

# Leitfaden für lebende Leitlinien- und Impfempfehlungen

Version vom 04.04.2024

Dieser „Leitfaden für lebende Leitlinien- und Impfpfehlungen“ wurde im Rahmen des vom Innovationsfonds geförderten Projekts „DEAL – Dynamische Evidenzaktualisierung für Aktuelle Leitlinienempfehlungen“ (Förderkennzeichen 01VSF20019) in Zusammenarbeit des Instituts für Evidenz in der Medizin mit dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), dem Robert Koch Institut (RKI) und dem Institut für medizinisches Wissensmanagement der AWMF (AWMF-IMWi) erstellt.

## KONTAKT:

Kommentare und Änderungsvorschläge an: [bemb.ifem.sec@uniklinik-freiburg.de](mailto:bemb.ifem.sec@uniklinik-freiburg.de)

### **Institut für Evidenz in der Medizin**

**Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg**

Breisacher Straße 86

79110 Freiburg i. Br.

[www.uniklinik-freiburg.de/institut-fuer-evidenz-in-der-medizin.html](http://www.uniklinik-freiburg.de/institut-fuer-evidenz-in-der-medizin.html)

### **Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin**

Tiergarten Tower

Straße des 17. Juni 106-108

10623 Berlin

[www.aezq.de](http://www.aezq.de)

### **RKI**

Robert Koch-Institut

Nordufer 20

13353 Berlin

[www.rki.de](http://www.rki.de)

### **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi)**

Karl von Frisch Straße 1

Philipps Universität

35043 Marburg

[www.awmf.org](http://www.awmf.org)

## AUTOR\*INNEN (DEAL-Team):

**Valérie Labonté<sup>1,2</sup>, Gina Bantle<sup>1</sup>, Cordula Braun<sup>1,2</sup>, Thomas Harder<sup>3</sup>, Philipp Kapp<sup>1</sup>, Monika Nothacker<sup>4</sup>, Vanessa Piechotta<sup>3</sup>, Peggy Prien<sup>5</sup>, Corinna Schaefer<sup>5</sup>, Sabine Schüler<sup>5</sup>, Sabine Schwarz<sup>5</sup>, Waldemar Siemens<sup>1,2</sup>, Iris Thielemann<sup>3</sup>, Jörg Meerpohl<sup>1,2</sup>**

**<sup>1</sup> Institut für Evidenz in der Medizin (für Cochrane Deutschland Stiftung)**

**Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg**  
Breisacher Straße 86  
79110 Freiburg

**<sup>2</sup> Cochrane Deutschland Stiftung**

Berliner Allee 2  
79110 Freiburg

**<sup>3</sup> Robert Koch Institut**

Robert Koch-Institut  
Nordufer 20  
13353 Berlin

**<sup>4</sup> Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF-IMWi)**

Karl von Frisch Straße 1  
Philipps Universität  
35043 Marburg

**<sup>5</sup> Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin**

Tiergarten Tower  
Straße des 17. Juni 106-108  
10623 Berlin

## ZUSAMMENFASSUNG

Dieser **Leitfaden für „Living Guideline Recommendations“, d. h. für „lebende“, bedarfsorientiert rasch aktualisierte Empfehlungen**, wendet sich an Entwickelnde von Leitlinien und Entwickelnde von weiteren Empfehlungen wie z.B. Impfkommisionen, sowie an Erstellende von „Living Systematic Reviews“ (LSR), die an der kontinuierlichen Empfehlungs-Aktualisierung beteiligt sind. In dem Prozess der kontinuierlichen Aktualisierung von lebenden Empfehlungen und der parallelen Erstellung oder Aktualisierung von LSR treten in fast allen Prozess-Schritten Besonderheiten im Vergleich zur turnusmäßigen Aktualisierung von Empfehlungen auf. Dieser Leitfaden beschreibt diese Besonderheiten in 5 Abschnitten:

Die **(1) Auswahl der initialen Empfehlung(en) (Priorisierung)** zur Aktualisierung bzw. die prospektive Einschätzung des künftigen Aktualisierungsbedarfs nach Abschluss einer Aktualisierung. Diese kann mit den im Leitfaden enthaltenen AGIL-Kriterien unterstützt werden (AGIL: Aktualisierungspriorität von Leitlinienempfehlungen). Die Besonderheiten der weiteren Prozessschritte ergeben sich vor allem aus dem Aktualisierungsrhythmus, der durch die Forschungsdynamik, die Anzahl an lebenden Empfehlungen und die vorhandenen Ressourcen bestimmt wird. Dies sind die **(2) Planung der Aktualisierung(en)** einer lebenden Empfehlung, in Bezug auf organisatorische und personelle Abläufe, wie beispielsweise die Zusammensetzung des Aktualisierungs-Teams, die **(3) Evidenzaufbereitung bzw. die Erstellung der LSR**, die durch vorausschauende Planung teils aktualisierungsfreundlich gestaltet werden können, die **(4) Ableitung bzw. Aktualisierung einer Empfehlung** unter Verwendung von Evidence-to-Decision (EtD)-Kriterien sowie die **(5) Folge-Aktualisierungen des LSR**.

Der Leitfaden leitet sich aus den Erkenntnissen aus dem Forschungsprojekt „Dynamische Evidenzaktualisierung für Aktuelle Leitlinienempfehlungen“ (DEAL) ab, das vom Innovationsfonds zwischen 2021 und 2023 gefördert wurde (Förderkennzeichen O1VSF20019). Im diesem Projekt wurde die Zusammenarbeit zwischen einem Evidenz-aufbereitenden Institut und Empfehlungs-entwickelnden Organisationen untersucht und ein Prozess zur raschen Aktualisierung von „lebenden Empfehlungen“ anhand ausgewählter Empfehlungen entwickelt und erprobt. Dieser Leitfaden ist daher als Hilfestellung, nicht aber als verbindliche Handlungsanweisung zu verstehen.

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Glossar</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Über diesen Leitfaden</b> .....	<b>9</b>
1.1 Zielsetzung.....	9
1.2 Warum dieser Leitfaden?.....	9
<b>2 Empfehlungen und systematische Reviews</b> .....	<b>11</b>
2.1 Systematische Reviews als Basis von Empfehlungen .....	11
2.2 Aktualität von systematischen Reviews und daraus abgeleiteten Empfehlungen .....	13
2.3 Living Guidelines und Living Guideline Recommendations.....	14
2.4 Lebende systematische Reviews.....	15
<b>3 Der Prozess der Aktualisierung von Empfehlungen</b> .....	<b>16</b>
3.1 Auswahl der initialen Empfehlung(en) (Priorisierung).....	16
3.1.1 Auswahl und Priorisierung .....	16
3.2 Planung der Aktualisierung(en) einer lebenden LL bzw. Impfpfehlung .....	18
3.2.1 Aufstellung des Aktualisierungs-Teams .....	18
3.2.2 Management von Interessenkonflikten.....	19
3.2.3 Finanzierung.....	19
3.2.4 Zusammenarbeit und Abstimmungsprozesse.....	20
3.3 Evidenzaufbereitung: Erstellung eines lebenden systematischen Reviews (LSR) .....	21
3.3.1 Identifizierung oder Erstellung eines geeigneten SR als Grundlage für den LSR („Basis-Review“) .....	21
3.3.2 Protokoll.....	22
3.3.3 Literatur-Suche.....	23
3.3.4 Studieneinschluss und Studienausschluss .....	24
3.3.5 Datenextraktion .....	24
3.3.6 Bewertung des Bias-Risikos der eingeschlossenen Studien.....	24
3.3.7 Analysemethoden .....	25
3.3.8 Aufbereitung und Dissemination der Ergebnisse .....	25

3.3.9	Digitale Werkzeuge .....	26
3.4	Ableitung / Aktualisierung einer Empfehlung durch die Leitlinien-Gruppe / AG einer Impfkommission (Evidence-to-Decision, EtD) .....	27
3.4.1	Von der Evidenz zur Empfehlung .....	27
3.4.2	Einbringen der aktualisierten Empfehlung in die gesamte (Aktualisierung der) Leitlinie oder Impfpfempfehlung .....	28
3.5	Folge-Aktualisierung des LSR .....	29
3.5.1	Aktualisierungsrhythmus .....	30
3.5.2	Abschluss der Aktualisierungen .....	30
<b>4</b>	<b>Ausblick .....</b>	<b>32</b>
<b>Anhang 1</b>	<b>.....</b>	<b>36</b>

## TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Aktualisierungsoptionen nach dem AWMF-Regelwerk (AWMF 2023) .....	14
Tabelle 2:	Vier Schritte der Bearbeitung einer lebenden Empfehlung .....	16
Tabelle 3:	Zeitaufwand in Personentagen für die Erstellung von drei LSR inklusive Aktualisierungen im Rahmen des DEAL-Projektes .....	19
Tabelle 4:	Szenarien zur Erstellung eines Basis-Reviews .....	22
Tabelle 5:	Beispielhafte Gliederung zur übersichtlichen Darstellung der Übersichtstabellen eines LSR nach Relevanz der Informationen für die Mitglieder der LL-Gruppen bzw. AG einer Impfkommission .....	25
Tabelle 6:	Beispiele für digitale Werkzeuge zur Unterstützung des Living-Prozesses .....	26
Tabelle 7:	Formale Prozesse vor Veröffentlichung von Empfehlungsänderungen .....	28
Tabelle 8:	Mögliche Szenarien vor Folge-Aktualisierungen (übersetzt und adaptiert nach Elliott 2017) .....	30

Abbildung 1:	Algorithmus zum Rechercheablauf für die Erstellung von Leitlinien. Erstellt von Dr. Monika Nothacker und Prof. Dr. Ina Kopp, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF 2023) .....	12
Abbildung 2:	Beispiel für Kennzeichnung aller Schritte eines laufenden LSR in PROSPERO. ....	23

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>AG</b>	Arbeitsgemeinschaft
<b>AGIL</b>	Aktualisierungspriorität von Leitlinienempfehlungen
<b>AMSTAR 2</b>	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
<b>AWMF-IMWi</b>	AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
<b>ÄZQ</b>	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
<b>BÄK</b>	Bundesärztekammer
<b>COPD</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
<b>COVID-19</b>	Coronavirus disease 2019
<b>DEAL</b>	Dynamische Evidenzaktualisierung für Aktuelle Leitlinienempfehlungen
<b>EtD</b>	Evidence-to-Decision (Framework)
<b>GIN</b>	Guidelines International Network
<b>GRADE</b>	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
<b>ifEM</b>	Institut für Evidenz in der Medizin
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>KI</b>	Künstliche Intelligenz
<b>LL</b>	Leitlinie
<b>LSR</b>	Living Systematic Review
<b>MA</b>	Metaanalyse
<b>NVL</b>	Nationale VersorgungsLeitlinie
<b>PICO(S)</b>	Population, Intervention, Comparison, Outcome, (Study Type)
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
<b>RCT</b>	Randomized Controlled Trial
<b>RKI</b>	Robert Koch-Institut
<b>ROB</b>	Risk of Bias
<b>ROBIS</b>	Risk of Bias in Systematic Reviews (Tool)
<b>SR</b>	Systematic Review
<b>STIKO</b>	Ständige Impfkommission beim Robert Koch-Institut
<b>WHO</b>	World Health Organization

