag Teil I

- Bilden Sie bitte vier Gruppen (A-D).
- Bitte lesen Sie den entsprechenden Text zu einer möglichen Methodik der Nutzertestung von Gesundheitsinformationen.
 - Um welche Methode handelt es sich und wie wird die Methode durchgeführt?
 - Wofür eignet sich die Methode?
 - Welche wesentlichen Vor- und Nachteile gibt es bei der Methode?
- Bitte stellen Sie die Methode den anderen Teilnehmenden kurz vor.

Gruppe A: Methode des Lauten Denkens (Think Aloud)

Bei der Methode des lauten Denkens werden Personen aufgefordert, ihre Gedanken laut auszusprechen, während sie sich einer Aufgabe oder Tätigkeit widmen. Unter allen Formen der Verbalisation – als Überbegriff für Befragungen, bei denen sich Personen frei verbal äußern können – stellt sie die offenste Form dar. Beim lauten Denken erfolgt die Verbalisation parallel zu einem anderen Prozess, einer »Primäraufgabe« (z. B. Rechenaufgabe) und zeichnet den zeitlichen Verlauf des zugrunde liegenden mentalen Prozesses nach. Man unterscheidet zwischen *gleichzeitigem lauten Denken*, das zeitgleich mit der Primäraufgabe erfolgt, und *nachträglichem lauten Denken*, das nach der Primäraufgabe abläuft. Bei beiden Arten werden so genannte »Protokolldaten« generiert, weshalb die Analyse von prozessbegleitenden Verbalisationen im Englischen auch als »protocol analysis« bezeichnet wird.

In den letzten Jahren ist das laute Denken auch in der Medien- und Kommunikationswissenschaft verstärkt angewandt worden, etwa bei der Aneignung von Medieninhalten (Ogden/Russell 2013), komplexen Erlebnisweisen wie Präsenz (Wirth et al. 2004), der Selektion von Fernsehbotschaften (Bilandzic 2002), Usability (Cooke 2010) oder eHealth Literacy (van der Vaart et al. 2013). Wird das laute Denken vor allem in der qualitativen Forschung eingesetzt, gibt es auch ein wichtiges Anwendungsfeld in der Methodenforschung, nämlich zur Entwicklung und Prüfung standardisierter Fragebögen (Conrad/Blair 2009; Willis/Royston/Bercini 1991).

Das laute Denken kann nicht alle Arten von mentalen Prozessen abbilden. Wahrnehmungs- und Gedächtnisoperationen, die auf neurophysiologischer Ebene im Gehirn ablaufen, sind keinem Selbstbericht zugänglich (Long/Bourg 1996; Smith/Miller 1978). Ebenfalls mit dem lauten Denken schwer zu erfassen sind nicht bewusste Prozesse, etwa automatisierte Abläufe (z. B. Autofahren), implizites Lernen, Priming, Intuition (Wilson 1994; Shapiro 1994; Trabasso/Magliano 1996). Eher ungünstig sind daher Aufgaben, die »overlearned« und routiniert sind, und unter geringer Aufmerksamkeit ausgeführt werden (Smith/Miller 1978). Da unbewusste Inhalte nur schwerlich verbalisiert werden können, fehlen in den Protokollen auch Hinweise auf nicht bewusste Verhaltensursachen.

Vorgehen beim lauten Denken

Wie bei allen Arten der Verbalisation spielt die Instruktion durch den Interviewer eine entscheidende Rolle dafür, ob die resultierenden Daten brauchbar sind oder nicht. Die Instruktion beim lauten Denken ist von ihrer Formulierung her sehr einfach gehalten, weil sie nur die Aufforderung enthält, die Gedanken laut auszusprechen: »Bitte denken Sie laut« oder: »Bitte sagen Sie mir alles, was Ihnen (bei ...) durch den Kopf geht« (Ericsson/Simon 1999, S. 80). Ansonsten sind nach einer längeren Pause in der Verbalisation nondirektive (ungerichtete) Nachfragen gestattet, etwa »Was denken Sie?« oder »Was geht Ihnen noch durch den Kopf?«. Um nicht immer wieder auf das laute Denken hinzuweisen und die Aufmerksamkeit von der eigentlichen Aufgabe abzuziehen, schlagen Ericsson und Simon (1999, S. 83) ein unaufdringlicheres »Reden Sie weiter« oder »Fahren Sie fort« vor. Obwohl die Instruktion einfach ist, fordert sie von der Interviewerin einiges ab. Zunächst einmal müssen gewisse Verhaltensregeln beachtet werden, die in allen qualitativen Interviews gelten: Der Interviewer schafft eine freundliche Gesprächsatmosphäre, bleibt aber in affektiver Distanz zum Befragten; so sind persönliche Meinungen zu dem Geäußerten nicht erlaubt, hingegen sollte beständig Interesse und Verstehen signalisiert werden (Maindok 1996, S. 79 f.). Darüber hinaus aber müssen auch direkte gerichtete Fragen, die über die genannte Instruktion hinausgehen, vermieden werden, ebenso wie Sachverhalte, die der Befragte nicht von selbst aufgebracht hat. Auch Fragen wie »Warum?«, »Was meinen Sie damit?« oder »Können Sie mir das näher erklä-

ren?» sind nicht angebracht, da sie Reflektionsprozesse bei den Befragten auslösen. Und genau das stellt die Schwierigkeit an der scheinbar einfachen Instruktion dar: Man darf als Interviewer weder Informationen preisgeben noch in eine Richtung lenken, sondern muss sich auf die stereotype Wiederholung von »Was denken Sie« und »Was noch?« beschränken. Es ist daher auch für diese einfach scheinende Instruktion unabdingbar, eine gründliche Interviewerschulung vorzunehmen.

Wegen der Gefahr, durch die Instruktion zusätzliche Denkprozesse auszulösen, ist es ratsam, bei der »ungerichteten Instruktion« zu bleiben: Die Probanden werden gebeten, alles zu sagen, woran sie während einer Aufgabe denken. Bei einer »speziellen Instruktion« wird nach bestimmten kognitiven Elementen gefragt, die für die Untersuchung wichtig sind, etwa nach Problemlösungsstrategien oder Verhaltensgründen. Dies birgt die Gefahr, dass Befragte nach den relevanten Informationen suchen und, wenn diese nicht vorliegen, sie aus vorhandenen Informationen konstruieren (Ericsson/Simon 1999, S. 21).

Bei der Anwendung von Denke-laut-Protokollen muss sich der Forscher bzw. die Forscherin mit folgenden Artefakten auseinandersetzen:

- *Verlangsamung des Denkens durch das laute Sprechen:* In der Pionieruntersuchung von DeGroot (1978) zum Entscheidungsverhalten von Schachspielern – sie wurden mit Spielsituationen konfrontiert und sollten während der Suche nach dem besten nächsten Zug laut denken – wurde deutlich, dass lautes Denken das Denken verlangsamt und die Versuchspersonen deutlicher denken (DeGroot 1978, 83). Hinsichtlich der Frage, ob der Zwang zur Artikulation des Denkens den Entscheidungsprozeß insgesamt verlangsamt, konnten einschlägige empirische Untersuchungen keine fundamentalen Unterschiede gegenüber Entscheidungsprozessen ohne lautes Denken finden, wohl aber unter bestimmten Umständen eine Tendenz zu einem überlegteren und planvolleren Vorgehen (Ericsson/Simon 1980, 1998; Biehler/Chakravarti 1989).
- *Negativlastigkeit der Berichte:* In einer Untersuchung von Dörner (1974, 138) wird darauf hingewiesen, „daß die Versuchspersonen dazu neigen, beim ‚lauten Denken‘ über Prüfprozesse nur dann zu berichten, wenn sie negativ ausfallen. Dies ist psychologisch verständlich, denn der negative Ausfall einer Prüfung bedeutet gewöhnlich die Notwendigkeit, das Verhalten umzustrukturieren, wohingegen man bei positivem Ausgang wie geplant fortfahren kann“. Ergebnisse, die aus Denke-laut-Protokollen stammen sind daher hinsichtlich einer möglichen Dominanz negativ bewertender Attribute oder negativer Auswahlkriterien zu prüfen (Meyer/Buber/Al-Roubaie 1996).

Die Instruktion kann noch ergänzt werden, indem die Art und Weise spezifiziert wird, in der die Verbalisation erfolgen soll, z. B. »Das Wichtigste ist, dass Sie von Beginn an laut denken, bitte sprechen Sie alles aus, was Ihnen durch den Kopf geht, egal, wie unwichtig es Ihnen auch erscheinen mag, egal, ob es Ihnen als ein guter oder schlechter Gedanke vorkommt«.

- *Vorwissen, Erfahrung mit der Situation beeinflusst den Prozessablauf:* Immer wieder wird auch betont, dass das Vorwissen bzw. die Erfahrung mit dem Produkt oder mit der Entscheidung einen Einfluss auf den Ablauf des Prozesses hat. Bei der Beurteilung der Ergebnisse aus Denke-Laut-Protokollen könnte eine vertiefte, verste-hensorientierte, über die reine heuristikentdeckende Analyse hinausgehende Prü-fung der Texte Hinweise dazu bringen.
- *Informationsverarbeitung wird gestört:* Ein offensichtlicher Kritikpunkt an Concurrent Protocols ist, dass sie die eigentliche Informationsverarbeitung stören; d.h. wenn der Konsument bzw. die KonsumentIn seine/ihre Gedanken nicht verbalisieren würde, wäre seine/ihre Informationsverarbeitung unterschiedlich. Sheth, Mittal und Newman (1999, 495) haben allerdings herausgefunden, dass die Versuchspersonen ein paar Minuten nach der „speak out“ Instruktion wieder zu ihrer norma-len Art, eine Einkaufsentscheidung zu treffen, zurückkehren.
- *Reaktive Effekte:* Die Frage an Personen nach den Gründen ihrer Einstellung bspw. zu einem Produkt oder Unternehmen ändert diese Einstellung; die Befragten kon-zentrieren sich auf Eigenschaften des Einstellungsobjektes, die einfach verbalisier-bar sind und zu denen sie in ihrem Gedächtnis Zugang haben. Mit dieser Aussage widerspricht Wilson (1994, 250f) Ericsson und Simon (1993), die reaktiven Effekten gegenüber die konträre Position einnehmen. In Ergänzung dazu sei auf Fidler (1983) verwiesen, der postuliert, dass Verbalisierung die Bearbeitung einer Aufga-be „stört“ (Fidler 1983).
- *Vorwiegend nur im Labor durchführbar* (Büttner/Mau 2004, 354): Spranz (2004) berich-tet über gegenteilige Erfahrungen bei einer Studie zum Kauf von Rotwein, bei der das Denke-Laut-Protokoll prozessbegleitend beim Einkauf im Supermarkt durch-geführt wurde.
- *Zugang zu höheren mentalen Prozessen über Selbstauskünfte:* Diesbezüglich gibt es wi-dersprüchliche Befunde. Es stellt sich die Frage, inwieweit Personen tatsächlich in der Lage sind, zutreffende Aussagen über die bei ihnen ablaufenden mentalen Pro-zesse zu leisten oder ob diese von den Probanden bzw. Probandinnen aufgrund impliziter Kausaltheorien über ihr eigenes Verhalten konstruiert werden (Büttner/ Mau 2004, 355). Die wissenschaftliche Diskussion (Cranach et al. 1980, 208-218) die-ser Frage reicht von zustimmend (Ericsson/Simon 1980) bis verneinend (Nisbett/ Wilson 1977, Bem 1972). Büttner und Mau (2004, 355) halten zwei Ergebnisse fest: „Personen sind durchaus in der Lage, zuverlässige Auskünfte über ihre inneren Vorgänge zu geben, allerdings erfordert dies bei der Erhebungsplanung die Be-rücksichtigung einer Theorie zur Produktion solcher Verbaldaten (Shapiro 1994)“.
- *„Overreporting“:* Die beim lauten Denken provozierten Bewusstseinsprozesse kön-nen zu diesem Phänomen beitragen (Kroeber-Riel/Weinberg 2003, 236f).

- *Die methodische Problematik* beim Einsatz von Protokollen lauten Denkens scheint jedenfalls evident (Bettman 1979, 195ff; Ericsson/Simon 1980, 1985). Allerdings liefern vor allem Protokolldaten Einsichten in kognitive Prozesse der Problemlösung und Entscheidungsfindung. Die Methode ist damit geeignet, eine Grundlage für Modellierungen des Entscheidungsverhalten von KonsumentInnen zu bieten.
- *Wann werden handlungsbezogene Kognitionen im Handlungsablauf bewusst?* (Büttner/Mau 2004, 351; Cranach et al. 1980, 231f): Die Aufmerksamkeit einer Person richtet sich dann auf die Regulation ihrer Handlung, wenn eine Handlung begonnen oder beendet wird, wenn Schwierigkeiten bei der Durchführung auftreten oder Ziele gewechselt werden.
- *Welcher Art sind bewusste Kognitionen?*: Je nach Bewusstseinslage (und damit bspw. Phase der Kaufentscheidung) treten unterschiedliche Kognitionen auf. In der Phase der Entscheidungsvorbereitung werden häufig Handlungs-Ergebnis-Erwartungen, in der postdeziSIONalen Phase mehr ausführungsbazogene Gedanken geäußert (Büttner/Mau 2004, 351; Gollwitzer 1996).
- *Vollständigkeit*: Unter Verweis auf Ericsson und Simon (1993) diskutiert Wilson (1994, 249f) u.a. den Aspekt, dass sich automatisierte Prozesse und Gedanken, die nicht oder nicht einfach verbalisiert werden können, der Erfassung durch ein Protokoll-Lauten-Denkens entziehen. Obwohl dieses Problem nie vollständig in den Griff zu bekommen ist, kann doch mit einiger Sicherheit gesagt werden, dass Concurrent Protocols zu umfassenderen und exakteren Berichten bewusster Gedanken führen als Retrospective Protocols.

Auszüge aus:

Bilandzic H (2017). Lautes Denken. In: Mikos L, Wegener C (Hg.) (2017). Qualitative Medienforschung: ein Handbuch / 2., völlig überarbeitete und erweiterte Aufl. Konstanz: UVK Verlagsgesellschaft GmbH; München: UVK Lucius.

Buber R (2007). Denke-Laut-Protokolle. In: Buber R, Holzmüller HH (Hg.). Qualitative Marktforschung. Gabler.

Gruppe B: Einzelinterviews

Charakterisierung qualitativer Interviews

- ▶ Qualitative Befragungen sind mündlich-persönlich, nehmen also die Form des Interviews an.
- ▶ Es handelt sich um nicht-standardisierte Interviews, denn gerade durch die notwendige situative Anpassung sind vorformulierte Fragen und deren Reihenfolge nicht vorgebar.
- ▶ Es werden ausschließlich offene Fragen gestellt.
- ▶ Der Interviewerstil ist neutral bis weich.
- ▶ Im Hinblick auf die Intentionen des Interviewers handelt es sich um vermittelnde und ermittelnde Interviews.
- ▶ Aufgrund der häufig recht intimen und sehr persönlichen Themen versteht sich, dass ein qualitatives Interview als Einzelbefragung durchgeführt wird.

Nur wenn die o. g. Merkmale gegeben sind, ist der Befragte bereit, seine Alltagsvorstellungen über Zusammenhänge in der sozialen Wirklichkeit in der Gründlichkeit, Ausführlichkeit, Tiefe und Breite darzustellen, zu erläutern und zu erklären, sodass sie für den Forscher eine brauchbare Interpretationsgrundlage bilden können.

Methodologische Aspekte des qualitativen Interviews

- ▶ Explikation und Prozesscharakter des qualitativen Interviews manifestieren sich im Prinzip der Reflexivität von Gegenstand und Analyse.
- ▶ Qualitative Interviews versuchen, den Charakter des Alltagsgesprächs zu realisieren.
- ▶ Prinzip der Zurückhaltung durch den Forscher. Qualitative Interviews lassen den Befragten zu Wort kommen. Er ist nicht nur Datenlieferant, sondern er determiniert als Subjekt das Gespräch qualitativ und quantitativ.
- ▶ Prinzip der Relevanzsysteme der Betroffenen. Es erfolgt keine Prädetermination durch den Forscher, sondern eine Wirklichkeitsdefinition durch den Befragten.
- ▶ Prinzip der Kommunikativität. Es gilt das kommunikative Regelsystem des Befragten; der Interviewer hat sich daran anzupassen.
- ▶ Prinzip der Offenheit. Das Interview ist für unerwartete Informationen zugänglich.
- ▶ Prinzip der Flexibilität. In der Interviewsituation reagiert der Forscher variabel auf die Bedürfnisse des Befragten.
- ▶ Prinzip der Prozesshaftigkeit. Das qualitative Interview ermittelt bevorzugt Deutungs- und Handlungsmuster der Befragten, die sich im Verlauf des Interviews entwickeln.

Methodisch-technische Aspekte qualitativer Interviews

- ▶ Qualitative Interviews erfolgen im alltäglichen Milieu des Befragten, um eine möglichst natürliche Situation herzustellen und authentische Informationen zu erhalten.
- ▶ Qualitative Interviews sind nicht standardisiert, d. h., die Fragen sind nicht vorab formuliert und es gibt keine spezifische Abfolge von Fragen. Zur Konstruktion von Interviewleitfäden empfiehlt sich eine Orientierung am Prinzip Sammeln-Prüfen-Sortieren-Subsumieren.
- ▶ Schon beim Zugang zu den Interviewpartnern ist die Vertrauensbasis wichtig. Es empfiehlt sich daher, den Zugang über Dritte zu suchen, die als Vermittler zwischen Forscher und Befragtem beider Vertrauen genießen.
- ▶ Große Fallzahlen sind ausgeschlossen. Es geht bestenfalls um einige typische Fälle, die durch Theoretical Sampling gewonnen werden.
- ▶ Aus der Nichtstandardisierung folgt, dass es in der Regel keine geschlossenen Fragen geben wird.
- ▶ Qualitative Interviews erfordern vom Interviewer höhere Kompetenz als standardisierte Befragungen. Daher wird der Interviewer im Regelfall der Forscher sein.
- ▶ Der zu Befragende muss Verbalisierungs- und Artikulationsvermögen besitzen.
- ▶ Die Atmosphäre beim Interview muss absolut vertraulich und freundschaftlich-kollegial sein.
- ▶ Es ist eine offene Gesprächstechnik zu praktizieren; der Interviewer ist anregend-passiv.
- ▶ Die Asymmetrie der Kommunikationssituation im qualitativen Interview (einer erzählt, der andere hört zu) ist tendenziell auch im Alltag üblich und wirkt – richtig praktiziert – gegenüber dem Befragten als positive Sanktion.
- ▶ Aufzeichnungsgeräte (Tonband oder Video) sind unverzichtbar, um die Fülle der Informationen komplett und systematisch auswerten zu können.
- ▶ Das qualitative Interview kann mehrere Stunden dauern, weil es dem Alltagsgespräch ähnlicher ist als das quantitative.

Darstellung von unterschiedlich geschlossenen Fragen:

- (1) **Implizit geschlossene Frage.** Sind Sie für oder gegen die Todesstrafe?
 - ☐ ich bin dafür
 - ☐ ich bin dagegen
- (2) **Explizit geschlossene Frage.** Wie stehen Sie zur Todesstrafe?
 - ☐ ich bin dafür
 - ☐ ich bin dagegen

Darstellung einer offenen Fragestellung:

Frage: »Was halten Sie von der Todesstrafe?«

Antwort: »Eigentlich bin ich dagegen, aber weil in unserer Zeit immer mehr Kapitalverbrechen begangen werden, sollte man die Todesstrafe wieder einführen.

Man muss die Bevölkerung vor Mördern schützen.«

Fokussiertes Interview

- ▶ Das fokussierte Interview – obgleich den qualitativen Befragungsformen zuzuordnen – ist der quantitativen Methodologie doch etwas näher als die anderen qualitativen Verfahren.
- ▶ Es geht nicht allein um das Entwickeln von Hypothesen, sondern schon auch und gerade um deren Überprüfung.
- ▶ Der Forscher kennt eine reale Feldsituation, die die Befragten erlebt haben, und ermittelt die verbal reproduzierten Reaktionen der Betroffenen.
- ▶ Aus der Kenntnis der Situation wird ein Leitfaden formuliert und angewandt.
- ▶ Der Leitfaden wird aber häufig verlassen, um eine Prädetermination durch den Forscher auszuschalten und um sehr spezifische und profunde Aussagen zu erhalten.

Auswahl der Befragten

Die Auswahl der zu Befragenden richtet sich nach folgenden Kriterien:

- ▶ Theoretical Sampling: Da es nicht um Repräsentativität, sondern um typische Fälle geht, werden keine Zufallsstichproben gezogen. Man sucht sich nach seinen Erkenntnisinteressen einzelne Fälle für die Befragung aus.
- ▶ Da die Suche interessengeleitet erfolgt, ist eine weitgehende Selbstkontrolle des Forschers insoweit erforderlich, als er vermeiden muss, durch seine (theoretischen) Vororientierungen eine verzerrte, weil untypische, Auswahl vorzunehmen.
- ▶ Die Befragten sollten nicht aus dem Bekanntenkreis des Forschers rekrutiert werden. Dies hätte zwar Vorteile, doch besteht die Gefahr mehrfacher Selektivität – in Auswahl und Interviewinhalt –, die zu verzerrter Erkenntnis führt.
- ▶ Der Forscher sollte offen sein für von seinen Vorstellungen abweichende Fälle und die Auswahl im Verlaufe des Forschungsprozesses eventuell sukzessive erweitern.
- ▶ Zugleich soll der Forscher gegenüber den Inhalten offen sein und sein Gedankenrepertoire – wenn dies geboten erscheint – im Verlaufe des Forschungsprozesses ergänzen, also die inhaltliche Auswahl der Gegenstände erweitern.

Situation qualitativer Interviews

- ▶ Der zu Interviewende ist über Sinn, Zweck und Gegenstand des Interviews aufzuklären, ohne jedoch damit eine Prädetermination des inhaltlichen Verlaufs des Gesprächs zu provozieren.
- ▶ Absolute Vertraulichkeit und Anonymität sind zuzusichern.
- ▶ Das Sprachniveau und -vermögen des Befragten sind entscheidend und daher ist wissenschaftliche Terminologie zu vermeiden. Der Interviewer passt sich an das alltägliche Sprachniveau des Befragten an.
- ▶ Obgleich das Interview in einer dem Alltag ähnlichen Situation stattfinden soll, hat der Interviewer stets zu bedenken, dass es doch eine spezifische und relativ unübliche Situation ist, weil die Asymmetrie zwischen den Interviewpartnern nicht grundsätzlich aufgehoben ist.
- ▶ Der Ort des Interviews sollte die Lebensnähe des Interviews unterstützen und in einer dem Befragten natürlich und bekannt erscheinenden Umgebung liegen.
- ▶ Der Interviewer verhält sich interessiert-zurückhaltend und schafft eine sanktionsfreie Situation. In manchen Fällen sind solidarisierende Gesten hilfreich.
- ▶ Die Gestaltung des inhaltlichen Interviewverlaufs liegt nach den methodologischen Prinzipien dominant in den Händen des Befragten; seine Relevanzsysteme strukturieren Gegenstand und Ablauf.
- ▶ Alles Bemühen des Interviewers muss darauf gerichtet sein, die Asymmetrie in der Erhebungssituation durch Annäherung an die Alltäglichkeit tendenziell zu kompensieren.

Datenerhebung und -erfassung

- ▶ Zur Datengewinnung gehören Datenerhebung und Datenerfassung. Ohne Datenerfassung ist gerade das qualitative Interview methodisch umstritten.
- ▶ Die Datenerfassung soll auf Tonband und besser Videoband erfolgen, damit der Ablauf des Interviews und die Interpretation des Gesagten kontrolliert werden können.
- ▶ Die zu Befragenden sind darum zu bitten, Aufzeichnungsgeräte zuzulassen, wobei die Apparate möglichst diskret und dezent im Hintergrund bleiben sollen, um die Natürlichkeit der Situation nicht zu stören.
- ▶ Das Interview soll in der gewohnten Umgebung des Befragten stattfinden, um künstliche Situationen und damit Artefakte zu vermeiden.
- ▶ Die Datenerhebung soll so erfolgen, dass der Interviewer interessierter und engagierter Zuhörer bei den Ausführungen des Befragten ist, der sich als Experte fühlen soll.

- ▶ Die Natürlichkeit der Situation gilt ebenfalls für die Sprache: Die Sprache des Befragten ist die Verständigungsbasis.
- ▶ Die Datenerhebung ist nur dann zuverlässig und gültig, wenn die Atmosphäre tolerant, permissiv und sanktionsfrei ist.
- ▶ Wichtige Zusatzinformationen zum Interview sind in einem Postskriptum zu notieren und in die Interpretation einzubeziehen. Solche Zusatzinformationen sind vor allem:
 - Wohnort, Wohnumfeld, Wohnlage,
 - Wohnung des Befragten,
 - Angaben zum Befragten, die nicht dem Interview zu entnehmen sind (Persönlichkeit und Verhalten),
 - Besonderheiten der Interviewsituation.

Auswertung und Analyse qualitativer Interviewdaten

Aus jeder Forschungs- und Analysemethode erwachsen spezifische Probleme für die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse.

- ▶ Während bei der qualitativen Sozialforschung in der Erhebungsphase durch die angestrebte Offenheit für Einflüsse aus dem empirischen Feld und durch die detaillierte Aufzeichnung der Interviews positive Effekte für die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse abgeleitet werden können, ist die Auswertungsphase diesbezüglich eher kritisch zu beleuchten.
- ▶ In der Auswertung geschieht eine Deutung oder Interpretation der vorhandenen Texte.
- ▶ Der Prozess der Interpretation ist durch die persönliche Deutungskompetenz des Forschers und durch seine Eindrücke von den jeweiligen Interviews beeinflusst.
- ▶ Das Zustandekommen der Ergebnisse kann vom Leser nicht direkt nachvollzogen werden, wenn er den Kontext, das Rohmaterial in Form von Aufzeichnungen und die Vorgehensweise der Auswertung nicht kennt.
- ▶ Um den Interpretationsprozess für den Leser nachvollziehbar zu machen, wurde das methodische Prinzip der Explikation gefordert, das besagt, dass die Einzelschritte der Untersuchung offen gelegt werden sollen; damit soll deren Akzeptanz erhöht werden.
- ▶ Die Glaubwürdigkeit kann durch eine stimmige Darstellung der Ergebnisse verbessert werden.

Gruppe C: Fokusgruppeninterviews

Gruppendiskussion als sozialwissenschaftliche Methode

- ▶ Man kann die Gruppendiskussion als Gespräch einer Gruppe zu einem bestimmten Thema unter Laborbedingungen auffassen.
- ▶ Es ist zwischen ermittelnden und vermittelnden Gruppendiskussionen zu unterscheiden.
- ▶ Die vermittelnde Gruppendiskussion dient der Initiierung von Gruppenprozessen.
- ▶ Bei der ermittelnden Gruppendiskussion steht die Erlangung von Informationen über die inhaltlichen Ergebnisse oder die gruppenprozessuale Generierung dieser Ergebnisse im Vordergrund des Interesses.
- ▶ Bei der sozialwissenschaftlichen Anwendung der Gruppendiskussion handelt es sich in der Regel – eine Ausnahme bildet die Aktionsforschung – um ermittelnde Verfahren.
- ▶ Die ermittelnde Gruppendiskussion kann unterschiedlichen Erkenntniszielen gewidmet sein; als Gegenstände der Ermittlung kommen in Frage:
 - Meinungen und Einstellungen der einzelnen Teilnehmer in der Gruppensituation,
 - Meinungen und Einstellungen der gesamten Diskussionsgruppe als einer größeren sozialen Einheit,
 - die öffentlichen Meinungen und Einstellungen, die in der Gruppensituation aktualisiert werden,
 - die den Meinungen und Einstellungen zugrunde liegenden Bewusstseinsstrukturen,
 - die Erforschung gruppenspezifischer Verhaltensweisen,
 - die in der Gruppendiskussion ablaufenden Gruppenprozesse, die die Meinungen und Einstellungen individuell und insgesamt bilden bzw. verändern,
 - die empirische Erfassung ganzer gesellschaftlicher Teilbereiche.
- ▶ Der Ablauf einer Gruppendiskussion lässt sich chronologisch im Forschungsprozess und analytisch in folgende fünf Phasen gliedern:
 - (1) Auswahl der Teilnehmer,
 - (2) Präsentation des Grundreizes, d. h. die allgemeine Vorgabe eines Themas,
 - (3) eigentliche Diskussion,
 - (4) Aufzeichnung der Diskussion und
 - (5) Auswertung des Materials.