## GLOSSAR

Basis-Review	Systematischer Review, der als Ausgangspunkt für den lebenden Aktualisierungsprozess dient.
COPD-LSR	<i>Hier:</i> Im DEAL-Projekt erstellter LSR zur Leitlinien-Empfehlung „E-Zigarette zur Tabakentwöhnung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung“ (NVL COPD).
COVID-19-LSR	<i>Hier:</i> Im DEAL-Projekt erstellter LSR zur Impfeempfehlung: „COVID-19-Impfung bei Kindern <12 Jahren“ (STIKO).
Empfehlung	<i>Hier:</i> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit in diesem Leitfaden verwendeter Sammelbegriff für LL-Empfehlungen und Impfeempfehlungen.
Herzinsuffizienz-LSR	<i>Hier:</i> Im DEAL-Projekt erstellter LSR zur Leitlinien-Empfehlung „Therapieintensivierung mit SGLT2 (Sodium dependent glucose transporter)-Inhibitoren und/oder Sacubitril/Valsartan“ (NVL Herzinsuffizienz).
Impfeempfehlung	Impfeempfehlungen (engl. vaccination recommendation) werden von nationalen Impfkommmissionen (engl. National Immunization Technical Advisory Group; NITAG) abgegeben. Ziel einer Impfeempfehlung ist es, die optimale Impfstrategie für den Einsatz einer Impfung in einem nationalen Impfprogramm zu formulieren, unter Berücksichtigung der Nutzen-Risiko-Bilanz, der epidemiologischen Situation und der Effekte auf Bevölkerungsebene.
Lebende Leitlinie (Living Guideline, lebende LL)	Leitlinie mit kurzem Aktualisierungszeitraum, wird nach AWMF-Regelwerk mindestens jährlich aktualisiert bzw. komplett formal überprüft.
Lebende Leitlinien-Empfehlung (Living Guideline Recommendation)	Aktualisierungseinheit einer lebenden Leitlinie; einzelne Empfehlung in einer lebenden Leitlinie.
Leitlinie (LL)	„Systematisch entwickelte Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergeben, um die Entscheidungsfindung von Ärzt*innen sowie Angehörigen von weiteren Gesundheitsberufen und Patient*innen / Bürger*innen für eine angemessene Versorgung bei spezifischen Gesundheitsproblemen zu unterstützen. Sie sollten auf einer systematischen Sichtung und Bewertung der Evidenz und einer Abwägung von Nutzen und Schaden alternativer Vorgehensweisen basieren.“ (AWMF 2023)
Lebender systematischer Review (Living Systematic Review, LSR)	Systematischer Review, der kontinuierlich bzw. in kurzen Intervallen (z. B. alle drei Monate) aktualisiert wird, indem neue Evidenz aus Studien systematisch identifiziert, bewertet und in den bestehenden Review eingearbeitet wird.
Systematischer Review (Systematic Review, SR)	Wissenschaftliche Übersichtsarbeit, in der die (idealerweise gesamte) verfügbare empirische Evidenz zu einer spezifischen Fragestellung unter Anwendung expliziter, systematischer Methoden identifiziert, kritisch bewertet und zusammengefasst ist.

# 1 ÜBER DIESEN LEITFADEN

## 1.1 Zielsetzung

Dieser Leitfaden beschreibt die methodischen Besonderheiten der kontinuierlichen Aktualisierung von lebenden Empfehlungen in Leitlinien (LL) bzw. von lebenden Impfeempfehlungen auf der Basis von lebenden systematischen Reviews (LSR, *Living Systematic Reviews*). Er soll LL-Entwickelnden, Impfkommisionen und LSR-Erstellenden eine Orientierung bieten, welche Besonderheiten beim Vorgehen zur raschen Aktualisierung von Empfehlungen zu beachten sind.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit verwenden wir im Folgenden den Sammelbegriff „**(lebende) Empfehlungen**“ für sowohl (lebende) LL-Empfehlungen als auch für (lebende) Impfeempfehlungen.

Die grundlegende Methodik zur Erstellung von derartigen Empfehlungen und (lebenden) systematischen Reviews wird hier nicht besprochen. An den entsprechenden Stellen wird mit kurzer Erläuterung auf weiterführende Literatur verwiesen.

Einzelne Abschnitte im Leitfaden beziehen sich nur auf die Entwicklung von LL-Empfehlungen. Dies ist entweder der begrenzten verfügbaren (oder uns bekannten) Literatur oder den begrenzten von uns gemachten Erfahrungen geschuldet. Die Hinweise in diesem Leitfaden können, sofern sinnvoll und ggf. adaptiert, dennoch auch für die Entwicklung von Impfeempfehlungen nützlich sein.

## 1.2 Warum dieser Leitfaden?

Seit Jahrzehnten wird eine exponentielle Zunahme publizierter Studien und systematischer Reviews (SR) beschrieben (Bastian 2010, Ioannidis 2016). 2017 wurde diesem Phänomen mit dem Konzept des LSR begegnet, mit der zeitnahen Einarbeitung neuer Evidenz im Gegensatz zu langen Aktualisierungszyklen (Elliott 2017). Jüngst führte die COVID-19-Pandemie u. a. zu einem starken Anstieg an Studien und wachsender Popularität und Zahl von LSR.

Aktualisierungen von evidenzbasierten LL bzw. von Impfeempfehlungen können durch die Mitglieder einer LL-Gruppe bzw. einer AG einer Impfkommision allein erfolgen oder durch enge Kooperationen mit anderen Organisationen unterstützt werden, die die Empfehlungs-Entwicklung methodisch begleiten oder (L)SR erstellen.

In Deutschland existieren neben lebenden Empfehlungen aus LL und der nationalen Impfstrategie zu COVID-19, weitere Erfahrungen mit Formaten für lebende LL, beispielsweise mit der S3-LL „Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren“<sup>1</sup>. Doch gibt es bisher keinen Leitfaden, der die Besonderheiten der Bearbeitung von lebenden Empfehlungen adressiert.

---

<sup>1</sup> S3-LL Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren:  
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-035OL> (abgerufen 31.07.2023).

Die Erstellung des vorliegenden Leitfadens war Bestandteil des DEAL-Projektes (Dynamische Evidenzaktualisierung für Aktuelle Leitlinienempfehlungen<sup>2</sup>), in dem die Zusammenarbeit zwischen einem Evidenz-aufbereitenden Institut (IfEM<sup>3</sup>) und Empfehlungs-entwickelnden Organisationen (ÄZQ<sup>4</sup>, RKI<sup>5</sup>, AWMF-IMWi<sup>6</sup>) untersucht wurde. Das Projekt wurde zwischen 2021 und 2023 durch den Innovationsfonds gefördert (Förderkennzeichen 01VSF20019).

Das primäre Ziel des DEAL-Projektes war es, einen Prozess zur raschen Aktualisierung von Empfehlungen für lebende LL bzw. von Impfpfehlungen zu entwickeln und zu erproben.

Zu Projektbeginn wurden drei Empfehlungen ausgewählt: „Therapieintensivierung mit SGLT2 (Natrium dependent glucose transporter)-Inhibitoren und / oder Sacubitril / Valsartan“ für die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Chronische Herzinsuffizienz (folgend: „Herzinsuffizienz-LSR“), „E-Zigarette zur Tabakentwöhnung bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)“ für die NVL COPD (folgend: „COPD-LSR“), sowie „COVID-19-Impfung bei Kindern <12 Jahren“ der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim RKI (folgend: „COVID-19-LSR“). Die zweckmäßigen Auswahl-Kriterien waren dabei ein hoher Aktualisierungsbedarf aus Sicht der Leitlinien-Organisationen bzw. der STIKO und die erwartete Umsetzbarkeit im Rahmen des Projektes (z.B. erwartete neu verfügbare Evidenz).

Die NVLs werden am ÄZQ koordiniert und methodisch durch das AWMF-IMWi unterstützt. Aus der NVL COPD war die Arbeitsgruppe (AG) Tabakentwöhnung und aus der NVL Chronische Herzinsuffizienz die AG Medikamentöse Therapie beteiligt. Aus der STIKO war die Unter-AG Kinder der AG für pandemische Fragen (PAIKO) beteiligt. Die Evidenzaufarbeitung übernahm das IfEM.

Zu den drei Empfehlungen wurden zwischen Februar 2022 und März 2023 LSR mit jeweils zwei Aktualisierungen in ungefähr dreimonatigem Rhythmus erstellt. Deren Ergebnisse wurden jeweils der entsprechenden Leitlinien-AG bzw. der STIKO-Unter-AG präsentiert, die nachfolgend über eine mögliche Änderung der bestehenden Empfehlungsformulierung auf Basis der vorgestellten Evidenz berieten („DEAL-Prozess“). Darüber hinaus wurden semi-strukturierte Interviews mit am Projekt beteiligten Methodiker\*innen und Kliniker\*innen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der DEAL-Prozess von den beteiligten Personen akzeptiert wird und um für den Prozess förderliche und hinderliche Faktoren zu identifizieren.

Dieser Leitfaden leitet sich aus den Erkenntnissen aus diesem Projekt ab und ist entsprechend als Hilfestellung, nicht aber als verbindliche Handlungsanweisung zu verstehen.

---

<sup>2</sup> Innovationsfonds: <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/versorgungsforschung/deal-dynamische-evidenzaktualisierung-fuer-aktuelle-leitlinienempfehlungen.399> (abgerufen 31.07.2023).

<sup>3</sup> Institut für Evidenz in der Medizin (IfEM): <https://www.uniklinik-freiburg.de/institut-fuer-evidenz-in-der-medizin.html> (abgerufen 31.07.2023).

<sup>4</sup> Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ): <https://www.aeqz.de/> (abgerufen 31.07.2023).

<sup>5</sup> Robert Koch-Institut (RKI): [https://www.rki.de/DE/Home/homepage\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html) (abgerufen 31.07.2023).

<sup>6</sup> Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Institut für Medizinisches Wissensmanagement: <https://www.awmf.org/die-awmf/imwi> (abgerufen 31.07.2023).