Idealtypischer Diskussionsverlauf in der Gruppensituation

- ▶ Die Gruppendiskussion beginnt mit der knappen Vorstellung des Diskussionsleiters.
- ▶ Dann benennt der Moderator den Gegenstand der Diskussion allgemein, aber doch ausreichend informativ. Der Moderator bittet die Teilnehmer, sich ebenfalls knapp vorzustellen.
- ▶ Der Moderator weist darauf hin, dass
 - die Teilnahme freiwillig ist,
 - die Auswertung anonymisiert wird und
 - die Aufzeichnung der Gruppendiskussion nur mit Zustimmung der Teilnehmer erfolgt, um die er bittet.
- ▶ Die Gruppendiskussion wird anschließend durch den Moderator mit einem Grundreiz, einem stimulierenden Statement, und der Bitte eingeleitet, sich dazu zu äußern.
- ▶ Kommt kein entsprechendes Gespräch zustande, so gibt der Diskussionsleiter weitere, provokante Statements ab, die zur Diskussion motivieren sollen.
- ▶ Läuft die Diskussion etwas schleppend, versucht der Moderator auf Diskussionsbeiträge einzugehen, um zu weiteren Aussagen anzuregen. Hierzu kann er
 - nachfragen, wie denn die Äußerung gemeint war,
 - paraphrasieren, also mit seinen Worten erläuternd wiederholen,
 - in Frage stellen, um weitergehende Explikationen und Begründungen zu erhalten,
 - verschärfend und überspitzt nachformulieren, um den Redner bzw. die anderen Teilnehmer zum Widerspruch zu provozieren,
 - eine Interpretation der Aussage liefern, um festzustellen, ob diese die Zustimmung findet,
 - rekapitulieren, um sich der verbalen Zustimmung der Gruppe zu vergewissern,
 - Konsequenzen der Aussage aufzeigen oder andeuten, um zu weiterem Nachdenken anzuregen,
 - durch kontrastierende Fragen, die eventuell vorhandene, unterschiedliche Auffassungen verdeutlichen, die Diskussion neu beleben, wobei zugleich die Grenzen individueller und Gruppenmeinungen deutlich werden,
 - durch eine Zusammenfassung des bisherigen Diskussionsverlaufs oder der letzten Diskussionsbeiträge die Diskussion neu initiieren. Die Teilnehmer sehen den roten Faden wieder und können daran anknüpfen.

- ▶ Schweiger oder relativ unbeteiligte Diskussionsteilnehmer können zu Aussagen animiert werden, wenn man sie häufiger (fragend) anblickt oder sie direkt verbal darum bittet, sich zu äußern. Dies hat mit Fingerspitzengefühl zu erfolgen und jeder inquisitorische Eindruck ist zu vermeiden.
- ▶ Vielredner sind dezent, aber wirkungsvoll zu bremsen, weil sie die anderen Teilnehmer dominieren und die Diskussion inhibieren.
- ▶ Gemäß der Methodologie des qualitativen Paradigmas werden die Aktionen des Diskussionsleiters zurückhaltend-nondirektiv sein, denn die Diskussionsteilnehmer sollen mit ihren Relevanzstrukturen zu Wort kommen.
- ▶ Der Moderator hat dafür Sorge zu tragen, dass im Sinne der erkenntnisleitenden Fragestellung diskutiert wird, damit die Diskussion nicht ausufert und abschweift.
- ▶ Der Moderator sorgt formal für den ordnungsgemäßen Ablauf der Diskussion, soll aber die inhaltlichen Aspekte nicht prädestinieren. Er ist also in der Form direktiv, inhaltlich aber nondirektiv.

9.6 Vor- und Nachteile der Gruppendiskussion

Vorteile

Aus den bisherigen Überlegungen ergeben sich – gerade im Blick auf die Erkenntnisziele – viele Vorteile der Gruppendiskussion. Die in der Literatur genannten zentralen Vorzüge (neben den unterschiedlichen theoretischen Konzepten) dieser Forschungsmethode beziehen sich im Wesentlichen auf

- (1) die Möglichkeit, gruppendynamische Prozesse untersuchen zu können,
- (2) die größere Tiefenwirkung der Gruppendiskussion im Gegensatz zu anderen Verfahren und
- (3) den relativ geringen ökonomischen Aufwand.

Atmosphäre. Die Gründe für diese Vorteile liegen einmal in der entspannteren Atmosphäre der Untersuchungssituation, wodurch die Mitarbeit der Gruppenteilnehmer erhöht wird und spontane Äußerungen eher auftreten.

Themenvielfalt. Die Untersuchten können sich auf andere, für sie wichtige Themen beziehen, die der Forscher unter Umständen vor Beginn der Diskussion nicht gesehen und als solche eingeschätzt hat. Sie haben die Möglichkeit, differenziertere Angaben zu machen als etwa bei dem standardisierten Interview.

Längere Dauer. Durch die im Vergleich zu anderen Verfahren längere Dauer der Gruppendiskussion können sowohl latente Meinungen und Einstellungen als auch die emotionalen Hintergründe derselben erfasst werden.

Kontext. Der Kontext, in dem die Äußerungen gemacht werden, und der Kontext, in dem sich diese Einstellungen und Meinungen wandeln, steht für die Interpretation zur Verfügung. Dies gilt nach den bisherigen Überlegungen aus der Sicht des interpretativen Paradigmas geradezu als unabdingbar für die adäquate Erforschung der tatsächlichen Gegebenheiten.

Erfassung inkonsistenter Meinungen. Weiterhin erlaubt das Gruppendiskussionsverfahren die Erfassung inkonsistenter Meinungen, die nach Ansicht verschiedener Autoren eher den Normalfall als die Ausnahme bilden.

Kosten- und Zeitersparnis. Da die Gruppendiskussion im Vergleich zum Einzelinterview mehr Teilnehmern die Möglichkeit bietet, mehrere Themen anzusprechen, ist das Verfahren ökonomischer, weil es einen geringeren Personal- und Zeitaufwand benötigt.

Nachteile

Verhinderung von Äußerungen. Als Nachteil der entspannteren Atmosphäre kann sich eine Verhinderung von Meinungsäußerungen bestimmter Personen ergeben.

Meinungsänderung. Die individuelle Meinung der Teilnehmer kann durch die Gruppendiskussion verändert werden, was im Sinne einer quantitativen Methodologie gegen das entscheidende Kriterium der Objektivität und gegen das der Reproduzierbarkeit verstößt.

Repräsentativität. Die Repräsentativität in Bezug auf die Verteilung der Einzelteilnehmer, also eine befriedigende Stichprobenziehung in quantifizierender Sicht, kann nicht in der methodologisch geforderten Strenge gewährleistet werden. Dies ist im qualitativen Paradigma allerdings auch nicht gefordert.

Aufzeichnung. Die Schwierigkeit, Wortprotokolle anzufertigen, z. B. durch die unterschiedliche Beteiligung der Teilnehmer, kann auch durch technische Hilfsmittel, wie ein Tonbandgerät oder eine Videoaufzeichnung, gerade im Hinblick auf die Sinndeutung nicht voll überwunden werden. Der Anspruch auf quantifizierende Ergebnisse wird daher im Regelfall nicht eingelöst werden (wollen).

Schweiger. Die schon angeführte Verhinderung von Meinungsäußerungen bestimmter Teilnehmer, z. B. weil diese glauben, dass andere gleicher Meinung sind, oder weil sie durch konträre Meinungsäußerungen verunsichert wurden bzw. durch die Dominanz einiger Teilnehmer nicht zu Wort kommen, kann das Gesamtbild verzerren.

Abweichung vom Thema. Die Chance, dass in der Gruppendiskussion mehrere Themen und solche angesprochen werden, deren Relevanz dem Forscher vorher nicht geläufig war, birgt andererseits die Gefahr in sich, dass vom Thema abgewichen wird. Dann sieht sich der Diskussionsleiter zum Eingreifen gezwungen, was aber normalerweise vermieden werden sollte. Auch qualitative Gruppendiskussionen laufen nicht ohne eine gewisse Zielführung ab.

Bestimmung der Variablen. Bei der Analyse und Interpretation der Daten müssen die auf die Situation wirkenden Einflüsse berücksichtigt und es muss hinterfragt werden, welche Einflussfaktoren welche Antworten wie determiniert haben. So wird erst bei der Auswertung zwischen abhängigen und unabhängigen Variablen unterschieden, wobei eine abhängige Variable in einem anderen Kontext zugleich eine unabhängige sein kann und vice versa.

Fehlende Standardisierung. Ein weiteres Problem bildet die Tatsache, dass die Vergleichbarkeit der Ergebnisse als wichtiges Kriterium der Zuverlässigkeit nicht in jedem Fall gewährleistet werden kann, weil eine Standardisierung der Versuchssituation den methodologischen Prämissen qualitativer Forschung widersprechen würde. Die Untersuchungssituation kann eben nicht für alle Teilnehmer gleich und konstant gehalten werden und deren Einstellungen und Meinungen ergeben sich eben gerade aus dem Kontext der Gruppendiskussion.

Erhebungseinheit. Mangold (1960, 1973) versucht, das Objektivitätsdilemma durch eine Umdefinition der Erhebungseinheit aufzulösen. Nicht mehr der Einzelne, sondern die ganze Gruppe soll Untersuchungseinheit sein. Dies bedeutet jedoch nur eine Verschiebung des Problems, denn unter den genannten Voraussetzungen müssen für die ganze Gruppe und weitere Gruppen jeweils vergleichbare experimentelle Bedingungen vorliegen.

Kontextabhängigkeit. Die Kontextabhängigkeit der Meinungen und Einstellungen bedeutet für die herkömmliche Methodologie einen Verstoß gegen die Gültigkeit. Volmerg (1981) weist in diesem Zusammenhang aber auf die höhere interne Validität der Ergebnisse aus dem Gruppendiskussionsverfahren hin, soweit die Erhebungssituation die konkreten Bedingungen der sozialen Wirklichkeit wiedergibt. Die geringe externe Validität bleibt jedoch bestehen.

Auswertung. Die Auswertung der Daten im Hinblick auf informelle Gruppenmeinungen erfordert hermeneutische Verfahren, die geeignet sind, den Sinn der Aussagen zu erfassen und zu interpretieren. Verfahren wie die Inhaltsanalyse im normativ-methodologischen Sinne eliminieren geradezu den Kontext. Qualitativ orientierte Gruppendiskussionen beziehen jedoch den Kontext in besonderer Weise in die Analyse ein, weshalb gerade interpretatorisch-explikative Auswertungstechniken angebracht erscheinen. Die methodologische Frage, inwieweit solche Interpretationen dann über die Gruppendiskussion hinaus verallgemeinerbar erscheinen, muss im Hinblick auf die mangelnde externe Validität, z. B. aufgrund der nicht-repräsentativen Auswahl, kritisch beurteilt werden.

Auszug aus: Lamnek S, Krell C (2010). Gruppendiskussion. In Qualitative Sozialforschung: Lehrbuch. 5., überarb. Aufl. Weinheim: Beltz, 2010.

Gruppe D: Standardisierte Befragungen

44.1 Die grundlegende Charakteristik der standardisierten Befragung

Die Befragung kann als ein klassisches Instrument der Datenerhebung für die empirisch orientierten Disziplinen der Sozial- und Wirtschaftswissenschaften bezeichnet werden. Insbesondere durch den Einsatz von Befragungen in der Markt- und Meinungsforschung (Ziegler, Kapitel 10 in diesem Band) hat ihre Bedeutung stark zugenommen. Auch wenn sich die Befragungsformen in den letzten 40 Jahren weiterentwickelt und diversifiziert haben, ist die von Scheuch (1973: 70) aufgestellte Definition der Befragung als Interview auch heute noch zutreffend: „Unter Interview als Forschungsinstrument sei hier verstanden ein planmäßiges Vorgehen mit wissenschaftlicher Zielsetzung, bei dem die Versuchsperson durch eine Reihe gezielter Fragen oder mitgeteilter Stimuli zu verbalen Informationen veranlasst werden soll.“

Die Befragung ist demnach das Ergebnis einer Reaktion seitens der befragten Person basierend auf einem mehr oder weniger komplexen Kommunikationsprozess. Ein wichtiges Unterscheidungskriterium für die Formen der Befragung ist neben den Kommunikationsarten der Strukturierungs- und Standardisierungsgrad. Während innerhalb der qualitativ orientierten Sozialforschung Befragungstechniken mit geringer Standardisierung verbreitet sind (z.B. das Leitfadeninterview, Helfferich, Kapitel 39 in diesem Band), wird innerhalb der quantitativen Sozialforschung eine möglichst hohe Standardisierung angestrebt. Mit der Standardisierung werden der Grad der Festlegung des Fragetextes (Porst, Kapitel 50 in diesem Band), die dazu gehörenden Antwortkategorien (Züll/Menold, Franzen, Kapitel 51 und 52 in diesem Band) und die Reihenfolge im Fragebogen (Klößner/Friedrichs, Kapitel 49 in diesem Band) charakterisiert. Da sich standardisierte Befragungen in der Regel auf umfangreiche Populationen (Häder/Häder, Kapitel 18 in diesem Band) beziehen, wird der Herstellung gleicher Bedingungen im Befragungsprozess ein hoher Stellenwert eingeräumt. Durch die Standardisierung ist für die Datenauswertung

sichergestellt, dass unterschiedliche Antworten auf eine Frage auch tatsächlich auf unterschiedliche Angaben der befragten Personen zurückzuführen sind und nicht auf unterschiedliche Bedingungen während der Befragungssituation. Die standardisierte Befragung ist eine der gebräuchlichsten Erhebungsmethoden, die zugleich methodologisch am besten erforscht ist.

44.2 Die standardisierte Befragung im Forschungsprozess

Der Forschungsprozess kann mehr oder weniger differenziert in fünf Phasen unterteilt werden (Diekmann 2007: 192):

- Formulierung und Präzisierung des Forschungsproblems (Stein, Kapitel 7 in diesem Band),
- Planung und Vorbereitung der Erhebung (Stein, Kapitel 7 in diesem Band),
- Datenerhebung,
- Datenaufbereitung (Lück/Landrock, Kapitel 28 in diesem Band)
- Datenauswertung und
- Berichterstattung (Friedrichs, Kapitel 16 in diesem Band).

Mit der Vorbereitung der Erhebung wird die Entscheidung getroffen, welche Art von Fragebogen eingesetzt werden soll, welche Messinstrumente (Burzan, Kapitel 81 in diesem Band) der Fragebogen enthält, wie das Untersuchungsdesign (einmalige oder mehrfache Erhebung, Stein, Kapitel 7 in diesem Band) gestaltet wird, auf welche Population sich die Stichprobe bezieht (Häder/Häder, Kapitel 18 in diesem Band) und letztendlich welche Befragungsform (mündliche, telefonische, internetgestützte oder schriftliche Befragung) eingesetzt werden soll. Besonderes Augenmerk muss auf die Konstruktion von standardisierten Fragebögen gelegt werden. Dies betrifft sowohl die inhaltliche Komplexität des Fragebogens als auch die technische Umsetzung. Ein selbst zu administrierender Fragebogen (Reuband, Wagner/ Hering, Kapitel 47 und 48 in diesem Band) hat höhere Anforderungen an Einfachheit und Verständlichkeit als ein Fragebogen, durch den ein Interviewer (Glantz/Michael, Kapitel 21 in diesem Band) die befragende Person führt. In jedem Fall ist die Vereinbarkeit der Fragebogeninhalte mit forschungsethischen Grundsätzen (Friedrichs, Kapitel 3 in diesem Band) und mit datenschutzrechtlichen Erfordernissen (Mühlchen, Kapitel 4 in diesem Band) zu gewährleisten.

Die theoretische Arbeit muss für eine standardisierte Befragung – im Unterschied zu offenen und teilstandardisierten Befragungen – *vor* der Konstruktion der Fragebögen erfolgen. Dies bedeutet, dass alle für die inhaltlichen Fragestellungen benötigten Konstrukte in operationalisierter Form als getestete und bewährte Fragen und Skalen (Latcheva/Davidov, Kapitel 55 in diesem Band) vorliegen müssen, damit diese im Fragebogen berücksichtigt werden können. Bevor ein standardisierter Fragebogen in die Feldphase geht, sind oft mehrere Pretests (Weichbold, Kapitel 19 in diesem Band) notwendig, um mögliche Probleme bei der Durchführung der Befragung erfassen und beheben zu können.

Nach Scholl (2003: 26) streben standardisierte Befragungen in erster Linie den Vergleich zwischen den Untersuchungsobjekten an, wobei Stichprobenziehung, der Fragebogen und die Interaktion zwischen Interviewer und Befragtem dazu dienen soll, Vereinheitlichung und Objektivierbarkeit der Untersuchungsergebnisse (Krebs/Menold, Kapitel 30 in diesem Band) zu sichern. Zu den *Voraussetzungen für eine erfolgreiche Durchführung von Befragungen* sind folgende Bedingungen zu nennen (Diekmann 2007: 440f.):

1. Die *Existenz einer „gemeinsamen Sprache“*, d.h. Interviewer (Glantz/Michael, Kapitel 21 in diesem Band) und die befragte Person interpretieren die Bedeutung von Fragen und Antworten in gleicher Weise
2. Die *Kooperation des Befragten* (Hlawatsch/Krickl, Engel/Schmidt, Kapitel 20 und 23 in diesem Band), sein Interesse am Thema und die damit verbundene Unterstützung einer wissenschaftlichen Befragung
3. *Anerkennung, dass die eigene Meinung vom Interviewer als wichtig erachtet wird* und
4. Die *Existenz einer „Norm der Aufrichtigkeit“*, d.h. die verinnerlichte Tendenz des Befragten, dem Interviewer eine aufrichtige Antwort zu geben.

Insbesondere die letzte Bedingung hat die methodologische Forschung dazu gebracht, den Befragungsprozess theoretisch zu betrachten und Bedingungen zu untersuchen, bei denen die Aufrichtigkeit der befragten Person anzuzweifeln ist und die Antworten als systematische Antwortverzerrungen einzuordnen sind (Esser 1975, Schuman/Presser 1981, Reinecke 1991). Zu den Einflussfaktoren auf derartige Verzerrungen zählen die sichtbaren und unsichtbaren Merkmale des Interviewers (z.B. Geschlecht, Alter, Interviewerfahrung), Einflüsse in der Interviewsituation (z.B. Anwesenheit dritter Personen), bestimmte Frageformulierungen und Fragemerkmale (z.B. sensitive persönliche Fragen) sowie die Merkmale des Befragten selber (z.B. Meinungslosigkeit, Tendenz zu sozial erwünschtem Antwortverhalten, inhaltsunabhängige Befürwortungstendenzen). Verschiedene Techniken können eingesetzt werden, um das Ausmaß systematischer Antwortverzerrungen in der Befragungssituation gering zu halten. Hierzu zählen sowohl die Trainings der Interviewer (Glantz/Michael, Kapitel 21 in diesem Band) zu möglichst neutralem, einheitlichem Verhalten gegenüber den Befragten als auch die Wahl der richtigen Befragungsform. Auf Grund der Sensitivität bestimmter Befragungsthemen (Hlawatsch/Krickl, Kapitel 20 in diesem Band) sind keine validen Informationen durch anwesende Interviewer zu erwarten, so dass eine Erhebungssituation ohne direkte Kommunikation mit dem Interviewer gewählt werden sollte.

44.3 Fragevarianten

Standardisierte Befragungen weisen einen hohen Grad an Strukturierung bezogen auf das eingesetzte Messinstrument (Fragebogen) auf. Der überwiegende Teil der Fragen wird mit vorgegebenen Antwortkategorien (Franzen, Kapitel 51 in diesem Band) in einer festgelegten Reihenfolge (Klößner/Friedrichs, Kapitel 49 in diesem Band) gestellt. Diese sogenannten *geschlossenen Fragen* (Porst, Kapitel 50 in diesem Band) setzen voraus, dass das Spektrum der Antwortalternativen bekannt ist. Davon zu unterscheiden sind *Hybridfragen*, die ebenfalls feste Antwortvorgaben enthalten, zusätzlich aber die Möglichkeit bieten, nicht vorgesehene Antworten zu geben (beispielsweise unter der Rubrik „Sonstiges“). *Offene Fragen* (Züll/Menold, Kapitel 52 in diesem Band) enthalten dagegen keine Antwortvorgaben, wobei dieses Format in standardisierten Befragungen eher vermieden wird. Sowohl Hybridfragen als auch offene Fragen setzen voraus, dass das Spektrum der Antwortalternativen nicht vollständig bekannt ist (Faulbaum et al. 2009: 20). Eine nach Informationswunsch differenzierte Einteilung der Fragen unterscheidet nach fünf Typen (Diekmann 2007: 471):

1. Einstellungen
2. Fakten und Wissen
3. Ereignisse, Verhaltensintentionen, Verhalten
4. sozialstatistische Merkmale und
5. Netzwerkfragen

44.5 Feldorganisation

Standardisierte Befragungsinstrumente werden in repräsentativen Umfragen eingesetzt. In den meisten Fällen wird die Feldorganisation von privaten Markt- und Meinungsforschungsinstituten, die über entsprechende technische Einrichtungen (z.B. Telefonlabors) und geschulte Interviewer verfügen, übernommen. Die Entwickler des standardisierten Fragebogens bestehen meistens aus einem Forscherteam, welches das Umfrageinstitut zur Durchführung der Befragung beauftragt. In Abhängigkeit vom Aufwand gehört zu dem Auftrag auch die technische Umsetzung des Fragebogens (z.B. bei Online-Befragungen) oder auch die Dateneingabe. Einschließlich der Schulung der Interviewer werden alle wesentlichen Arbeitsschritte der Feldorganisation zwischen Forscherteam und Umfrageinstitut vertraglich festgehalten.

50.3 Die zehn Gebote der Frageformulierung

1. Gebot:

Du sollst einfache, unzweideutige Begriffe verwenden, die von allen Befragten in gleicher Weise verstanden werden!

Was glauben Sie: Wird sich die Konjunktur in Deutschland bis Ende des Jahres 2014 im Vergleich zu heute sehr positiv entwickeln, eher positiv, eher negativ oder sehr negativ, oder wird alles so bleiben, wie es heute ist?

Was glauben Sie: Wie wird die wirtschaftliche Lage in Deutschland am Ende des Jahres 2014 sein: wesentlich besser als heute, etwas besser, gleichbleibend, etwas schlechter oder wesentlich schlechter?

2. Gebot:

Du sollst lange und komplexe Fragen vermeiden!

Wie Sie wissen, sind manche Leute politisch ziemlich aktiv, andere Leute finden dagegen oft keine Zeit oder haben kein Interesse, sich an politischen Dingen aktiv zu beteiligen. Ich lese Ihnen jetzt eine Reihe von Sachen vor, die Leute tun. Bitte sagen Sie mir jedes Mal, wie oft Sie persönlich so etwas tun bzw. wie häufig das bei Ihnen vorkommt. (Liste mit den Antwortkategorien oft - manchmal - selten - niemals). Zuerst: wie oft führen Sie eine politische Diskussion?

Wie häufig nehmen Sie aktiv an Diskussionen über politische Themen teil, oft, manchmal, selten oder nie?

3. Gebot:

Du sollst hypothetische Fragen vermeiden!

Stellt man dagegen bei einer Befragung von Jugendlichen zwischen 14 und 20 Jahren die Frage, was sie tun würden, wenn sich ihr 16-jähriger Sohn vom Christentum ab- und dem Islam zuwenden würde, wird das eher zu wenig belastbaren Informationen führen, weil die meisten der befragten Jugendlichen sich mit dieser Thematik wohl noch nicht auseinandergesetzt haben (alleine schon die Vorstellung, einen 16-jährigen Sohn zu haben, dürfte die befragten Jugendlichen etwas überfordern).

4. Gebot:

Du sollst doppelte Stimuli und Verneinungen vermeiden!

Es ist nicht gut, wenn Kinder ihren Eltern nicht gehorchen

Es ist gut, wenn Kinder ihren Eltern gelegentlich widersprechen.

5. Gebot:

Du sollst Unterstellungen und suggestive Fragen vermeiden!

Führende Wissenschaftler sind der Ansicht, dass Autoabgase das Wachstum von Kindern hemmen können. Halten Sie diese Ansicht für richtig, oder halten Sie diese Ansicht für falsch?

Halten Sie die Aussage, dass Autoabgase das Wachstum von Kindern hemmen können, für richtig oder für falsch?

6. Gebot:

Du sollst Fragen vermeiden, die auf Informationen abzielen, über die viele Befragte mutmaßlich nicht verfügen!

Sind in Ihrer Gemeinde bereits Maßnahmen zur Umsetzung der lokalen Agenda 21 getroffen worden?

7. Gebot:

Du sollst Fragen mit eindeutigen zeitlichen Bezug verwenden!

Sind Sie in den letzten Wochen irgendwann einmal zum Essen in ein Restaurant gegangen?

Sind Sie im letzten Monat, also im Mai 2014 irgendwann einmal zum Essen in ein Restaurant gegangen?

8. Gebot:

Du sollst Antwortkategorien verwenden, die erschöpfend und disjunkt (überschneidungsfrei) sind!

Wie viele Vorträge zum Thema „Gesundes Leben“ haben Sie im Jahre 2014 bisher gehört?

... und den Antwortkategorien ...

- keinen
- einen Vortrag
- zwei bis fünf Vorträge
- fünf Vorträge oder mehr

Disjunkt wären die folgenden Antwortkategorien:

- keinen
- einen Vortrag
- zwei bis vier Vorträge
- fünf Vorträge oder mehr

9. Gebot:

Du sollst sicherstellen, dass der Kontext einer Frage sich nicht (unkontrolliert) auf deren Beantwortung auswirkt!

10. Gebot:

Du sollst unklare Begriffe definieren!

Was glauben Sie: In welchem Alter beginnt bei Männern normalerweise die Andropause?

Unter Andropause versteht man eine Entwicklung im Alternsprozess von Männern, die mit der Menopause bei Frauen vergleichbar ist. Was glauben Sie ...

Auszug aus: Reinecke J (2014). Grundlagen der standardisierten Befragung. In: Baur N, Blasius J (Hg.) Handbuch Methoden der empirischen Sozialforschung. Springer VS, Wiesbaden.

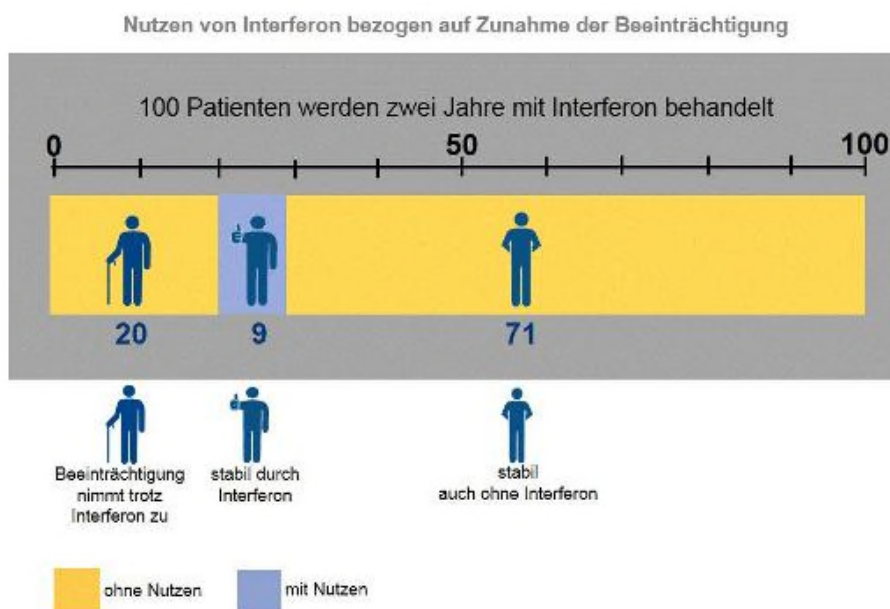
Arbeitsauftrag Teil II

Stellen Sie sich vor...

Sie haben eine neue evidenzbasierte Gesundheitsinformation zum Thema medikamentöse Schubtherapie bei Multipler Sklerose entwickelt. Um die absolute Risikoreduktion kompakt darzustellen, haben Sie sich eine neue Form des Balkendiagrammes überlegt. Um sicher zu gehen, dass die Grafiken verstanden werden, planen Sie eine Nutzertestung.

Überlegen Sie, wie Sie methodisch vorgehen würden. Wie viele und welche Personen (Eigenschaften Alter, Geschlecht etc.) würden Sie in die Nutzertestung einbeziehen? Überlegen Sie sich auch, je nachdem welche Methodik Sie gewählt haben, welche konkreten Fragen Sie den Teilnehmenden stellen würden.

Bitte notieren Sie Ihre Überlegungen (15 Min.) und stellen diese im Anschluss dem Plenum vor.



Quelle: Kasper J, Köpke S, Mühlhauser I, Heesen C. Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft; 2013 [Available from: www.dmsg.de/multiple-sklerose-news/ms-forschung/online-umfrage-zur-praesentation-von-risikoinformation-zu-multiple-sklerose/]

Stellen Sie sich vor...