## 2 EMPFEHLUNGEN UND SYSTEMATISCHE REVIEWS

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) definiert LL folgendermaßen (AWMF 2023):

*„Leitlinien sind systematisch entwickelte Aussagen, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergeben, um die Entscheidungsfindung von Ärzt\*innen sowie Angehörigen von weiteren Gesundheitsberufen und Patient\*innen / Bürger\*innen für eine angemessene Versorgung bei spezifischen Gesundheitsproblemen zu unterstützen. Sie sollten auf einer systematischen Sichtung und Bewertung der Evidenz und einer Abwägung von Nutzen und Schaden alternativer Vorgehensweisen basieren.“*

Diese Definition macht deutlich, dass der „gegenwärtige Erkenntnisstand“ regelmäßiger Überprüfung bedarf und die Erstellung von LL – und im Sinne dieses Leitfadens auch von Impfeempfehlungen – nach hochwertigen Methoden zu erfolgen hat.

### 2.1 Systematische Reviews als Basis von Empfehlungen

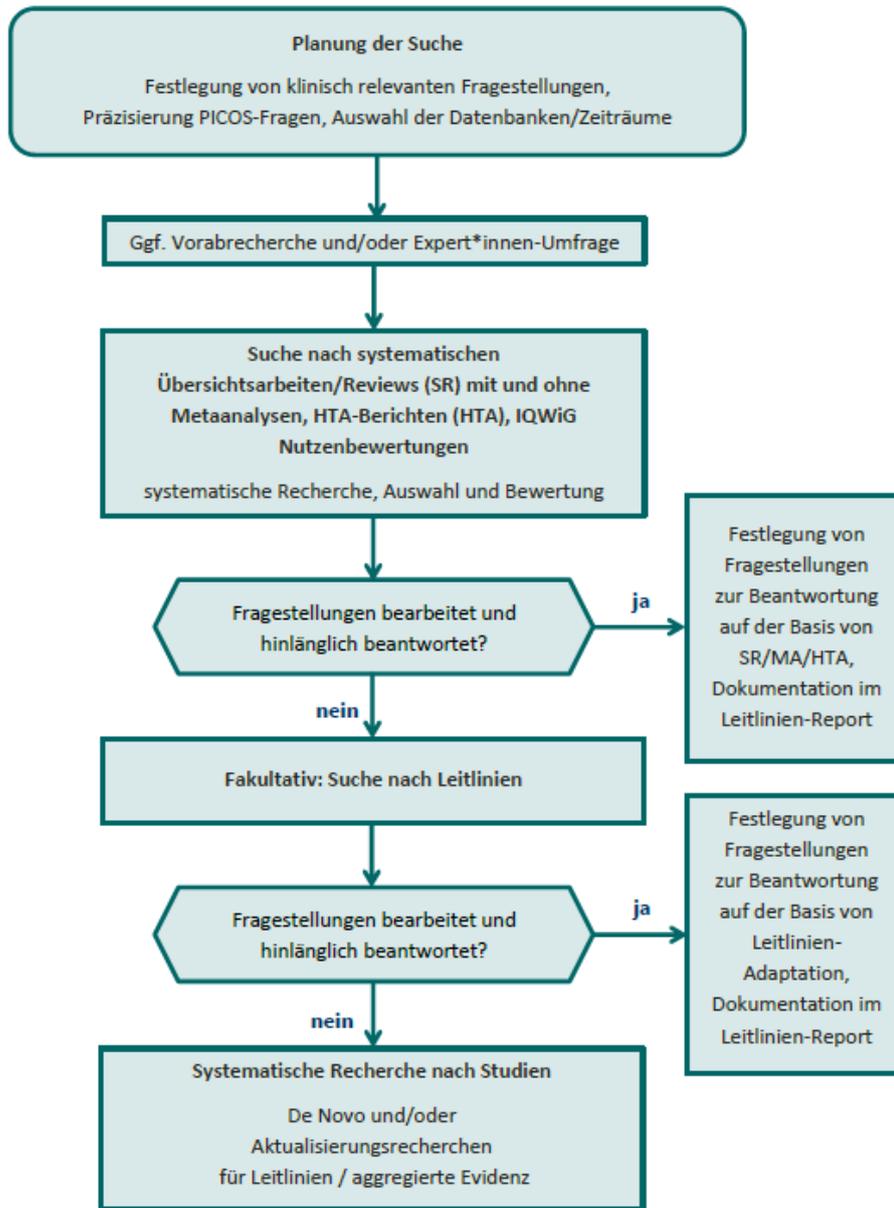
Evidenzbasierten Empfehlungen<sup>7</sup> soll die beste verfügbare Evidenz zugrunde liegen. Diese Evidenz systematisch zu identifizieren, zu bewerten und zu synthetisieren, kann LL-Entwickelnde und Impfkommisionen vor große Herausforderungen stellen. Beispielsweise kann die Zahl der verfügbaren Studien sehr hoch und deren Extraktion, Bewertung und Zusammenfassung entsprechend aufwendig sein und die Ressourcen der Gruppenmitglieder überschreiten (siehe Kasten 1).

Um den Arbeitsaufwand für die Entwicklung von Empfehlungen gering zu halten, wird empfohlen, in einem ersten Schritt aktuelle SR zu identifizieren anstatt nach Primärstudien zu recherchieren (Blümle 2020, AWMF 2023). Ist zu einer Fragestellung aggregierte Evidenz in Form eines aktuellen hochwertigen SR verfügbar, ist eine weitere Recherche nach klinischen Studien in der Regel nicht erforderlich (vgl. Abbildung 1).

---

<sup>7</sup> LL der Klassen S3 und S2e enthalten evidenzbasierte Empfehlungen, vgl. hierzu die AWMF-Stufenklassifikation, <https://www.awmf.org/regelwerk/stufenklassifikation-nach-systematik> (abgerufen 10.11.2023).

Abbildung 1: Algorithmus zum Rechercheablauf für die Erstellung von Leitlinien. Erstellt von Dr. Monika Nothacker und Prof. Dr. Ina Kopp, AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement (AWMF 2023).



**Kasten 1: Beispiele für LL-Empfehlungen mit einer hohen Anzahl an zugrunde liegenden Studien.**

Die exponentielle Zunahme an publizierten klinischen Studien und SR zu einer Fragestellung bedeutet für Empfehlungs-erstellende Gruppen einen hohen Arbeitsaufwand. Dies zeigte sich auch im DEAL-Projekt:

Für die Aktualisierung einer einzigen Empfehlung zu SGLT2-Inhibitoren aus der NVL Chronische Herzinsuffizienz<sup>8</sup> im Rahmen des „Herzinsuffizienz-LSR“ wurden 30 Studien (berichtet in 156 Publikationen) identifiziert. Diese Fragestellung deckte nur einen kleinen Teil der gesamten LL und auch nur einen kleinen Teil des spezifischen Kapitels zur medikamentösen Therapie ab.

Ähnliche Beispiele gibt es auch in anderen NVL: Der Empfehlung zur Wirksamkeit von Antidepressiva (schweregrad-übergreifend) aus der NVL Depression<sup>9</sup> liegen 522 RCTs zugrunde. Der Empfehlung zur Wirksamkeit der Statintherapie aus der NVL Chronische Koronare Herzkrankheit (Chronische KHK)<sup>10</sup> liegen 21 RCTs zugrunde, in der Recherche wurden zur Fragestellung aber 1.884 SR identifiziert.

## 2.2 Aktualität von systematischen Reviews und daraus abgeleiteten Empfehlungen

Ein SR ist so aktuell wie die in ihm enthaltene Evidenz. Die Aktualität wird durch das Datum der Literaturrecherchen bestimmt, nicht durch das Publikationsdatum. Raschen Aktualisierungsbedarf gibt es für SR insbesondere bei Fragestellungen mit einer hohen Forschungsdynamik, bei denen sich der wissenschaftliche Kenntnisstand innerhalb kurzer Zeit, d.h. unter einem Jahr, relevant verändern kann (Shojania 2007) (siehe Kasten 2).

**Kasten 2: Wie schnell sind SR veraltet? – Studie zum Aktualisierungsbedarf von SR**

In ihrer „Überlebensanalyse für SR“ untersuchten Shojania *et al.* die durchschnittliche Zeit, die vergeht, bis neue Evidenz ausreichend wichtig ist, um die Aktualisierung eines SR zu rechtfertigen. Dazu wurden quantitative Signale (z. B. Änderungen in der statistischen Signifikanz) und qualitative Signale (z. B. neue Informationen über Schäden) untersucht.

In einer Kohorte von 100 SR traten Signale für eine Aktualisierung bei 57 % der SR auf. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten eines Signals betrug 5,5 Jahre (Konfidenzintervall: 4,6-7,6 Jahre). Bei ca. 25 % der SR trat bereits innerhalb von zwei Jahren und bei 15 % innerhalb von einem Jahr ein Signal für Aktualisierungsbedarf auf. Bei 7 % war zum Zeitpunkt der Veröffentlichung bereits ein Signal aufgetreten. Die Studie zeigte, dass SR bereits mit der Publikation veraltet und neue Erkenntnisse aus (klinischen) Studien verfügbar sein könnten (Shojania 2007).

Geben Empfehlungen in LL den aktuellen Wissensstand wieder, trägt dies zum Vertrauen der Nutzer\*innen in die LL bei. Die kontinuierliche Berücksichtigung neuer Evidenz spielt zudem eine

<sup>8</sup> NVL Herzinsuffizienz: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz> (abgerufen 31.07.2023).

<sup>9</sup> NVL Depression, S. 104: <https://www.leitlinien.de/themen/depression> (abgerufen 31.07.2023).

<sup>10</sup> NVL Koronare Herzkrankheit, S. 60: <https://www.leitlinien.de/themen/khk> (abgerufen 31.07.2023).

bedeutsame Rolle für die Akzeptanz von LL bei ihren Nutzer\*innen sowie für ihre Implementierung (Schwarz 2021). Eine Empfehlung ist aktuell, wenn die Ergebnisse der zugrundeliegenden Evidenz und die weiteren Kriterien für die Festlegung des Empfehlungsgrads wie die Nutzen-Schaden-Abwägung dem aktuellen Wissensstand entsprechen.

Der raschen Prüfung und Aktualisierung können die komplexen Prozesse bei der Erstellung von SR und LL bzw. von Impfeempfehlungen entgegenstehen. Dies betrifft z. B. die Zeit, die der Prozess von der Identifizierung der relevanten Evidenz über die Ableitung von Empfehlungen bis hin zur Publikation erfordert. Unter diesen Umständen sicherzustellen, dass Empfehlungen nicht im Widerspruch zu aktueller Evidenz stehen, ist für LL-Entwickelnde bzw. Entwickelnde von Impfeempfehlungen eine organisatorische Herausforderung. Diese betrifft sowohl den Zeitpunkt der initialen Fertigstellung als auch die Zeit danach.