Sie haben eine interaktive Entscheidungshilfe zum Thema Brustrekonstruktion nach Brustkrebs entwickelt. Es werden verschiedene Formen der Brustrekonstruktion vorgestellt. Diese beinhaltet unter anderem ein Value-Clarification Tool. Die Nutzerinnen können sich durch verschiedene Kapitel durchnavigieren. Um sicherzustellen, dass die Informationen aufgefunden werden und eine sinnvolle Logik für die Nutzerinnen ergeben, planen Sie eine Nutzertesting.

Überlegen Sie, wie Sie methodisch vorgehen würden. Wie viele und welche Personen (Eigenschaften Alter, Geschlecht etc.) würden Sie in die Nutzertesting einbeziehen? Überlegen Sie sich auch, je nachdem welche Methodik Sie gewählt haben, welche konkreten Fragen Sie den Teilnehmenden stellen würden.

Bitte notieren Sie Ihre Überlegungen (15 Min.) und stellen diese im Anschluss dem Plenum vor.

Breconda Breast Reconstruction
Decision Aid

Breast Cancer Network Australia ▶

Welcome to BRECONDA, the online breast reconstruction decision aid.

BRECONDA aims to help you make decisions about breast reconstruction.

To use BRECONDA, you need to create an account. This allows you to save your answers and come back to them.

To get started, login or create an account below.

Login

Username

Password

☐ Remember Me

LOG IN

[Create an account ▶](#)
[Forgot your username?](#)
[Forgot your password?](#)

Introduction to BRECONDA

Lead developer: Kerry Sherman, PhD
Funded by: Cancer Australia and National Breast Cancer Foundation
Last updated: October 2017 (Updated Biennially)

Breast Cancer Network Australia
 MACQUARIE University
 BCI
 NSW Health
 Western Sydney Local Health District

© 2018 Macquarie University and Western Sydney Local Health District. All rights reserved.

Macquarie University Privacy Policy | Breast Cancer Network Australia Privacy Policy

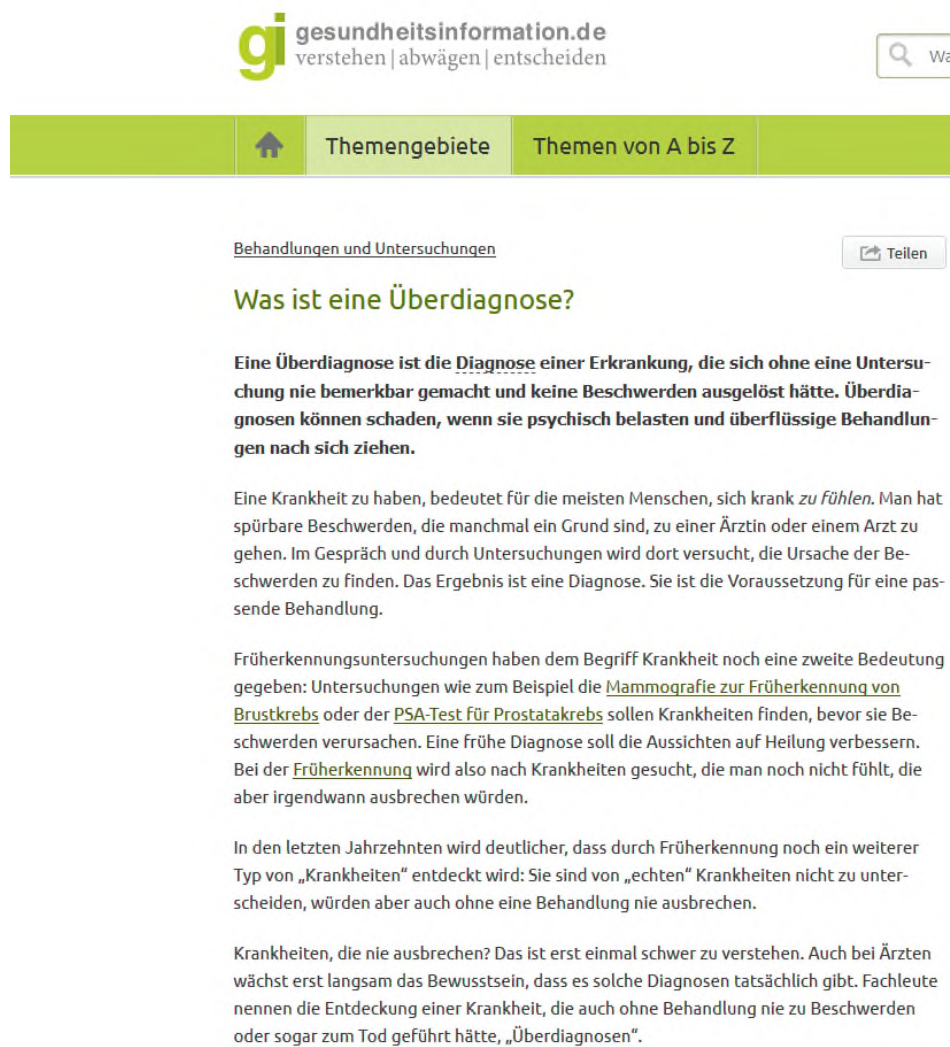
Quelle: Sherman K. Breconda. Breast Reconstruction Decision Aid 2017 [Available from: <https://breconda.bcna.org.au/>].

Stellen Sie sich vor...

Sie haben einen laienverständlichen Text zum Thema Überdiagnosen in Ergänzung zu einer evidenzbasierten Gesundheitsinformation zum Prostatakarzinom entwickelt. In den ersten Fokusgruppen wurde deutlich, dass dieser Text schwer von Laien verstanden wird. Sie haben deshalb den Text bereits mehrfach überarbeitet und erste positive Rückmeldungen innerhalb einer Fokusgruppe bekommen. Sie möchten aber sichergehen, dass dieser Text von der Zielgruppe verstanden wird.

Überlegen Sie, wie Sie methodisch vorgehen würden. Wie viele und welche Personen (Eigenschaften Alter, Geschlecht etc.) würden Sie in die weitere Nutzertesting einbeziehen? Überlegen Sie sich auch, je nachdem welche Methodik Sie gewählt haben, welche konkreten Fragen Sie den Teilnehmenden stellen würden.

Bitte notieren Sie Ihre Überlegungen (15 Min.) und stellen diese im Anschluss dem Plenum vor.



The screenshot shows the website 'gesundheitsinformation.de' with the tagline 'verstehen | abwägen | entscheiden'. The navigation bar includes 'Themengebiete' and 'Themen von A bis Z'. The article title is 'Was ist eine Überdiagnose?' under the category 'Behandlungen und Untersuchungen'. The article text explains that an overdiagnosis is a diagnosis of a disease that would not have been noticeable without investigation and would not have caused symptoms. It notes that overdiagnosis can be harmful as it causes psychological stress and unnecessary treatments. The text further explains that early detection investigations have a second meaning: finding diseases before symptoms appear, such as mammography for breast cancer or PSA tests for prostate cancer. It concludes that in recent decades, it has become clearer that through early detection, a further type of 'disease' is discovered: 'false' diseases that would not have broken out without treatment.

Quelle: Was ist eine Überdiagnose? Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2017 [Available from: www.gesundheitsinformation.de/was-ist-eine-ueberdiagnose.3058.de.html].

Stellen Sie sich vor...

Sie haben eine evidenzbasierte Gesundheitsinformation zum Thema Erektionsstörungen bei Männern entwickelt. Sie möchten gern eine Nutzertesting durchführen.

Welches methodische Vorgehen halten Sie für angemessen? Überlegen Sie, wie Sie methodisch vorgehen würden. Beziehen Sie in Ihre Überlegungen die Vulnerabilität der Zielgruppe mit ein.

Wie viele und welche Personen (Eigenschaften Alter, Geschlecht etc.) würden Sie in die Nutzertesting einbeziehen? Überlegen Sie sich auch, je nachdem welche Methodik Sie gewählt haben, welche konkreten Fragen Sie den Teilnehmenden stellen würden.

Bitte notieren Sie Ihre Überlegungen (15 Min.) und stellen diese im Anschluss dem Plenum vor.

Erection Problems: Should I Take Medicine?

You may want to have a say in this decision, or you may simply want to follow your doctor's recommendation. Either way, this information will help you understand what your choices are so that you can talk to your doctor about them.

Erection Problems: Should I Take Medicine?

1

Get the Facts

2

Compare Options

3

Your Feelings

4

Your Decision

5

Quiz Yourself

6

Your Summary

Get the facts

Your options

- Take medicine for erection problems.
- Don't take medicine. Try home treatment instead.

Key points to remember

- There are a number of treatments for erection problems. But medicines such as Cialis, Levitra, and Viagra are usually tried first, because they work well and are easy to use. About 70 out of 100 men who use these medicines are able to have an erection and successfully have intercourse, and 30 out of 100 are not.¹
- These medicines are not an option if you have heart disease and need to take nitroglycerin or other medicines that contain nitrates.
- If you and your partner feel that sexual intercourse is an important part of your relationship, you may want to try medicine. It's important to talk about your and your partner's sexual preferences. Couples often assume that each of them knows what the other person likes when it comes to sex. But sometimes they are wrong.
- You may be able to treat some erection problems on your own. You can make lifestyle changes, such as quitting smoking or drinking less alcohol. Doing sensual exercises with your partner may also help.

FAQs

What is an erection problem?	+
What causes an erection problem?	+
Why treat an erection problem?	+
What do you need to know about these medicines?	+
What if you don't use these medicines to treat an erection problem?	+
Next >	
Credits and References	+

Current as of: September 26, 2018

Author: Healthwise Staff

Medical Review: E. Gregory Thompson, MD - Internal Medicine & Adam Husney, MD - Family Medicine & Christopher G. Wood, MD, FACS - Urology

Quelle: Healthwise Staff. Erection Problems: Should I Take Medicine? 2018 [Available from: www.healthwise.net/ohridecisionaid/Content/StdDocument.aspx?DOCHWID=ug1865].

Erstellung einer zielgruppenspezifischen, evidenzbasierten Gesundheitsinformation

Gruppe 1: Bluthochdruckbehandlung bei Diabetes mellitus Typ 2

Stellen Sie sich vor, Sie erhalten den Auftrag, eine Gesundheitsinformation zu dem Thema Bluthochdruckbehandlung zur Vorbeugung von „Diabeteskomplikationen“ zu entwickeln.

Ihre Zielgruppe sind Patientinnen und Patienten zwischen 40 und 70 Jahren mit Typ 2 Diabetes, die bisher noch keinen Herzinfarkt oder Schlaganfall hatten. Der Auftrag wird Ihnen von Hausärzten erteilt, die Ihre Praxen in einem Stadtgebiet mit hohem Migrantenanteil haben. Ziel soll es sein, möglichst viele der Patientinnen und Patienten anzusprechen.

Ziel einer intensivierten Bluthochdruckbehandlung ist die Vorbeugung von Diabeteskomplikationen, dazu werden Tod durch Überzuckerung oder Unterzuckerung, Herzinfarkt, Angina pectoris, Herzversagen, Schlaganfall, Nierenversagen, Amputationen und Schädigungen an den Augen gezählt.

In der vorliegenden Studie (RCT, UKPDS 1998) wurden in der Interventionsgruppe (intensive Therapie, „Tight control“) β -Blocker und ACE-Hemmer in hohen Dosierungen verwendet, um einen Blutdruck $< 150/85$ mm Hg zu erreichen. In der Kontrollgruppe (übliche Versorgung, „Less tight“) wurde ein Zielwert von $< 180/105$ mm Hg formuliert.

Nach 9 Jahren Follow-up lag der mittlere Blutdruck in der Interventionsgruppe bei 114/82 mm Hg und in der Kontrollgruppe bei 154/87 mm Hg.

Ergebnisse:

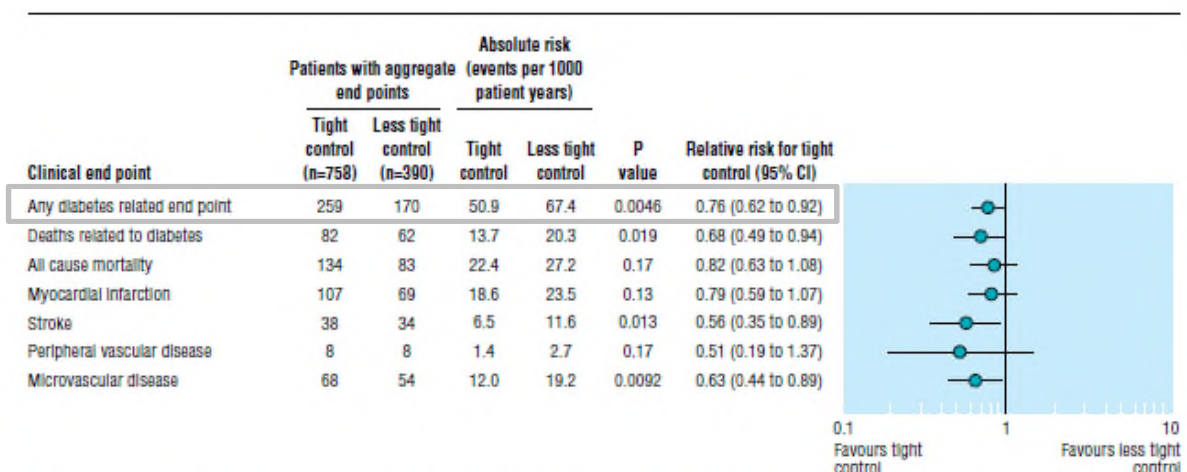


Fig 4 Numbers of patients who attained one or more clinical end points in aggregates representing specific types of clinical complications, with relative risks comparing tight control of blood pressure with less tight control

Quelle: UK Prospective Diabetes (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317:703-13.

Aufgaben:

1. Formulieren Sie die Zielsetzung Ihrer Information. Wen möchten Sie mit der Information ansprechen?

■ Sie können die Vorgaben dazu gerne erweitern oder spezifizieren.

2. Erstellen Sie eine Gliederung / ein Inhaltsverzeichnis für die Gesundheitsinformation.

Impressum: Autoren, Hrsg, Erstellungszeitpunkt, Update?, Finanzierung
Einleitung: Wer wird adressiert (Menschen mit Diab. Mellitus Typ II und Bluthochdruck), Zielsetzung der EBGI: Informierte Entscheidung (intensivierte Bluthochdrucktherapie)
Krankheitsbild: Bluthochdruck bei Diabetes mellitus Typ II -> Risiken für Folgeschäden
Natürlicher Verlauf von Bluthochdruck in Verb. mit Diab. Mellitus Typ II, Wahrscheinlichkeit der Risiken für Folgeschäden ohne Intervention?
Ziele der Behandlung des Bluthochdrucks -> Folgeschäden vermeiden
Die medikamentöse Behandlung des Bluthochdrucks
Nutzen und Schaden der medikamentösen Therapie des Bluthochdrucks bei Diab. Mellitus Typ II
Weitere Informationen, Beratungsstellen
Referenzen

3. Welche zielgruppenspezifischen Aspekte würden Sie berücksichtigen? Wie würden Sie die Information gestalten, um diesen Aspekten gerecht zu werden?

Leicht verständliche Sprache, Abbildungen, ggf. wenn Bilder verwendet werden auch Menschen mit Migrationshintergrund, Übersetzung?

4. Formulieren Sie die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Diabeteskomplikationen“ (Werte „Any diabetes related end point“ in Fig. 4) laienverständlich.

- Ergänzen Sie Ihre Darstellung durch eine entsprechende Grafik.
- Bitte beachten Sie: „Anzahl Ereignisse / 1000 Patientenjahre“ können als „Anzahl Ereignisse / 100 Personen in 10 Jahren“ dargestellt werden.

$$ARR = 67.4 - 50.9 = 16,5 = 17$$

67 von 100 Personen mit Diab. Mellitus Typ II und einem Bluthochdruck erleiden innerhalb von 10 Jahren eine Diabeteskomplikation (Herzinfarkt, Schlaganfall, Nierenversagen etc.), wenn sie mit der üblichen Blutdrucktherapie behandelt werden.

51 von 100 Personen mit Diab. Mellitus Typ II und einem Bluthochdruck erleiden innerhalb von 10 Jahren eine Diabeteskomplikation, wenn sie mit einer intensivierten Blutdrucktherapie behandelt werden.

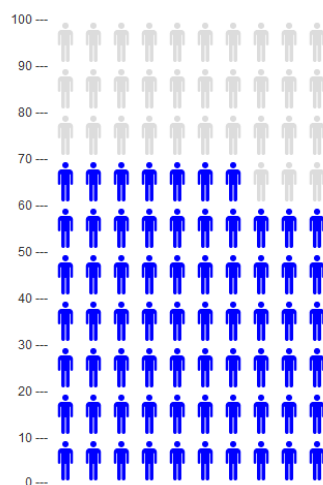
Das bedeutet, 16 (Cave Rundung) von 100 Personen haben nach 10 Jahren einen Nutzen von einer intensivierten Blutdrucktherapie dadurch, dass sie eine Diabeteskomplikation weniger erleiden. 84 haben keinen Nutzen, weil sie entweder ohnehin keine Komplikation erlitten hätten oder diese durch die intensivierte Therapie nicht verhindert werden konnten.

Grafische Darstellung:

Nach 10 Jahren

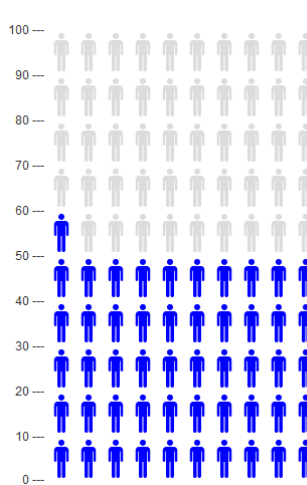
Von 100 Menschen mit Diabetes mellitus Typ II und Bluthochdruck erleiden nach...

üblicher Therapie



67 von 100 erleiden eine Komplikation

intensivierter Bluthochdruckbehandlung



51 von 100 erleiden eine Komplikation

Erstellung einer zielgruppenspezifischen, evidenzbasierten Gesundheitsinformation

Gruppe 2: Adenotonsillektomie bei Kindern

Stellen Sie sich vor, Sie erhalten den Auftrag, eine Gesundheitsinformation zu dem Thema Adenotonsillektomie bei Kindern mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) zu erstellen.

Disease-specific health-related QoL was assessed by caregivers by using the 18-item Obstructive Sleep Apnea (OSA-18) tool. This instrument focuses on perceived impact of OSAS on 5 domains: sleep disturbance, physical suffering, emotional distress, daytime problems, and caregiver concerns.²³ Items are scored on a 7-point scale and totaled, providing a severity score of 18 to 126, with lower scores representing higher QoL. Mean scores for healthy children with no OSAS symptoms are in the range of 31.2 ± 10.4 .²⁴ Scores >60 suggest a moderate impact.

Ihre Zielgruppe sind die betroffenen Kinder und ihre Eltern, die vor der Entscheidung Abwarten vs. Adenotonsillektomie stehen. Ziel der Operation ist eine Reduktion der OSAS-Symptome und damit eine Verbesserung der Lebensqualität der Kinder.

In der vorliegenden Studie (RCT, Garetz 2014) wird die Adenotonsillektomie (eAT) Interventionsgruppe, mit „watchful waiting with supportive care“ (WWSC) verglichen. Eingeschlossen wurden über 450 Kinder zwischen 5 und 9,9 Jahren. Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde mit dem Instrument OSA-18 erhoben (Siehe Ausschnitt Box 1).

Die Lebensqualität wurde zu Beginn der Studie und nach 7 Monaten erhoben.

Box 1: OSA-18

Ergebnisse:

TABLE 3 Change Scores in QoL and Symptom Measures by Treatment Arm

Outcome	eAT		WWSC		Effect Size ^a	p ^b	p ^c
	Baseline	Change	Baseline	Change			
PedsQL (parent) total	77.9 ± 15.4	5.9 ± 13.6	76.7 ± 15.5	0.9 ± 13.3	0.37	<.01	<.01
PedsQL (parent) emotional function	78.2 ± 18.6	4.9 ± 16.7	73.3 ± 19.6	2.1 ± 18.1	0.16	.12	<.01
PedsQL (parent) physical function	80.3 ± 20.3	7.4 ± 19.9	83.1 ± 18.3	-0.7 ± 18.2	0.42	<.01	<.01
PedsQL (parent) school function	74.4 ± 19.6	7.4 ± 18.1	73.2 ± 20.1	0.2 ± 19.7	0.38	<.01	<.01
PedsQL (parent) social function	84.2 ± 19.0	3.2 ± 19.6	81.9 ± 19.3	2.9 ± 17.2	0.02	>.99	.56
PedsQL (child) total	68.3 ± 16.1	3.4 ± 17.3	67.6 ± 14.8	3.3 ± 16.9	0.01	.92	.43
PedsQL (child) emotional function	66.0 ± 23.2	3.9 ± 28.9	64.5 ± 23.5	2.2 ± 29.5	0.06	.55	.07
PedsQL (child) physical function	73.3 ± 18.2	3.0 ± 20.3	73.5 ± 17.0	2.0 ± 22.3	0.05	.63	.38
PedsQL (child) school function	63.1 ± 21.7	4.3 ± 23.9	65.4 ± 19.4	3.5 ± 22.5	0.03	.70	.89
PedsQL (child) social function	68.3 ± 24.8	2.8 ± 26.1	64.0 ± 24.2	7.0 ± 26.2	-0.16	.12	.63
OSA-18 total	53.1 ± 18.3	-21 ± 16.5	54.1 ± 18.8	-4.5 ± 19.3	-0.93	<.01	<.01
OSA-18 sleep disturbance	3.8 ± 1.4	-2.2 ± 1.3	3.8 ± 1.5	-0.5 ± 1.6	-1.14	<.01	<.01
OSA-18 emotional distress	2.4 ± 1.5	2.1 ± 1.5	2.6 ± 1.8	2.6 ± 1.6	-0.30	<.01	.01
OSA-18 physical suffering	2.7 ± 1.4	-0.9 ± 1.3	2.7 ± 1.3	-0.1 ± 1.5	-0.60	<.01	<.01
OSA-18 daytime problems	2.8 ± 1.4	-1.0 ± 1.3	2.9 ± 1.5	-0.1 ± 1.5	-0.68	<.01	<.01
OSA-18 caregiver concerns	2.8 ± 1.5	-1.2 ± 1.4	3.0 ± 1.5	-0.4 ± 1.6	-0.51	<.01	<.01
PSQ-SRBD total	0.5 ± 0.2	-0.3 ± 0.2	0.5 ± 0.2	-0.0 ± 0.2	-1.35	<.01	<.01
PSQ snoring subscale	0.8 ± 0.3	-0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.3	-0.1 ± 0.4	-1.55	<.01	<.01
PSQ sleepiness subscale	0.4 ± 0.3	-0.3 ± 0.4	0.5 ± 0.3	-0.0 ± 0.4	-0.65	<.01	<.01
PSQ behavior subscale	0.4 ± 0.3	-0.1 ± 0.3	0.5 ± 0.3	-0.0 ± 0.3	-0.34	<.01	<.01
SLSC total (mESS)	7.1 ± 4.7	-2.0 ± 4.2	7.5 ± 5.2	-0.3 ± 4.1	-0.42	<.01	<.01

^a Cohen's d.

^b Adjusting stratified variables only: site, race (African American versus non-African American), age (5–7 vs 8–10 years old), and overweight (≥ 85 th vs <85 th BMI percentile).

^c Adjusting for site, race (African American versus non-African American), age (continuous), obese, gender, maternal education (less than high school, high school or higher, or missing/not sure), income ($> \$30,000$, $\leq \$30,000$, or missing), baseline AHI quartile, and baseline outcome variable.

Quelle: Garetz SL, Mitchell RB, Parker PD, Moore RH, Rosen CL et al. Quality of life and obstructive sleep apnea symptoms after pediatric adenotonsillectomy. Pediatrics 2015; 135(2):e477-86.

Aufgaben:

1. Formulieren Sie die Zielsetzung Ihrer Information. Wen möchten Sie mit der Information ansprechen?

■ Sie können die Vorgaben dazu gerne erweitern oder spezifizieren.

2. Erstellen Sie eine Gliederung / ein Inhaltsverzeichnis für die Gesundheitsinformation.

Impressum: Autoren, Hrsg, Erstellungszeitpunkt, Update?, Finanzierung
Einleitung: Wer wird adressiert (Eltern ggf. Kinder und Jugendliche mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom, Zielsetzung der EBG: Informierte Entscheidung (Adenotonsillektomie)
Krankheitsbild: Anatomie Nasen-Rachenraum, obstruktives Schlafapnoesyndrom, Folgen von Schlafapnoe
Natürlicher Verlauf: Was passiert, wenn man Schlafapnoe nicht behandelt?
Ziele der Behandlung -> Verbesserung der Lebensqualität
Adenotonsillektomie (Verfahrensbeschreibung)
Nutzen und Schaden der Adenotonsillektomie
Weitere Informationen, Beratungsstellen
Referenzen

3. Welche zielgruppenspezifischen Aspekte würden Sie berücksichtigen? Wie würden Sie die Information gestalten, um diesen Aspekten gerecht zu werden?

Eltern und Kinder adressieren, evtl. zum Beispiel Comics, die den Inhalt auflockern, Eltern ansprechen, ggf. thematisieren, wie Kinder in die Entscheidung einbezogen werden sollten.

4. Formulieren Sie die Ergebnisse zu dem Endpunkt „krankheitsspezifische Lebensqualität“ (Werte „OSA-18 total“ in Table 3) laienverständlich.

■ Ergänzen Sie Ihre Darstellung durch eine entsprechende Grafik.

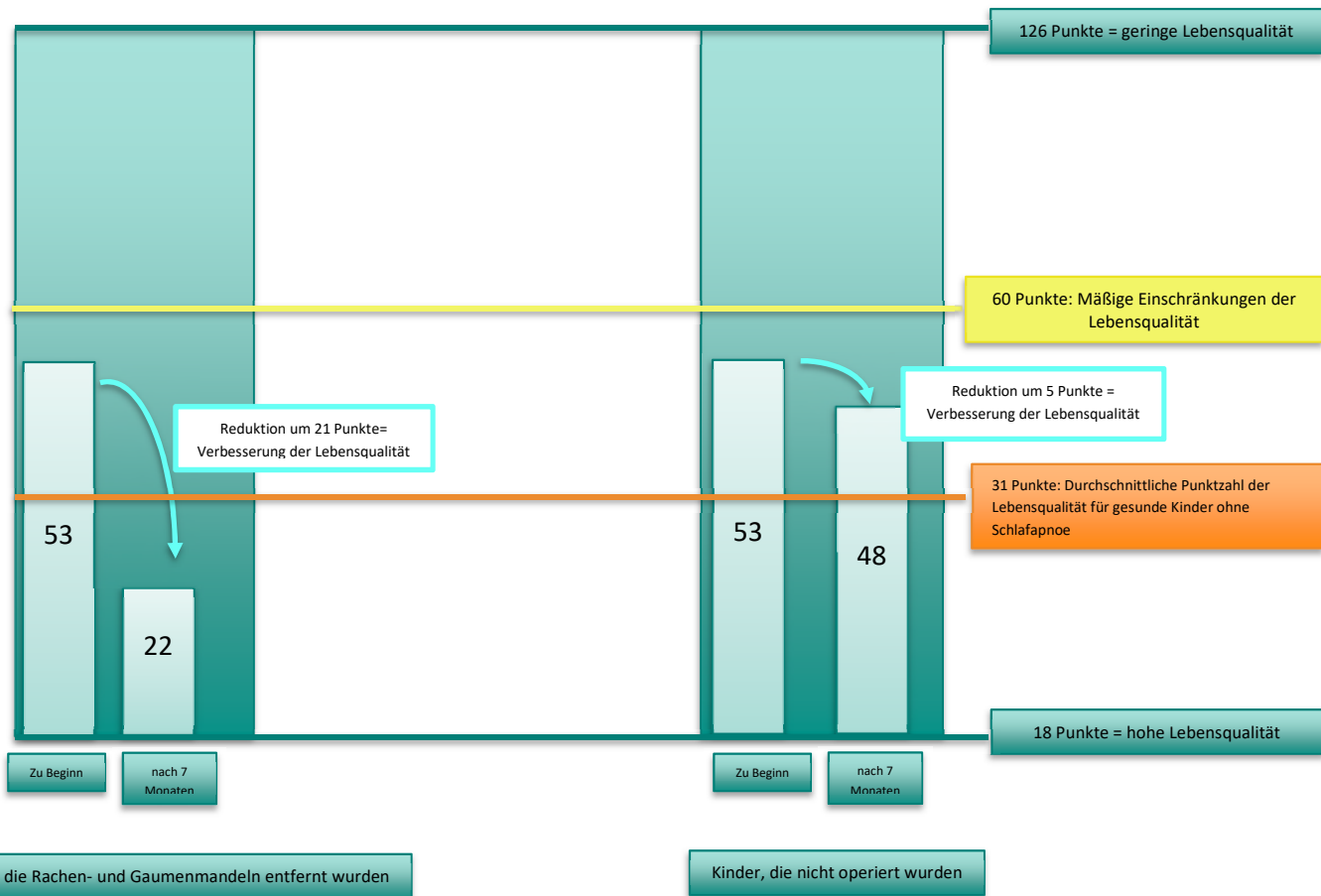
Die Entfernung der Rachen- und Gaumenmandeln soll die Lebensqualität der betroffenen Kinder verbessern. In einer Studie wurde die Entfernung der Rachen- und Gaumenmandeln mit keiner Operation verglichen. Zu Beginn der Studie und nach 7 Monaten wurde die Lebensqualität der Kinder erhoben. Lebensqualität wurde durch die Betroffenen selbst eingeschätzt. Dabei wurden die Bereiche Schlafstörungen, körperliche Beschwerden, emotionale Belastungen, alltägliche Probleme und die Sorgen der Eltern berücksichtigt. Die Lebensqualität wurde für jeden der Bereiche auf einer Skala eingeschätzt und auf einer Skala von 18 bis 126 Punkten zusammengefasst. Niedrige Punktzahlen stehen dabei für eine hohe Lebensqualität und hohe Punktzahlen für eine eingeschränkte Lebensqualität.