## 2.3 Living Guidelines und Living Guideline Recommendations

Um den Herausforderungen der Erstellung und Aktualisierung bzw. Pflege von LL gerecht zu werden, wird seit 2017 verstärkt das Konzept der lebenden LL (*Living Guidelines*) erprobt. Die Kriterien des *Living Guideline*-Konzepts sind bislang nicht einheitlich festgelegt. Sie beinhalten einen kurzen Zeitraum für eine LL-Aktualisierung mit einer am thematischen Bedarf ausgerichteten systematischen Aktualisierungsrecherche. Im AWMF-Regelwerk ist *Living Guideline* seit 2020 neben den bestehenden Möglichkeiten der Aktualisierung festgeschrieben und räumt die Option der mindestens jährlicheren Aktualisierung bzw. formaler Prüfung auf Aktualität ein (AWMF 2023) (siehe Tabelle 1). Im internationalen Kontext bietet das *Australian Living Evidence Consortium*<sup>11</sup> einen kürzlich publizierten ersten methodischen Leitfaden und Erfahrungsbericht bzgl. der Erstellung von lebenden LL.

Tabelle 1: Aktualisierungsoptionen nach dem AWMF-Regelwerk (AWMF 2023)

	Partiell, komplett	„Living Guideline“	Amendment / Addendum
<b>Anmeldung</b>	Erforderlich	Erforderlich, jährliche Anmeldung	Nicht erforderlich
<b>Aktualisierungsumfang</b>	Ausgewählte (partiell) oder alle Fragestellungen (komplett)	Nach Bedarf, jeweils Prüfung aller Fragestellungen	Wenige Fragestellungen (bis ca. 5% der Empfehlungen)
<b>Aktualisierungszeiträume</b>	≤ 5 Jahre	benannt ≤ 12 Monate	Entfällt
<b>Ausweisung</b>	Auf Titelblatt	Auf Titelblatt	Einleitend im Dokument leicht sichtbar

<sup>11</sup> Australian Living Evidence Consortium: <https://livingevidence.org.au/key-publications>.

LL-Gruppen entscheiden in einem informellen oder formellen Konsensprozess, für welche Themen eine Aktualisierung erforderlich ist. Die Priorisierung kann auch Kriterien-gestützt erfolgen; hierzu stehen unterschiedliche Hilfen zur Verfügung (z. B. das UpPriority-Tool, (Sanabria 2020)). Bei der STIKO wird der Aktualisierungsbedarf einer Impfpfempfehlung in einem internen Priorisierungsprozess zu Beginn einer neuen Berufenungsperiode festgelegt (STIKO 2022).

Die Aktualisierung einer kompletten LL zu einem bestimmten Zeitpunkt wird dem unterschiedlichen Aktualisierungsbedarf der in der LL enthaltenen Empfehlungen oft nicht optimal gerecht (Gerken 2010, Fishman 2012). Einerseits kann ein zu langer Aktualisierungszeitraum in Bezug auf Empfehlungen mit hoher Forschungsdynamik dazu führen, dass neue versorgungsrelevante Erkenntnisse verzögert in der Versorgungspraxis implementiert werden, andererseits bedeutet eine zu häufige systematische Überprüfung von Empfehlungen ohne eine entsprechende Forschungsdynamik wiederum einen ggf. unnötigen Aufwand und Ressourceneinsatz.

Da Empfehlungen einer LL in der Regel einen unterschiedlichen Aktualisierungsbedarf haben, kann es sinnvoll sein, einzelne Schlüsselfragen, d. h. einzelne Empfehlungen, zu priorisieren, die der kontinuierlichen Aktualisierung in kurzen Zeitintervallen bedürfen. Dieses Konzept der *Living Guideline Recommendation*, bzw. der lebenden LL-Empfehlung, wurde 2017 international eingeführt (Akl 2017, Vogel 2019, Turner 2022), um den Prozess der LL-Entwicklung dynamischer zu gestalten.

Das Konzept der *Living Guideline Recommendation* ist in Deutschland in einzelnen Vorarbeiten geprüft worden (Gerken 2010, Fishman 2012). Ein wissenschaftlicher und Kriterien-gestützter Leitfaden für ein effizientes Vorgehen für LL-, Impf- und andere evidenzbasierte Empfehlungen fehlt bislang (Becker 2014).

## 2.4 Lebende systematische Reviews

Ein wichtiger Bestandteil des *Living Guidelines-* bzw. *Living Guideline Recommendations-*Ansatzes sind LSR. Ein LSR ist ein SR, der kontinuierlich bzw. in kurzen Intervallen (z. B. alle drei Monate) aktualisiert wird, indem neue Evidenz aus Studien systematisch identifiziert, bewertet und in den bestehenden SR eingearbeitet wird (Elliott 2017, Brooker 2019). Der LSR-Ansatz wurde insbesondere für Themen bzw. Fragestellungen mit einer hohen Forschungsdynamik entwickelt.

### Auswahl an weiterführender Literatur zu lebenden LL:

**Konzept mit Erläuterungen zur Erstellung von lebenden LL:** El Mikati et al. A Framework for the Development of Living Practice Guidelines in Health Care. *Ann Intern Med.* 2022 Aug;175(8):1154-1160. doi: 10.7326/M22-0514. Epub 2022 Jul 5. <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M22-0514>.

### Zur Definition und Erstellung von lebenden LL:

Akl et al. Living Systematic Review Network. Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2017 Nov;91:47-53. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.08.009. Epub 2017 Sep 11. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356\(17\)30662-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356(17)30662-5).

### 3 DER PROZESS DER AKTUALISIERUNG VON EMPFEHLUNGEN

Der Aktualisierungsprozess lebender LL oder Impfeempfehlungen erfordert keine neue Methodik, sondern folgt dem üblichen Vorgehen laut AWMF-Regelwerk bzw. laut STIKO-Vorgehensweise in kürzeren zeitlichen Intervallen. Kenntnisse der entsprechenden Prinzipien und darüber hinaus der Methodik zur Erstellung von SR werden für die Nutzung dieses Leitfadens vorausgesetzt (STIKO 2022, AWMF 2023, Higgins 2023).

Die Überarbeitung einer lebenden Empfehlung kann in vier Schritte aufgeteilt werden, von denen sich die Schritte 2 bis 4 bei der Aktualisierung wiederholen (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Vier Schritte der Bearbeitung einer lebenden Empfehlung**

Schritt	Siehe in diesem Leitfaden
1. Auswahl der initialen Empfehlung(en) (Priorisierung)	Kapitel 3.1
2. Planung der Aktualisierung(en) einer lebenden LL bzw. Impfeempfehlung	Kapitel 3.2
3. Evidenzaufbereitung: Erstellung eines lebenden systematischen Reviews (LSR)	Kapitel 3.3
4. Ableitung / Aktualisierung einer Empfehlung (Evidence-to-Decision, EtD)	Kapitel 3.4

#### 3.1 Auswahl der initialen Empfehlung(en) (Priorisierung)

Die in diesem Leitfaden beschriebene Vorgehensweise bezieht sich auf die Aktualisierung bereits bestehender Empfehlungen. Für die Formulierung neuer Empfehlungen, die sich aus neuer Evidenz ergeben, können zusätzliche Arbeitsschritte notwendig werden, die hier nicht abgedeckt sind.

##### 3.1.1 Auswahl und Priorisierung

Für die Entscheidung darüber, welche Empfehlung(en) prioritär aktualisiert werden soll(en), eignet sich, insbesondere dann, wenn die Aktualisierung einer bereits veröffentlichten LL oder Impfeempfehlung unmittelbar bevorsteht, das UpPriority-Tool (Sanabria 2020). Soll der Aktualisierungsbedarf einzelner Empfehlungen kontinuierlich beobachtet werden, kann direkt nach Abschluss der Erstellung der initialen LL bzw. Impfeempfehlung mit der im DEAL-Projekt entwickelten Kriterienliste für die Bewertung der „Aktualisierungspriorität von Leitlinienempfehlungen“ (AGIL) die Wahrscheinlichkeit des künftigen Aktualisierungsbedarfs einzelner Empfehlungen eingeschätzt werden (siehe Abbildung 2). Der Fokus der AGIL-Kriterien liegt damit im Gegensatz zu UpPriority auf der prospektiven Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs einer einzelnen Empfehlung. Hinweise zur Nutzung der AGIL-Kriterienliste finden sich im Anhang 1.

Abbildung 2: AGIL-Kriterienliste zur Bewertung der Aktualisierungspriorität von Leitlinienempfehlungen