Die durchschnittliche Punktzahl eines gesunden Kindes ohne Schlafapnoesyndrom beträgt 31 Punkte, wobei die Werte zwischen 21 und 41 schwanken. Ab 60 Punkten geht man von einer mäßigen Einschränkung aus.

Zu Beginn der Studie hatten die Kinder mit Schlafapnoe alle durchschnittlich 53 Punkte, wobei die Angaben zwischen 35 und 71 Punkten schwankten.

In der Gruppe der Kinder, denen die Rachen- und Gaumenmandeln entfernt wurden, verbesserte sich die Lebensqualität durchschnittlich um 21 Punkte auf 22 Punkte nach 7 Monaten.

In der Gruppe der Kinder, die nicht operiert wurden, verbesserte sich die Lebensqualität durchschnittlich um 5 Punkte auf 48 Punkte.



Erstellung einer zielgruppenspezifischen, evidenzbasierten Gesundheitsinformation

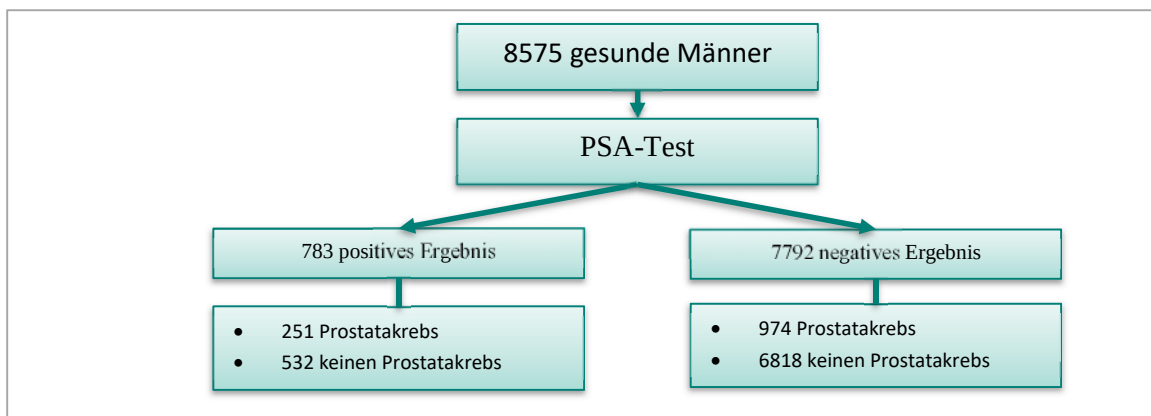
Gruppe 3: PSA-Screening

Stellen Sie sich vor, Sie erhalten den Auftrag, eine Gesundheitsinformation zu dem Thema Früherkennung des Prostatakarzinoms zu erstellen. Ihre Information soll Männer, die sich für die IGeL-Leistung PSA-Screening (PSA = prostataspezifischen Antigen) interessieren, bei der Entscheidung, ob Sie teilnehmen oder nicht, unterstützen.

Ihre Zielgruppe sind „ältere“ Männer, die entweder ihrem Hausarzt oder Urologen mit der Frage nach dem Screening aufsuchen oder dort auf die Möglichkeit aufmerksam gemacht werden.

Ergebnisse:

In der vorliegenden Studie (Teilanalyse einer RCT, Thompson 2005) wurde die Sensitivität und Spezifität für unterschiedliche PSA-Werte bestimmt. Untersucht wurden 8575 gesunde Männer, 55 Jahre oder älter, mit einem Follow-up von 7 Jahren. Bei 1125 dieser Männer wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert (Grafik 1). Die Sensitivität bei einem PSA-Wert mit einem Cut off von 4,1ng/ml betrug 20,5 und die Spezifität lag bei 93,8% (s. Tabelle 3).



Grafik 1: Follow up der Studienteilnehmer und deren Testergebnisse.

Table 3. Sensitivity and Specificity for Prostate Cancer and High-Grade Disease, by Cutpoints of Prostate-Specific Antigen (PSA) and by Age*

PSA, ng/mL	Any prostate cancer (n = 1225) vs No Cancer (n = 4362)		Gleason Grade ≥7 (n = 250) vs Gleason Grade <7 or No Cancer (n = 5325)		Gleason Grade ≥8 (n = 57) vs Gleason Grade <8 or No Cancer (n = 5518)	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
1.1	83.4	38.9	92.8	37.0	94.7	35.9
1.6	67.0	58.7	84.4	54.8	89.5	53.5
2.1	52.6	72.5	75.6	67.3	86.0	65.9
2.6	40.5	81.1	67.2	76.5	78.9	75.1
3.1	32.2	86.7	57.6	82.3	68.4	81.0
4.1	20.5	93.8	40.4	90.0	50.9	89.1
6.1	4.6	98.5	13.2	97.8	26.3	97.5
8.1	1.7	99.4	4.8	99.0	10.5	99.0
10.1	0.9	99.7	2.4	99.5	5.3	99.5

Quelle: Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/mL or Lower. JAMA 2005; 294(1):66-70.

Aufgaben:

- Formulieren Sie die Zielsetzung Ihrer Information. Wen möchten Sie mit der Information ansprechen?
 - Sie können die Vorgaben dazu gerne erweitern oder spezifizieren.
- Erstellen Sie eine Gliederung / ein Inhaltsverzeichnis für die Gesundheitsinformation.

Impressum: Autoren, Hrsg, Erstellungszeitpunkt, Update?, Finanzierung
Einleitung: Wer wird adressiert (Männer über 55 Jahre ohne Prostatakrebsvorgeschichte), Zielsetzung der EBGI: Informierte Entscheidung (PSA Test)
Krankheitsbild: Risiko an Prostatakrebs zu erkranken
Natürlicher Verlauf: Prävalenz von Prostatakrebs
Ziele der Früherkennung -> Prostatakrebs frühzeitig zu erkennen um Mortalität zu verringern
Alternativen zum PSA Test: Nichts tun, Tastuntersuchung etc.
PSA Test, Durchführung, Kosten
Testgüte: PPW, NPW
Nutzen und Schaden des PSA Tests: Risiken für Überdiagnosen, Auswirkungen auf die Mortalität etc., unnötige Biopsien, Beunruhigung
Weitere Informationen, Beratungsstellen
Referenzen

- Welche zielgruppenspezifischen Aspekte würden Sie berücksichtigen? Wie würden Sie die Information gestalten, um diesen Aspekten gerecht zu werden?

Männer ansprechen, Broschüre (da Männer über 50 ?) und Online, kompakt

- Formulieren Sie die Ergebnisse zu der Testgüte des PSA-Tests mit dem Cut-off Wert 4,1 ng/ml (nicht differenziert nach Alter oder Gleason-Score) laienverständlich.
 - Ergänzen Sie Ihre Darstellung durch eine entsprechende Grafik.

Vierfeldertafel

	Prostatakrebs		
	Ja	Nein	
Positiver Test	251	532	783
Negativer Test	974	6818	7792
Gesamt	1225	7350	8575

$$PPV = 251/783 = 0,32 = 32\%$$

$$NPV = 6818/7792 = 0,88 = 88\%$$

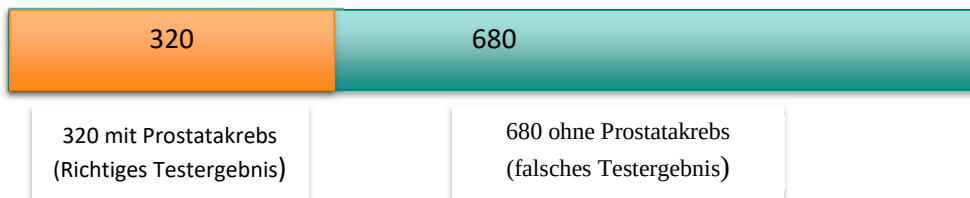
Von 1000 Männern, die einen positiven PSA-Test erhalten, haben 320 Prostatakrebs.
680 Männer haben keinen Krebs.

Von 1000 Männern, die ein negatives Testergebnis erhalten, haben 880 keinen Krebs.
Bei 120 von 1000 Männern ist der Test negativ, obwohl sie Prostatakrebs haben.

Testergebnisse des PSA-Tests

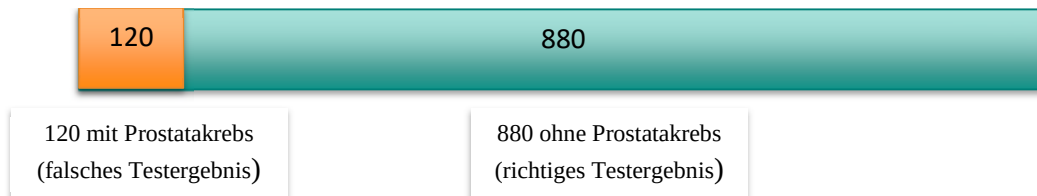
Was sagt ein positives Testergebnis?

Von 1000 Männern mit einem positiven Testergebnis haben 320 Prostatakrebs und
680 Männer keinen Prostatakrebs



Was sagt ein negatives Testergebnis?

Von 1000 Männern mit einem negativen Testergebnis haben 120 Prostatakrebs und
880 Männer keinen Prostatakrebs.



Lösungen Nutzertesting

Beispiel	Lösung
PSA Screening / Überdiagnose	Survey oder erneute Fokusgruppe
MS / Grafik	Think Aloud, Einzelinterview oder wenn man davon ausginge, dass die Grafik bereits gepretestet wurde, könnte auch ein Survey oder sogar ein RCT mgl. sein
Brustrekonstruktion	Think Aloud
Erektionsstörungen	Einzelinterviews aufgrund der Vulnerabilität der Zielgruppe oder einzelne Selbsthilfegruppen anfragen.

Checkliste zur Bewertung von Gesundheitsinformationen

Kriterium	Anmerkung (Beschreibung, Seitenangabe)	Bewertung		
		😊	😐	😞
1. Sind die Autorinnen und Autoren und deren fachliche Qualifikation genannt?	Ja, Impressum	X		
2. Haben Patientinnen und Patienten, Pflegende, Angehörige oder andere an der Gesundheitsinformation mitgearbeitet?	Ältere Menschen, S. 7, Abs. unten	X		
3. Wann wurde die Gesundheitsinformation erstellt oder aktualisiert?	2009, Impressum → Angabe da, Info allerdings relativ alt.		X	
4. Wann soll sie wieder überarbeitet werden?	Keine Angabe			X
5. Werden Interessenkonflikte offengelegt?	Fehlt			X
6. Ist angegeben, wer die Gesundheitsinformation finanziert hat?	Fehlt			X
7. Sind die Ziele der Gesundheitsinformation definiert?	Ja, S. 7 Mitte, S. 8 unten	X		
8. Ist die Zielgruppe der Gesundheitsinformation definiert?	S. 9; 1. Abs.	X		
9. Sind die verwendeten Referenzen angegeben?	S. 58 ff., im Text wird auch darauf verwiesen	X		
10. Gibt es weiterführende Literatur und Linktipps?	Ja, S. 50-51	X		
11. Sind weitere Anlaufstellen (z.B. Beratungsstellen) genannt?	Ja, S. 52	X		
12. Wird das zugrundeliegende gesundheitliche	Ja, S. 13-18	X		

Kriterium	Anmerkung (Beschreibung, Seitenangabe)	Bewertung		
		😊	😐	😞
Problem/die Problemstellung erläutert?				
13. Wird der natürliche Verlauf (Wahrscheinlichkeit, mit der sich z.B. ein Beschwerdebild auch ohne Intervention verbessert, verschlechtert oder konstant bleibt) beschrieben?	Ja, S. 13-18	X		
14. Werden verschiedene (alle) Optionen genannt und erklärt?	Ja, S. 32 ff.	X		
15. a) <u>Bei einer Behandlungsmaßnahme:</u> Wird angegeben, wie die Behandlungsmaßnahmen wirken? b) <u>Bei einem diagnostischen Test:</u> Wird beschrieben, wie der Test funktioniert?	Ja, bspw. S. 33 ff.	X		
16. Wird der mögliche Nutzen der Intervention (z.B. Behandlung, Test) umfassend beschrieben?	Implizit: Vermeidung / Vorbeugung von Stürzen, sturzbedingten Verletzungen, S. 36-39, 44		X	
17. Wird die Wahrscheinlichkeit des Nutzens der Intervention in verständlicher Weise angegeben? 😊 = absolute Risikomaße einschließlich der absoluten Risikoreduktion/-erhöhung mit Bezugsgröße (1 von je 100 Personen) oder Prozentangabe 😐 = relative Risikoreduktion/-erhöhung, verbale Häufigkeiten (selten,	Unterschiedlich, mal ARR und zusätzlich Prozent, wobei auch Werte <1% kommuniziert werden, zusätzl. NNT und verbale Deskriptoren		X	

Kriterium	Anmerkung (Beschreibung, Seitenangabe)	Bewertung		
		😊	😐	☹️
häufig), Number Needed to Harm ☹️ = gar keine Angabe der Häufigkeit				
18. Werden die möglichen Schäden durch die Intervention (z.B. Nebenwirkungen und Komplikationen) umfassend und vollständig beschrieben?	Wird angesprochen, dass Evidenz fehlt, S. 46	X		
19. Wird die Wahrscheinlichkeit eines Schadens in verständlicher Weise angegeben? 😊 = absolute Risikomaße einschließlich der absoluten Risikoreduktion/-erhöhung mit natürlicher Bezugsgröße (1 von 100 Personen) oder Prozentangabe 😐 = relative Risikoerhöhung/-reduktion, verbale Häufigkeiten (selten, häufig), Number Needed to Harm ☹️ = gar keine Angabe der Häufigkeit	n.a., da keine Evidenz	X		
20. Bei diagnostischen Tests: Gibt es Informationen zu falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen?	n.a.			
21. Wird der Nutzen und Schaden anhand patientenrelevanter Endpunkte (z.B. Mortalität, Komplikationen oder Lebensqualität) dargestellt?	Stürze?, Sturzbedingte Verletzungen Sind Stürze patientenrelevant?		X	

Kriterium	Anmerkung (Beschreibung, Seitenangabe)	Bewertung		
		😊	😐	😞
22. Sind Informationen über die Qualität der verwendeten Evidenz vorhanden?	Ja, S. 36 Infos aus Metaanalyse	X		
23. Werden die Aussagen sinnvoll durch grafische Darstellungen unterstützt? 😊 = Es sind Piktogramme und/oder Balkendiagramme vorhanden. 😐 = Die grafische Darstellung ist unvollständig (z.B. nur für den Nutzen) und/oder die Grafik ist unzureichend beschriftet. 😞 = Es fehlen grafische Darstellungen oder sie verzerren die Ergebnisse (z.B. keine vollständige Legende oder Achsenbeschriftung).	Abb. 4 Piktogramm (S. 39) für ARR prinzipiell gut, aber Ampelfarben ungünstig für Farbfehlsehende Abb. 2, S. 17: Problem Y-Achse (Skalierung)		X	
24. Verwendet die Gesundheitsinformation neutrale Sprache und gibt keine Empfehlungen?	Einige Formulierungen grenzwertig (S. 8, S. 15) = Leichtere Verletzungen, welche Maßnahmen können empfohlen werden (S.8)		X	
25. Werden Narrative eingesetzt? 😊 = Es sind keine Narrative vorhanden. 😞 = Es werden Narrative eingesetzt.	S. 19: Frau Möller			X
26. Wie beurteilen Sie das Layout der Gesundheitsinformation?	Ich persönlich finde es nicht schön, aber ist ja auch fast 10 Jahre alt ;-), Schrift ist aber angemessen groß für die Zielgruppe.			X
27. Wird beschrieben, wie sich die das gesundheitliche Problem auf das tägliche Leben auswirkt?	Ja, S. 33 ff	X		

Kriterium	Anmerkung (Beschreibung, Seitenangabe)	Bewertung		
		😊	😐	😞
28. Sagen die Autorinnen und Autoren auch, wo etwas noch unsicher ist? Werden auch Unsicherheiten über den Nutzen und Schaden einer Maßnahme kommuniziert?	Ja, S. 11 : Statement stat. Unsicherheit S. 22: weniger gut belegt S. 26: Unsicherheitsbereiche S. 31: erhöhtes Sturzrisiko nicht gleichzusetzen mit Sturz S. 36, Übersichtsarbeit = bester Hinweise S. 46 Nebenwirkungen → es fehlen Studien	X		
29. Gesamtfazit: Werden Betroffene ausreichend durch die Gesundheitsinformation informiert, um eine informierte Entscheidung treffen zu können?	Aus meiner Sicht hohe Komplexität mit Likelihood ratio, da hätte man sich vielleicht lieber etwas Anderes überlegen sollen. Was ist zum Beispiel, wenn ich mehrere Risiken habe, wie verändert sich dann mein Risiko. Warum grafische Darstellungen und Risikokommunikation wechselnd? Einheitlich wäre sinnvoller gewesen. Scheint so als wollte man hier ganz viele reinpacken, ist aber ein bisschen konzeptlos gewesen?		X	

Angelehnt an [1-3]

1. Bunge, M., I. Mühlhauser, and A. Steckelberg, *What constitutes evidence-based patient information? Overview of discussed criteria*. Patient Educ Couns, 2010. **78**(3): p. 316-28.
2. Nebeling, T., *Kompetent als Patient - Gut informiert entscheiden*. 2010, Techniker Krankenkasse: Hamburg.
3. Lühnen J, Albrecht M, Mühlhauser I, Steckelberg A. *Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation*. Hamburg: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.; 2017 [Available from: www.leitlinie-gesundheitsinformation.de].

Modul 2: Umsetzung der Leitlinie

Phase/Zeit (1 Tag)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
10 Min./20 Min.	Unterrichtsgespräch		Begrüßung und Feedback zur Online-Phase: Wie ist es Ihnen in der Online-Phase ergangen? Wie haben Sie ILIAS genutzt? Welche Fragen sind für Sie offen geblieben?	TN berichten.
30 Min./10 Min.	PP-Vortrag bis Folie 11		Vortrag zu: Orientierung in der Leitlinie und auf der Webseite, Zielsetzung und Relevanz der Leitlinie, Anwendungsbereich, Erstellungsprozess, Struktur und Inhalte der Leitlinie, Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren, Unterschied zwischen allgemeinen/ethischen Qualitätskriterien	TN hören zu und stellen ggf. Fragen.
95 Min./65 Min.	Unterrichtsgespräch, PP-Vortrag	✓ TN definieren den Mehrwert von EBGI. ✓ Reflektieren ihr bisheriges Vorgehen bei der Erstellung von Gesundheitsinformationen.	TN fragen, wie es Ihnen bei der Bewertung ergangen ist und ob es Verständnisfragen zum Onlinevortrag gibt. Auswertung der Online-Aufgabe zur Bewertung der GI: Gemeinsame Besprechung der Checkliste zur Bewertung von EBGI. Reflexion: <i>„Inwieweit ermöglicht die Information informierte Entscheidungen?“</i> <i>Was ist aus Ihrer Sicht anders im Vergleich zu Ihren bisherigen erstellten Informationen?“</i>	TN tragen ihre Ergebnisse vor.
110 Min./15 Min.	PP-Vortrag bis Folie 25, Unterrichtsgespräch	✓ TN erläutern die Bedeutung der sogenannten bestverfügbaren Evidenz zur Entscheidungsfindung. ✓ TN explorieren die Bedürfnisse und Präferenzen der Betroffenen und beziehen diese ein.	Skizzierung des Erstellungsprozesses bis hin zur systematischen Literaturrecherche: Vortrag zu: • Baum zur Entwicklung von EBPI, Erstellungsprozess von EBGI anhand der MRC guidance Phase 1: Entwicklung • Methodenpapier und Methodenreport • Recherchestrategien: vorhandene GI und Patientenpräferenzen • Zielgruppenorientierung: <i>„An welchen Stellen würden Sie die Zielgruppe einbeziehen?“</i> • Patientenpräferenzen	TN hören zu und stellen ggf. Fragen.

Modul 2: Umsetzung der Leitlinie

Phase/Zeit (1 Tag)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
			Identifizierung der Evidenzbasis	
140 Min./30 Min.	PP-Vortrag, Unterrichtsgespräch		Auswertung der Online-Aufgabe zur Literaturrecherche: - Methodenreport ist online - Stellungnahme (individuelles Feedback) zu Methodenreporten steht TN zur Verfügung (auch bereits in der Online-Phase) - Allgemeines Feedback zu Methodenreporten - Bereitstellung der exemplarischen Lösung - Auswertung der Reflexionsaufgabe: Welche Barrieren und Herausforderungen traten im Prozess des Screenings auf? → Nachbesprechung von methodischen Problemen	TN nennen/diskutieren Herausforderungen und Barrieren im Screeningprozess.
145 Min./5 Min.	PP-Vortrag, ab Folie 26-35	✓ TN dokumentieren den Erstellungsprozess von EBGi systematisch (Literaturrecherche, Critical Appraisal, Datenaufbereitung, theoretische Begründung für spezifische Gestaltungselemente, die nicht durch Leitlinienempfehlungen adressiert sind oder begründete Abweichungen, Nutzertesting und den Revisionsprozess, ggf. Evaluation im Rahmen von RCTs).	- Exemplarische Lösung: Recherchestrategie Nikotinersatztherapie - Evidenzpyramide - Critical Appraisal: CASP, AMSTAR II, Cochrane Risk of Bias tool 2 - Texterstellung: Nutzen und Schaden	TN hören zu und stellen ggf. Fragen.
225 Min./80 Min.	Gruppenarbeit Arbeitsblätter: Zielgruppenorientierung und Darstellung,	✓ TN stellen exemplarisch Informationen aus Originalquellen unter Berücksichtigung der Qualitätskriterien für EBGi dar	<u>Arbeitsaufgabe Zielgruppenorientierung und Darstellung: Erstellung einer zielgruppenspezifischen, evidenzbasierten Gesundheitsinformation</u> Erarbeiten in Gruppe (2-3 TN) jeweils 3 Informationsskizzen zu den Themen: intensivierte	TN arbeiten konzentriert an AA.

Modul 2: Umsetzung der Leitlinie

Phase/Zeit (1 Tag)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
	Flipchart, PPT oder Metaplankarten/-papier, Stifte	und definieren den Mehrwert von EBGi. ✓ TN wenden die Qualitätskriterien für EBGi an ausgewählten Beispielen an.	Therapie eines Hypertonus bei Diab. Mellitus Typ II, Adenotonsillektomie bei Schlafapnoe bei Kindern und PSA-Test.	
285 Min./60 Min.	Unterrichtsgespräch	✓ s.o.	Gruppen werden aufgefordert ihre Ergebnisse des AA zu präsentieren Nachbesprechung: • Wie ist es Ihnen bei der Bearbeitung ergangen? • Was waren Herausforderungen? • Andere TN auffordern, den Gruppen ein Feedback zu geben.	Gruppen präsentieren ihre Ergebnisse mit dem selbstgewählten Medium.
295 Min./10 Min.	PP-Vortrag Folie 36-50	✓ s.o.	• Darstellung von Nutzen und Schaden in absoluten Risikomaßen: • Verdeutlichung durch IQWiG GI • Arbeitsaufgabe: eigene Berechnung der Zahlen zum primären Endpunkt anhand des Cochrane Reviews zur Nikotinersatztherapie von Hartmann-Boyce et al. (2018) (+ Subgruppenanalyse Patch). • Schwierigkeit der Darstellung von Nebenwirkungen (schlechte Berichtsqualität), Fehlinterpretation von Nebenwirkungen (Mühlbauer & Mühlhauser 2016) • Darstellungsform Piktogramme • Umgang mit nicht statistisch signifikanten Unterschieden	
300 Min./5 Min.	PP-Vortrag Folie 51-52	✓ TN entwickeln Strategien zur Nutzertestung für eine konkrete EBGi zur Sicherstellung von Verständlichkeit, Vollständigkeit und Akzeptanz.	Phase 2: Pilotierung Fachliche Prüfung	

Modul 2: Umsetzung der Leitlinie

Phase/Zeit (1 Tag)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
360 Min./60 Min.	Experten erklären, Unterrichtsgespräch, Material/Texte zu Methoden	✓ TN entwickeln Strategien zur Nutzertestung für eine konkrete EBGI zur Sicherstellung von Verständlichkeit, Vollständigkeit und Akzeptanz.	AA Teil I: TN werden gebeten den AA Pilotierung/Nutzertestung zu bearbeiten (4 Expertengruppen, Lesezeit: 20 Min, 5 Min. Austausch innerhalb der Expertengruppen): • Think aloud • Einzelinterviews • Fokusgruppen • Standardisierte Befragungen / Survey (bei wenigen TN weglassen) Möglichst aus jedem Expertenteam setzen sich die TN im Anschluss in neue Gruppen zusammen und berichten sich gegenseitig von den unterschiedlichen Verfahren) (20 Min.). Fragestellungen: • Um welche Methode handelt es sich und wie wird die Methode durchgeführt? • Wofür eignet sich die Methode? • Welche wesentlichen Vor- und Nachteile gibt es bei der Methode? (Wenn zu wenige TN da sind, muss diese Phase im Plenum erfolgen, alle berichten sich gegenseitig von den Verfahren.) Transfer auf Nutzertestung von GI im Unterrichtsgespräch: • Think aloud: z.B. Usability, Grafiken • Einzelinterviews: z.B. vulnerable Gruppen • Fokusgruppen: Art „Goldstandard“ • Survey: repräsentative Umfragen, Vorannahmen prüfen, Einsatz nach bereits erfolgten Fokusgruppen AA Teil II: Nutzertestung zu den Szenarien: Erektionsstörungen, Brustrekonstruktion, Multiple Sklerose und PSA/Überdiagnosen (15 Min.).	TN erstellen zu ausgewählten Ausschnitten aus existierenden EBGI Evaluationskonzepte für die Nutzertestung in Gruppenarbeit.
390 Min./30 Min.	Unterrichtsgespräch	✓ s.o.	• Auswertung des AA Teil II Gruppen präsentieren ihre Ergebnisse	s.o.

Modul 2: Umsetzung der Leitlinie

Phase/Zeit (1 Tag)	Medien/Sozialform	Lernziele	Verhalten der Lehrenden	Erwartetes Verhalten der Lernenden
			Mgl. Fragen: Warum haben Sie sich für das jeweilige Vorgehen entschieden?	
405 Min./15 Min.	Vortrag und Unterrichtsgespräch Folie 54-62	✓ TN benennen nationale und internationale Quellen für evidenzbasierte Gesundheitsinformationen.	Phase 3: Evaluation: - Stellen Sie sich vor, Sie möchten eine Studie durchführen, die die Wirksamkeit Ihrer Gesundheitsinformation zur Raucherentwöhnung untersucht. - Wie würden Sie die Studie aufbauen und durchführen? - Wer dürfte an Ihrer Studie teilnehmen? - Welche Maßnahmen würden Sie mit den Teilnehmenden durchführen? - Woran würden Sie die Wirksamkeit der Gesundheitsinformation festmachen? - Wie würden Sie das Ergebnis beurteilen? - RCT: informierte Entscheidung als patientenrelevanter Endpunkt - RCT von Steckelberg et al. (2011): informierte Entscheidung Darmkrebs-Screening Information Phase 4: Implementierung - Gute Gesundheitsinformationen	
420 Min./15 Min.		✓ TN antizipieren, welche Schwierigkeiten sie im Hinblick auf die Umsetzung der Leitlinie erwarten und diskutieren mögliche Lösungsstrategien.	Ausblick: Wie geht es Ihnen jetzt damit? „Welche förderlichen und hinderlichen Faktoren sehen Sie für sich bei der Erstellung zukünftiger Informationen?“ - Was ist noch offen? - Was fehlt Ihnen?	TN benennen Barrieren und förderliche Faktoren für die Umsetzung in der eigenen Praxis
510 Min./30 Min	Fokusgruppendifkussion		Gemäß Leitfaden	