<p><b>AGIL-Kriterium 1 – Relevanz der Fragestellung</b></p> <p>Wie wahrscheinlich ist es, dass die Fragestellung für die Zielpopulation und /oder relevante Akteur*innen (z. B. Gesundheitsfachpersonen, Entscheidungsträger*innen) weiterhin bedeutsam sein wird</p> <p>a) bezogen auf die PICO-Komponenten (Population, Intervention, Vergleich, Endpunkte)?</p> <table style="width: 100%; text-align: center; border: 1px solid black;"> <tr> <td style="width: 14.28%;">sehr unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">eher unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">weder noch</td> <td style="width: 14.28%;">eher wahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">wahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">sehr wahrscheinlich</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/></td> </tr> </table> <p>b) bezogen auf weitere Faktoren (z.B. epidemiologische Aspekte, Veränderungen des Gesundheitssystems)?</p> <table style="width: 100%; text-align: center; border: 1px solid black;"> <tr> <td style="width: 14.28%;">sehr unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">eher unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">weder noch</td> <td style="width: 14.28%;">eher wahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">wahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">sehr wahrscheinlich</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/></td> </tr> </table>							sehr unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	eher unwahrscheinlich	weder noch	eher wahrscheinlich	wahrscheinlich	sehr wahrscheinlich	<input type="radio"/>	sehr unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	eher unwahrscheinlich	weder noch	eher wahrscheinlich	wahrscheinlich	sehr wahrscheinlich	<input type="radio"/>												
sehr unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	eher unwahrscheinlich	weder noch	eher wahrscheinlich	wahrscheinlich	sehr wahrscheinlich																												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																												
sehr unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	eher unwahrscheinlich	weder noch	eher wahrscheinlich	wahrscheinlich	sehr wahrscheinlich																												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																												
<p><b>AGIL-Kriterium 2 – Verfügbarkeit neuer Evidenz</b></p> <p>Wie wahrscheinlich ist es, dass neue relevante Evidenz zeitnah<sup>1</sup> verfügbar sein wird</p> <p>a) zum gesundheitsbezogenen Nutzen und Schaden (ggf. auch bezüglich neuer Subgruppen)?</p> <table style="width: 100%; text-align: center; border: 1px solid black;"> <tr> <td style="width: 14.28%;">sehr unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">eher unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">weder noch</td> <td style="width: 14.28%;">eher wahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">wahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">sehr wahrscheinlich</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/></td> </tr> </table> <p>b) zu anderen Entscheidungsfaktoren (z. B. Wertvorstellungen und Präferenzen, Ressourcenverbrauch und Kosten, gesundheitliche Chancengleichheit, Umsetzbarkeit, Akzeptanz)?</p> <table style="width: 100%; text-align: center; border: 1px solid black;"> <tr> <td style="width: 14.28%;">sehr unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">eher unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">weder noch</td> <td style="width: 14.28%;">eher wahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">wahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">sehr wahrscheinlich</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/></td> </tr> </table>							sehr unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	eher unwahrscheinlich	weder noch	eher wahrscheinlich	wahrscheinlich	sehr wahrscheinlich	<input type="radio"/>	sehr unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	eher unwahrscheinlich	weder noch	eher wahrscheinlich	wahrscheinlich	sehr wahrscheinlich	<input type="radio"/>												
sehr unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	eher unwahrscheinlich	weder noch	eher wahrscheinlich	wahrscheinlich	sehr wahrscheinlich																												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																												
sehr unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	eher unwahrscheinlich	weder noch	eher wahrscheinlich	wahrscheinlich	sehr wahrscheinlich																												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																												
<p><b>AGIL-Kriterium 3 – Einfluss neuer Evidenz</b></p> <p>Wie wahrscheinlich ist es, dass neue Evidenz einen bedeutsamen Einfluss haben wird</p> <p>a) auf die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz<sup>2</sup>, auf der die Empfehlung basiert?</p> <table style="width: 100%; text-align: center; border: 1px solid black;"> <tr> <td style="width: 14.28%;">sehr unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">eher unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">weder noch</td> <td style="width: 14.28%;">eher wahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">wahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">sehr wahrscheinlich</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/></td> </tr> </table> <p>b) auf die vorliegende Empfehlung (z. B. Änderung der Empfehlungsstärke, Überlegungen zu Subgruppen<sup>3</sup>)?</p> <table style="width: 100%; text-align: center; border: 1px solid black;"> <tr> <td style="width: 14.28%;">sehr unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">eher unwahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">weder noch</td> <td style="width: 14.28%;">eher wahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">wahrscheinlich</td> <td style="width: 14.28%;">sehr wahrscheinlich</td> </tr> <tr> <td><input type="radio"/></td> </tr> </table>							sehr unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	eher unwahrscheinlich	weder noch	eher wahrscheinlich	wahrscheinlich	sehr wahrscheinlich	<input type="radio"/>	sehr unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	eher unwahrscheinlich	weder noch	eher wahrscheinlich	wahrscheinlich	sehr wahrscheinlich	<input type="radio"/>												
sehr unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	eher unwahrscheinlich	weder noch	eher wahrscheinlich	wahrscheinlich	sehr wahrscheinlich																												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																												
sehr unwahrscheinlich	unwahrscheinlich	eher unwahrscheinlich	weder noch	eher wahrscheinlich	wahrscheinlich	sehr wahrscheinlich																												
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																												

<sup>1</sup> Zeitnah: die Definition von „zeitnah“ sollte vor Nutzung der Liste dem jeweiligen Kontext entsprechend festgelegt werden.

<sup>2</sup> Eine häufig angewandte Einschätzung der „Vertrauenswürdigkeit der Evidenz“ ist beispielsweise die nach dem Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) Ansatz: hoch, moderat, niedrig, sehr niedrig. „Vertrauenswürdigkeit“ wird auch mit „Sicherheit“ bezeichnet.

<sup>3</sup> Z. B. separate Empfehlungen für Subgruppen bei neuer, relevanter Evidenz.

Es ist zu beachten, dass die Aktualisierung einer einzelnen Empfehlung Konsequenzen für andere Inhalte der LL bzw. Impfeempfehlungen haben und die Prüfung weiterer Empfehlungen und Behandlungsalgorithmen bedingen kann.

### Kasten 3: Beispiele zum Aktualisierungsbedarf der drei im DEAL-Projekt bearbeiteten Empfehlungen

Für die Bearbeitung innerhalb des DEAL-Projekts wurden zwei LL-Empfehlungen und eine Impfeempfehlung ausgewählt. Die zweckmäßigen Auswahl-Kriterien waren dabei ein hoher Aktualisierungsbedarf aus Sicht der Leitlinien-Organisationen bzw. der STIKO-AG und die erwartete Umsetzbarkeit im Rahmen des Projektes (z.B. erwartete neu verfügbare Evidenz).

**Herzinsuffizienz-LSR:** Ein hoher Aktualisierungsbedarf war gegeben, da die Behandlung mit SGLT2-Inhibitoren und Sacubitril / Valsartan einer hohen Forschungsdynamik unterlag und keine klaren Empfehlungen für bestimmte Subgruppen vorlagen (3. Auflage 2019).

**COPD-LSR:** Ein hoher Aktualisierungsbedarf war gegeben, da bis dato keine Empfehlung zur Tabakentwöhnung mit E-Zigarette bei COPD vorlag.

**COVID-19-LSR:** Ein hoher Aktualisierungsbedarf war gegeben, da zum Zeitpunkt der Festlegung im September 2021 noch keine Impfeempfehlung für Kinder <12 Jahren verfügbar war. Die Zulassung der Grundimmunisierung mit zwei Impfstoffdosen Comirnaty für Kinder im Alter von 5 - 11 Jahren stand kurz bevor, sowie die Entwicklung und zeitnahe Zulassung weiterer Impfstoffe für Kinder ab 6 Monaten.

## 3.2 Planung der Aktualisierung(en) einer lebenden LL bzw. Impfeempfehlung

Die Vorbereitungen zur Aktualisierung einer lebenden LL bzw. einer Impfeempfehlung ähneln in weiten Teilen dem klassischen Vorgehen. Auf einige Besonderheiten wird im Folgenden Kapitel hingewiesen.

### 3.2.1 Aufstellung des Aktualisierungs-Teams

In der Zusammensetzung entspricht das Aktualisierungs-Team demjenigen einer herkömmlichen Aktualisierung. Bezüglich der Arbeitsbelastung können sich – je nach Fragestellung und je nachdem wie dynamisch sich bspw. die Evidenzlage entwickelt – Phasen hoher Beanspruchung ergeben. Ggf. können nach einem groben Überblick über die Evidenzentwicklung vorab Verantwortlichkeiten, der zeitliche Ablauf und die Kommunikationswege festgehalten werden. Die Zeitaufwände, die sich für die Bearbeitung der drei Empfehlungen im DEAL-Projekt ergaben, sind als grobe Orientierung beispielhaft in Tabelle 3 gezeigt.

**Tabelle 3: Zeitaufwand in Personentagen für die Erstellung von drei LSR inklusive Aktualisierungen im Rahmen des DEAL-Projektes**

<b>Zeitaufwand für die Erstellung der LSR im Rahmen des DEAL-Projektes</b>			
Im Rahmen des DEAL-Projektes wurde der Zeitaufwand für die Erstellung der drei LSR inklusive jeweils zwei Aktualisierungen, sowie für alle Projekttreffen erfasst. Der in der Tabelle angegebene Zeitaufwand in Personentage wurde aufgerundet und ist nur als grober Richtwert zu verstehen und nicht auf andere Fragestellungen übertragbar.			
Tätigkeiten	Personentage (8 Stunden / Tag), aufgerundet		
	LSR 1	LSR 2	LSR 3
Erstellung Basis-Review	30	80	60
Erstellung Aktualisierung 1	20	20	50
Erstellung Aktualisierung 2	10	30	40
Projekttreffen (alle)	10	30	70
<b>Summe</b>	<b>70</b>	<b>160</b>	<b>220</b>

### 3.2.2 Management von Interessenkonflikten

Alle inhaltlich und methodisch an einer LL Beteiligten sind gemäß des AWMF-Regelwerks angehalten, ihre Interessen zu erklären und mindestens vor jeder Konsensfindung zu aktualisieren (AWMF 2023). Bei Living Guidelines fällt dieser Prozess mindestens jährlich an. Da die Erklärungen online hinterlegt und aktualisiert werden können, ist der zeitliche Aufwand gering. Die STIKO hat für die Erklärung von und den Umgang mit Interessenkonflikten eigene, in der Geschäftsordnung vorgeschriebene, Regularien.<sup>12</sup>

### 3.2.3 Finanzierung

Die Finanzplanung unterscheidet sich nicht prinzipiell von der für eine herkömmliche Aktualisierung. Allerdings ist zu beachten, dass sich der Bearbeitungszeitraum über einige Jahre erstrecken kann. Eine Untersuchung aus Australien zeigte, dass häufige Aktualisierungen letztendlich nicht kostenintensiver waren, als seltenere und dafür umfangreichere Aktualisierungen (Elliott 2021).

<sup>12</sup>

[https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Mitgliedschaft/Interessenskonflikte/interessenskonflikt\\_e\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Mitgliedschaft/Interessenskonflikte/interessenskonflikt_e_node.html) (abgerufen 20.10.2023).

### 3.2.4 Zusammenarbeit und Abstimmungsprozesse

Um einen möglichst effizienten lebenden Prozess zu ermöglichen, ist es vorteilhaft wenn alle Mitglieder des Aktualisierungs-Teams in Bezug auf methodische, zeitliche und technische Anforderungen auf einem adäquaten, gemeinsamen Stand sind. Beispielsweise ist es hilfreich, wenn Kliniker\*innen den methodischen Aufwand der Erstellung eines (L)SR nachvollziehen können, während Methodiker\*innen die Arbeitsweise der Leitlinien-Gruppe kennen. Darüber hinaus empfiehlt es sich den anvisierten Zeitplan im Aktualisierungs-Team abzustimmen.

Über den gesamten Aktualisierungsprozess hinweg sind ggf. häufige und / oder kurzfristige Abstimmungen erforderlich. Um beispielsweise den Erstellungsprozess des LSR effizient zu gestalten, können ein\*e Methodiker\*in und ein\*e Kliniker\*in ein „Review-Tandem“ bilden, um klinische Fragen und Unsicherheiten informell und schnell zu klären, ohne das gesamte Aktualisierungs-Team einzubeziehen. Um den Prozess der Empfehlungsableitung nicht zu verzögern, kann eine vorausschauende Terminabstimmung im Aktualisierungs-Team hilfreich sein.

Von diesen Abstimmungsprozessen abzugrenzen sind alle formalen Prozesse, die nötig werden, falls sich aus den Ergebnissen eines LSR Änderungsbedarf an einer Empfehlung ergibt (u. a. formale Konsensfindung, ggf. öffentliche Konsultation und weitere erforderliche Prozesse für die Publikation) (AWMF 2023).

#### Auswahl an weiterführender Literatur zu Erstellung von lebenden LL:

##### Fünfteilige Serie von Methoden-Artikeln zu lebenden LL basierend auf den praktischen Erfahrungen des „Australian Living Evidence Consortium“:

Teil 1: Introduction (Cheyne 2023)

Teil 2: Consumer engagement in living guidelines (Synnot 2023)

Teil 3: Selecting and prioritizing questions for living guidelines (Cheyne 2023)

Teil 4: Search methods and approaches for living guidelines (McDonald 2023)

Teil 5: Decisions on methods for evidence synthesis and recommendation development for living guidelines (Fraile Navarro 2023)

<https://www.jclinepi.com/content/living-guidelines>

**Umfangreiches Handbuch für die Erstellung und Publikation von lebenden LL des „Australian Living Evidence Consortium“:** The Living Guidelines Handbook: Guidance for the production and publication of living clinical practice guidelines [Internet]. 1.0. Australian Living Evidence Consortium; 2022.

<https://livingevidence.org.au/resources>

**Sammlung von Schlüsselpublikationen zu lebenden LL des „Australian Living Evidence Consortium“:**

<https://livingevidence.org.au/key-publications>

**Ausführliche Checkliste für die generelle Erstellung von LL (nicht living-spezifisch):** GIN-McMaster Guideline Development Checklist 2023: <https://heigrade.mcmaster.ca/guideline-development/using-checklist>

### 3.3 Evidenzaufbereitung: Erstellung eines lebenden systematischen Reviews (LSR)

Die Erstellung eines LSR erfolgt grundsätzlich nach den Methoden eines klassischen SR. Die Erstellung und Berichterstattung von SR sind international etabliert, standardisiert und detailliert beschrieben (Page 2021, Higgins 2023). Die Besonderheit eines LSR liegt in den prospektiv eingeplanten Aktualisierungen, die in kürzeren Intervallen durchgeführt werden.

Durch die häufigen Aktualisierungen werden möglicherweise mehr personelle Ressourcen benötigt, als für die Leitlinien-Aktualisierung regulär zur Verfügung stehen. Bei Ressourcenknappheit muss individuell und unter sorgfältiger Gegenüberstellung der Vor- und Nachteile abgewogen werden, ob ein ressourcen-angepasstes Vorgehen im Sinne der für Rapid Reviews entwickelten Methoden, angewendet werden kann (Garritty 2023, Gartlehner 2023, Klerings 2023, Nussbaumer-Streit 2023). Dabei ist insbesondere zu beachten, dass Vereinfachungen des methodischen Vorgehens Probleme mit sich bringen können. So kann z. B. die Verkürzung und Vereinfachung der Suchstrategie dazu führen, dass relevante Studien übersehen werden. Jegliche Abweichungen von der klassischen SR-Methodik sollten sorgfältig begründet und transparent dokumentiert werden. Sie sind nicht Bestandteil dieses Leitfadens.

#### Auswahl an weiterführender Literatur zur Erstellung von (L)SR:

**Cochrane Handbuch zur Erstellung von systematischen Reviews:** Higgins et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4, 2023. <https://training.cochrane.org/handbook>

**Leitfaden zur Erstellung lebender Cochrane Reviews:** Brooker et al. Guidance for the production and publication of Cochrane living systematic reviews: Cochrane Reviews in living mode. Version December, 2019. [https://community.cochrane.org/sites/default/files/uploads/inline-files/Transform/201912\\_LSR\\_Revised\\_Guidance.pdf](https://community.cochrane.org/sites/default/files/uploads/inline-files/Transform/201912_LSR_Revised_Guidance.pdf)

#### Einführung zu LSR:

Elliott et al. Living Systematic Review Network. Living systematic review: 1. Introduction-the why, what, when, and how. J Clin Epidemiol. 2017 Nov;91:23-30. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.08.010. Epub 2017 Sep 11. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356\(17\)30636-4](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356(17)30636-4)

#### Ressourcensammlung zu *Living Systematic Reviews* der Cochrane Community:

<https://community.cochrane.org/review-development/resources/living-systematic-reviews>

#### 3.3.1 Identifizierung oder Erstellung eines geeigneten SR als Grundlage für den LSR („Basis-Review“)

Als Ausgangspunkt für die Initiierung des lebenden Aktualisierungsprozesses dient ein SR, der alle zum Zeitpunkt seiner Erstellung relevanten Studien enthält. Dieser sogenannte „Basis-Review“ kann entweder in Form eines publizierten systematischen Reviews bereits vorliegen oder muss ggf. neu erstellt werden (Brooker 2019). Demnach ist ein erster Schritt in der Planung eines LSR die Suche nach bereits vorhandenen SR.

Ein geeigneter SR kann z.B. in einer Vorabsuche identifiziert werden oder den beteiligten Kliniker\*innen bereits bekannt sein. Ist der identifizierte SR aktuell und methodisch hochwertig und adressiert er **exakt die zu bearbeitende PICO-Frage**, kann er als Basis-Review für die folgende(n) Aktualisierungen des LSR dienen (Elliott 2017).

Gibt es einen SR zu einer **ähnlichen PICO-Fragestellung**, kann auf seiner Grundlage mit den notwendigen methodischen (z.B. Suchstrategie) und klinischen (z.B. PICO-Frage, Subgruppenanalysen) Anpassungen ein Basis-Review erstellt werden. Gibt es **keinen geeigneten SR**, muss ein grundlegend neuer Basis-Review erstellt werden (Higgins 2023). Die drei möglichen Szenarien sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

**Tabelle 4: Szenarien zur Erstellung eines Basis-Reviews**

Ergebnis Vorabsuche	Basis-Review	LSR-Aktualisierung	LSR-Aktualisierung
SR zur <b>exakten</b> PICO-Fragestellung identifiziert	Identifizierten SR als Basis-Review verwenden	Aktualisierung 1	Aktualisierung n <sup>13</sup>
SR zu <b>ähnlicher</b> PICO-Fragestellung identifiziert	Basis-Review neu erstellen (ähnlichen SR als Vorlage verwenden)	Aktualisierung 1	Aktualisierung n
Kein geeigneter SR	Basis-Review neu erstellen	Aktualisierung 1	Aktualisierung n

### 3.3.2 Protokoll

Das Protokoll dient der detaillierten Festlegung der Methodik des LSR und enthält die Abschnitte, die auch ein Protokoll für einen SR üblicherweise enthält (Higgins 2023). Zusätzlich wird beschrieben, warum die Fragestellung mit einem LSR adressiert wird, wie häufig Aktualisierungen (Suche und Screening) durchgeführt werden, und es wird das methodische Vorgehen beim Einschluss neuer Studien festgelegt und ggf. werden Kriterien für die Entscheidung darüber definiert, ab wann der LSR nicht mehr als lebender SR fortgeführt werden wird (Elliott 2017).

Das Protokoll sollte, wie üblich, publiziert und / oder registriert werden (z. B. in PROSPERO<sup>14</sup>). Darüber hinaus kann ein Protokoll auch über eine Data Sharing-Plattform geteilt werden (z. B. auf Zenodo<sup>15</sup>), was die Versionierung bei Protokolländerungen erleichtert.

#### Besonderheiten bei Aktualisierungen:

Änderungen am Protokoll sollten dokumentiert und veröffentlicht werden.

Beispielsweise können Änderungen der Suchstrategie notwendig werden, wenn keine (oder nur sehr wenige Studien) eines bestimmten Studiendesigns (z. B. RCTs) gefunden werden und die Suche auf

<sup>13</sup> n: Index für n-te Aktualisierung

<sup>14</sup> <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/> (abgerufen 31.07.2023).

<sup>15</sup> <https://zenodo.org/> (abgerufen 31.07.2023).

andere Studiendesigns ausgeweitet werden soll, oder wenn sich epidemiologische Veränderungen ergeben (wie z. B. Auftreten neuer Virusvarianten bei einer Infektionskrankheit). Auch der Zeitpunkt der Suche(n) kann ggf. an (bekannte) erwartete Studien angepasst werden.

Die Registrierungs-Datenbank PROSPERO z. B. bietet bislang keine spezifische Registrierung für LSR an, ermöglicht aber die Dokumentation des Review-Fortschritts („stage of the review“). Aktualisierungen des LSR können zweckmäßig durch Kennzeichnung aller Review-Schritte als bereits begonnen („started“) erfolgen, die Kennzeichnung erledigter Schritte („completed“) entfällt dann (siehe Abbildung 2). Bei Protokolländerungen erlaubt PROSPERO ebenfalls Details zu Änderungen (z. B. die genaue Review-Version und Begründungen) als Notiz hinzuzufügen.

**Abbildung 2: Beispiel für Kennzeichnung aller Schritte eines laufenden LSR in PROSPERO.**

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	No
Data extraction	Yes	No
Risk of bias (quality) assessment	Yes	No
Data analysis	Yes	No

### 3.3.3 Literatur-Suche

Die systematische Literaturrecherche für die Erstellung eines LSR sollte entsprechend der Methodik der systematischen Literaturrecherche für einen klassischen SR (Blümle 2020, Gusenbauer and Haddaway 2021, Higgins 2023) erfolgen.

Die Suche sollte so „aktualisierungsfreundlich“, d. h. so ressourcenschonend wie möglich, angelegt sein. Beispielsweise ermöglichen die meisten Suchoberflächen (z. B. PubMed) es Suchstrategien zu speichern, was die Durchführung von Folge-Suchen erheblich erleichtert. Zusätzlich bieten einige Datenbanken die Einrichtung sogenannter „Such-Alerts“ an, die Reviewer\*innen über neu publizierte Studien per E-Mail informieren (z. B. in wöchentlichen Abständen) (Elliott 2017).

Zweckmäßigerweise sollten während der Protokollerstellung bereits Vorabsuchen vorgenommen werden, um die zu erwartende Treffermenge abzuschätzen.

#### Besonderheiten bei Aktualisierungen

Die Aktualisierungs-Suche sollte mit der vorherigen Suche abgeglichen werden (Deduplikation), damit lediglich neu identifizierte Treffer gescreent werden müssen (Brooker 2019). Hierzu eignen sich digitale Tools wie z. B. der Systematic Review Accelerator-Deduplicator<sup>16</sup>.

<sup>16</sup> <https://sr-accelerator.com/#/deduplicator> (abgerufen 31.07.2023).

### 3.3.4 Studieneinschluss und Studienausschluss

Um Unsicherheiten beim Studieneinschluss und -ausschluss kurzfristig klären zu können sollten Kliniker\*innen informell und kurzfristig angefragt werden können (vgl. Abschnitt 3.2.4).

#### Besonderheiten bei Aktualisierung

Die Dokumentation des Studienein- und ausschusses kann zweckmäßig mit dem PRISMA Flow-Diagramm für aktualisierte SR stattfinden.<sup>17</sup>

#### Auswahl an weiterführender Literatur zur Dokumentation des Studienein- und ausschusses:

#### Vorschlag zur Dokumentation und Berichterstattung der Flussdiagramme in verschiedenen Phasen des LSR:

Kahale et al. Tailored PRISMA 2020 flow diagrams for living systematic reviews: a methodological survey and a proposal. F1000Res. 2021 Mar 8;10:192. doi: 10.12688/f1000research.51723.3.

<https://f1000research.com/articles/10-192/v3>

### 3.3.5 Datenextraktion

Die Datenextraktion folgt den Methoden klassischer SRs (Higgins 2023). Die Datenextraktionsvorlage sollte so angelegt sein, dass sie über den gesamten LSR-Prozess angepasst werden kann, um auf Änderungen, z. B. neue identifizierte Outcomes, reagieren zu können.

Auch nach abgeschlossener Datenextraktion sollten extrahierte Studiendaten anpassbar bleiben, um Daten aus später identifizierten Veröffentlichungen zu bereits eingeschlossenen Studien (z. B. Sekundärpublikationen) in die Extraktion einbeziehen zu können. Dies ist besonders beim Einschluss von Pre-Prints wichtig, da Studieninformationen in den ggf. darauffolgenden Publikationen variieren könnten.

Es gibt verschiedene digitale Tools<sup>18</sup>, die für die Datenextraktion genutzt werden können. Da diese meist an klassische Reviews angepasst sind, sollte überprüft werden, ob diese auch für LSR praktikabel sind (z. B. Anpassbarkeit der Datenextraktionsvorlage nach Abschluss einer Extraktion).

### 3.3.6 Bewertung des Bias-Risikos der eingeschlossenen Studien

Die Bewertung des Bias-Risikos der eingeschlossenen Studien unterscheidet sich nicht vom Vorgehen für klassische SR (Sterne 2016, Sterne 2019). Eine Liste mit Instrumenten für die Bewertung des Bias-Risikos für die wichtigsten Studiendesigns ist über die Webseite riskofbias.info<sup>19</sup> erhältlich. Erscheinen zusätzliche Publikationen zu einer Studie, sollte die Gesamt-Bewertung des Bias-Risikos überprüft und ggf. angepasst werden.

<sup>17</sup> PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx?AspxAutoDetectCookieSupport=1> (abgerufen 31.07.2023).

<sup>18</sup> <http://systematicreviewtools.com/> (abgerufen am 04.12.2023)

<sup>19</sup> <https://www.riskofbias.info/> (abgerufen 31.07.2023).

### 3.3.7 Analysemethoden

Für die Erstellung von Metaanalysen stehen prinzipiell die im Cochrane Handbook (Higgins 2023) und in anderer Grundlagenliteratur (Borenstein 2021) beschriebenen Methoden auch für LSR zur Verfügung.

### 3.3.8 Aufbereitung und Dissemination der Ergebnisse

Für die kontinuierliche Aufbereitung der Evidenz sollten Methodiker\*innen im wiederholten Austausch mit den Kliniker\*innen stehen, um auf Bedürfnisse aus der LL-Gruppe bzw. AG einer Impfkommision reagieren und das eigene Vorgehen entsprechend zeitnah anpassen zu können.

Aufgrund der ggf. häufigen Aktualisierungen in kurzen Intervallen eignet sich die klassische Darstellung eines SR in Form eines publizierbaren Manuskripts in der Regel nicht. Als geeigneteres Format für die Aktualisierungen erscheinen Übersichtstabellen, die schnell zu erfassen sind, sich leicht aktualisieren und in einen späteren Bericht einfügen lassen. Die Tabellen können so angeordnet sein, dass die wichtigsten Informationen zum LSR und die Ergebnisse (z. B. Einschlusskriterien und Evidenzprofil) am Anfang des Dokuments stehen und bspw. Methoden und Limitationen des LSR weiter hinten. Die Tabellen können als Textdokumente oder auf Webseiten zur Verfügung gestellt werden. In Tabelle 5 befindet sich beispielhaft eine Gliederung für die übersichtliche Abfolge der Tabellen.

Für die Erstellung von Evidenzprofilen nach dem GRADE-Ansatz stehen GRADEpro GDT<sup>20</sup> oder MAGICapp<sup>21</sup> zur Verfügung, die zusätzlich auch Umfrage- und Abstimmungshilfen bieten, die den Entscheidungsprozess unterstützen (s. Kapitel 3.4). Die Verwendung einer solchen Software setzt allerdings die Bereitschaft zur Nutzung des gesamten Aktualisierungs-Teams voraus und erfordert ggf. Schulungen.

**Tabelle 5: Beispielhafte Gliederung zur übersichtlichen Darstellung der Übersichtstabellen eines LSR nach Relevanz der Informationen für die Mitglieder der LL-Gruppen bzw. AG einer Impfkommision**

Gliederungspunkt
1) Einschlusskriterien
2) Evidenzprofil (quantitative Ergebnisse inkl. GRADE-Bewertung)
3) Forest Plots und Risiko für Bias-Bewertung auf Endpunktebene
4) Funnel Plot
5) Endpunkte / Outcome Measures
6) Studiencharakteristika der eingeschlossenen Studien
7) Laufende Studien

<sup>20</sup> <https://www.gradepr.org/> (abgerufen 31.07.2023).

<sup>21</sup> <https://magicvidence.org/magicapp> (abgerufen 31.07.2023).

8) Ausgeschlossene Studien
9) Limitationen des LSR
10) Protokollaktualisierungen – Liste der Änderungen
11) PRISMA-Flussdiagramm
12) Suchstrategie

### 3.3.9 Digitale Werkzeuge

Für die Erstellung eines LSR stehen prinzipiell die gleichen digitalen Werkzeuge zur Verfügung wie auch für die Erstellung eines klassischen SR; daher werden diese hier nicht gesondert adressiert. Eine zusätzliche (ungeprüfte) Liste mit Werkzeugen für die Durchführung klassischer SR ist über die „Systematic Review Toolbox“<sup>22</sup> erhältlich.

Für den Living-Prozess können die in Tabelle 6 aufgeführten teilweise semi-automatischen Werkzeuge nützlich sein. Da digitale Werkzeuge stetigem Wandel unterstehen, sind nur einige Beispiele genannt. Mit Blick auf eine regelmäßige Aktualisierung sollte zuvor die (technische oder methodische) Kompatibilität der einzelnen Anwendungen überprüft werden.

**Tabelle 6: Beispiele für digitale Werkzeuge zur Unterstützung des Living-Prozesses**

Arbeitsschritt im LSR	Werkzeug und ggf. Erläuterung
Literatur-Suche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Speicherung der Suchstrategien in den entsprechenden Datenbankenoberflächen (z. B. PubMed, Ovid) um Suchen zeitsparend zu wiederholen</li> <li>• Einrichtung von „Auto-Alerts“ per E-Mail bei neu identifizierten Studien</li> </ul>
Deduplizierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Um die vorangegangene Suchmenge von der neuen Suchmenge abzuziehen eignet sich die Deduplizierungs-Funktion im Systematic Review Accelerator (<a href="https://sr-accelerator.com/#/deduplicator">https://sr-accelerator.com/#/deduplicator</a>)</li> </ul>
Titel und Abstract Screening	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematic Review Accelerator (<a href="https://sr-accelerator.com/#/screenatron">https://sr-accelerator.com/#/screenatron</a>)</li> <li>• Covidence (<a href="http://www.covidence.org">www.covidence.org</a>)</li> <li>• Rayyan (<a href="https://www.rayyan.ai/">https://www.rayyan.ai/</a>)</li> </ul>
Datenextraktion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Für die Datenextraktion eignet sich Covidence (<a href="http://www.covidence.org">www.covidence.org</a>) bedingt, da die Datenextraktionsvorlagen nicht nachträglich angepasst werden können</li> </ul>
Ergebnisaufbereitung und Abstimmungsprozess	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MAGICapp, GRADEpro</li> </ul>

<sup>22</sup> <http://systematicreviewtools.com/> (abgerufen 31.07.2023).

**Auswahl an weiterführender Literatur:**

**Übersicht über aktuelle (2022) Machine Learning-Softwares zur Unterstützung von SR (s. Abbildungen 1 und 3):** Cierco Jimenez et al. Machine learning computational tools to assist the performance of systematic reviews: A mapping review. BMC Med Res Methodol. 2022 Dec 16;22(1):322. doi: 10.1186/s12874-022-01805-4. <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-022-01805-4>

**Übersicht zum Automatisierungspotential einzelner SR-Schritte:** Tsafnat et al. Systematic review automation technologies. Syst Rev. 2014 Jul 9;3:74. doi: 10.1186/2046-4053-3-74. <https://systematicreviewjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-3-74>

**Durchführung eines SR mit Unterstützung von Automatisierungswerkzeugen: Prozess, Hindernisse und förderliche Faktoren (s. Tabellen 1 und 2):** Clark et al. A full systematic review was completed in 2 weeks using automation tools: a case study. J Clin Epidemiol. 2020 May;121:81-90. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.01.008. Epub 2020 Jan 28. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356\(19\)30719-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356(19)30719-X)

**Umfrage zur Bekanntheit und Verwendung von Automatisierungswerkzeugen in SR (s. Tabellen 1 und 4):** Scott et al. Systematic review automation tools improve efficiency but lack of knowledge impedes their adoption: a survey. J Clin Epidemiol. 2021 Oct;138:80-94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.06.030. Epub 2021 Jul 7. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356\(21\)00208-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895-4356(21)00208-0)

**Verbesserung der Übersetzung von Suchstrategien mit dem „Polyglot Search Translator“:**

Clark et al. Improving the translation of search strategies using the Polyglot Search Translator: a randomized controlled trial. J Med Libr Assoc. 2020 Apr;108(2):195-207. doi: 10.5195/jmla.2020.834. Epub 2020 Apr 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7069833/> **Systematic Review Toolbox (Online-Katalog von automatisierten Werkzeugen, die den SR-Prozess in verschiedenen Bereichen unterstützen sollen):** <http://systematicreviewtools.com/>

**Einführung in die „Systematic Review Toolbox“, einen Online-Katalog von automatisierten Werkzeugen zur Unterstützung des SR-Prozesses:** Marshall et al. Systematic review toolbox: a catalogue of tools to support systematic reviews. In Proceedings of the 19th International Conference on Evaluation and Assessment in Software Engineering 2015. <https://dl.acm.org/doi/10.1145/2745802.2745824>

## 3.4 Ableitung / Aktualisierung einer Empfehlung durch die Leitlinien-Gruppe / AG einer Impfkommision (Evidence-to-Decision, EtD)

### 3.4.1 Von der Evidenz zur Empfehlung

Die Ergebnisse des LSR (als GRADE-Profil) werden idealerweise von der LL-Gruppe oder der AG einer Impfkommision mit Unterstützung der beteiligten Methodiker\*innen diskutiert, um entsprechend der GRADE Evidence-to-Decision (EtD)-Kriterien zu prüfen, ob sich ein Änderungsbedarf für eine Empfehlung ergibt, z. B. in Bezug auf die Empfehlungsstärke oder die adressierte Patientengruppe (Guyatt 2013, Alonso-Coello 2016, Alonso-Coello 2016, AWMF 2023). Sind bereits „alte“ EtD-Prozesse und Bewertungen für eine Empfehlung hinterlegt, kann die Gruppe bei jeder Aktualisierungsrunde anhand dieser strukturiert den erneuten Änderungsbedarf ermitteln.

### 3.4.2 Einbringen der aktualisierten Empfehlung in die gesamte (Aktualisierung der) Leitlinie oder Impfpfhlung

Stellt die LL-Gruppe oder AG einer Impfkommision auf Basis des LSR keinen Änderungsbedarf der Empfehlung fest, sind weitere Schritte im Prozess nicht erforderlich, er ist für diese „Aktualisierungsrunde“ abgeschlossen und die nächste Aktualisierung kann geplant werden. Die LL-Gruppe oder AG einer Impfkommision sollte in diesem Fall den Grund dafür dokumentieren, warum der LSR nicht zu Änderungen geführt hat und ggf. prüfen, ob, bzw. in welchem Zeitintervall eine erneute Aktualisierung des LSR zielführend ist (siehe Kapitel 3.5.1). Es kann hilfreich sein, hierfür die im DEAL-Projekt entwickelten AGIL-Kriterienliste einzusetzen (siehe Kapitel 3.1.1).

Auch wenn kein Änderungsbedarf besteht, sollten im Abschnitt „Was gibt es Neues?“ (o.ä.) die Ergebnisse der vorangegangenen Aktualisierung kurz beschrieben werden. Darüber hinaus sollte bei der bearbeiteten Empfehlung vermerkt werden, dass und wann (Monat, Jahr) sie geprüft oder bestätigt wurde (Vgl. AWMF-Template für S3 LL<sup>23</sup>).

Ergibt sich aus dem LSR Änderungsbedarf an einer Empfehlung, schließen sich daran eine Reihe formaler Prozesse an, bis die aktualisierte LL bzw. Impfpfhlung veröffentlicht werden kann. Diese sind in Tabelle 7 beschrieben.

**Tabelle 7: Formale Prozesse vor Veröffentlichung von Empfehlungsänderungen**

Formaler Schritt	Kommentare/Ergänzungen
(1) Formulierung der geänderten / neuen Empfehlung oder Streichung der Empfehlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>mit Begründung im Sinne einer Nutzen-Schaden Abwägung und</li> <li>ggf. weitere Kriterien, die den Empfehlungsgrad oder das Streichen begründen</li> </ul> <p>vgl. AWMF-Regelwerk „Formulierung und Graduierung von Empfehlungen“ (AWMF 2023)</p> <p>vgl. „GRADE EtD frameworks“ (Alonso-Coello 2016)</p>
(2) Formale Konsensfindung	<ul style="list-style-type: none"> <li>elektronische Abstimmung im Sinne eines Delphi-Verfahrens und / oder</li> <li>strukturierte Konsensuskonferenz</li> </ul>
(3) Aktualisierung des zugehörigen LL-Reports	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evidenzaufbereitung, Abstimmungsprozesse, COI-Management</li> </ul>
(4) Ggf. öffentliche Konsultation	<ul style="list-style-type: none"> <li>ggf. bei einzelnen Empfehlungen / Kapiteln, möglicherweise nur fokussiert für geänderte Inhalte</li> </ul>
(5) Formale Zustimmungs- und Freigabe-Prozesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>formale Prüfung durch das AWMF-IMWi zur Aufnahme in das AWMF-LL-Register</li> </ul>

<sup>23</sup> Abzurufen unter „Redaktion“ auf <https://www.awmf.org/regelwerk/downloads> (abgerufen am 01.12.2023).

Bevor diese Prozesse geplant und initiiert werden, ist es wichtig zu prüfen, ob sich aus der Änderung einer Empfehlung Konsequenzen für andere Empfehlungen ergeben, die nicht Gegenstand der Aktualisierung waren. Diese Konsistenzprüfung ist sinnvollerweise vor der formalen Konsensfindung vorzunehmen, da sich daraus ähnliche Konsensprozesse für andere Empfehlungen ergeben können.

### Kasten 3: Beispiel für Konsequenzen einer Empfehlungsänderung in der NVL Asthma

In der NVL Asthma<sup>24</sup> wurde mit der Aufnahme der bedarfsorientierten Anwendung einer Fixkombination aus niedrigdosierten inhalativen Corticosteroiden (ICS) und Formoterol in die Stufe 2 des Medikamentösen Stufenschemas zur Asthma-Therapie eine Empfehlung geändert, durch die sich Konsequenzen auf die Definition der Asthmakontrolle ergaben, die nicht Gegenstand der ursprünglichen Aktualisierungsrecherche war.

Zu beachten ist, dass diese formal (und teils juristisch) erforderlichen Prozesse eine gewisse Zeit benötigen: Eine öffentliche Konsultation sollte für mindestens 3 Wochen angesetzt werden, die Zeit der Bearbeitung hängt von der Anzahl der eingehenden Kommentare ab. Die formale Verabschiedung durch die beteiligten Organisationen erfordert ebenfalls meist mehrere Wochen Zeit. Werden lebende LL-(Empfehlungen) geplant, ist deshalb das Vorgehen mit den beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen vorab gut abzustimmen.

Eine kontinuierliche Bearbeitung und daraus resultierende Änderungen bringen auch weitere praktische Fragen bezüglich der Dissemination mit sich. Auch das effektive Bekanntmachen einer aktualisierten LL erfordert Ressourcen, die rechtzeitig eingeplant werden sollten. Ein Angebot an digitalen Informationsveranstaltungen oder die Verbreitung über die Sozialen Medien können die Reichweite erhöhen.

## 3.5 Folge-Aktualisierung des LSR

Ist die Aktualisierung der LL oder Impfpfempfehlung abgeschlossen, gilt es, die nächste Aktualisierung des LSR vorzubereiten, um potentiell neue relevante Evidenz zeitnah zu identifizieren. Hinweise zum methodischen Vorgehen der Erstellung eines LSR finden sich in Kapitel 3.3. Abhängig von den Ergebnissen der Literatur-Suche können die drei in Tabelle 8 beschriebenen Szenarien mit Konsequenzen für die Aktualisierung der LL oder Impfpfempfehlung auftreten (Elliott 2017, Brooker 2019).

Nutzer\*innen einer LL oder Impfpfempfehlung sollten – auch wenn keine neue Evidenz gefunden wurde und bei unveränderter Schlussfolgerung – Informationen zum Datum und Zeitraum der letzten Suche und zu ggf. neu identifizierten Studien erhalten (Abschnitt „Was gibt es Neues?“ (o.ä.)). Diese Informationen sollten auch in den LL-Bericht und / oder den Hintergrundtext einer LL bzw. Impfpfempfehlung mitaufgenommen werden. Ggf. können weitere Informationen auf einer Projektwebseite zur Verfügung gestellt werden.

<sup>24</sup> <https://www.leitlinien.de/themen/asthma> (abgerufen 31.07.2023).

Tabelle 8: Mögliche Szenarien vor Folge-Aktualisierungen (übersetzt und adaptiert nach Elliott 2017)

Szenarium	Konsequenz für Aktualisierung der LL oder Impfpfempfehlung
Keine neue Evidenz identifiziert	keine Aktualisierung
Neue Evidenz identifiziert, aber wahrscheinlich keine Auswirkung auf die Schlussfolgerung	keine Aktualisierung, ggf. Anpassung des Hintergrundtextes
Neue Evidenz verfügbar und wahrscheinliche Auswirkung auf die Schlussfolgerung	Aktualisierung

### 3.5.1 Aktualisierungsrhythmus

Der Aktualisierungsrhythmus des LSR ist von der Forschungsdynamik und den verfügbaren Ressourcen abhängig. Bei einer hohen Forschungsdynamik können wöchentliche oder gar tägliche Literatursuchen notwendig und zielführend sein, während andere Fragestellungen lediglich monatliche, quartalsweise oder jährliche Suchen erfordern. Diese Intervalle können sich, abhängig von der Forschungsdynamik, verändern und sind daher kontinuierlich zu evaluieren.

Feste Intervalle sind nicht immer sinnvoll. Bei Fragestellungen mit geringer Forschungsdynamik können die Aktualisierungen durch eine Reihe von Gründen ausgelöst werden und sollten im Aktualisierungs-Team besprochen werden. So können bspw. Hinweise von Kliniker\*innen auf neue Evidenz, Fachtagungen und ausstehende Publikationen von Studien, die über ein Studienregister identifiziert wurden, eine Aktualisierung rechtfertigen. Demnach kann der Aktualisierungsrhythmus themenabhängig variieren und sollte in einem angemessenen Verhältnis zwischen Aufwand, Nutzen und den verfügbaren Ressourcen stehen (Akl 2017). Eine gewisse Flexibilität bei der Personal- und Ressourcenplanung ist daher günstig.

#### Kasten 7: Beispiel zum Aktualisierungsrhythmus aus dem DEAL-Projekt

Beim COVID-19-LSR gab es keinen festgelegten Aktualisierungsrhythmus. Die Aktualisierungen wurden gemeinsam mit der STIKO-AG unter Berücksichtigung der aktuellen epidemiologischen Lage und Konsultationen mit bspw. der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bzgl. Zulassungen und des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) bzgl. Verfügbarkeit von Impfstoffen jeweils neu beschlossen.

### 3.5.2 Abschluss der Aktualisierungen

Die Entscheidung darüber, keine weiteren Aktualisierungen des LSR durchzuführen, ist i. d. R. davon abhängig, ob die neu identifizierte Evidenz zu weiteren Änderungen der Review-Schlussfolgerung führt. Ist das Vertrauen in die vorliegende Evidenz hoch und die Empfehlung stark, muss in der Regel nicht nach weiteren Studien gesucht werden. Hat die Fragestellung zwischenzeitlich an Priorität verloren, bspw. weil sich das pandemische Geschehen geändert hat, kann der LSR ggf. auch pausiert oder geschlossen werden. Regelungen zum Abschluss des LSR sollten zu Beginn im Protokoll festgelegt werden, um einen unnötigen Ressourceneinsatz zu vermeiden.

**Kasten 8: Beispiel zu Änderungen an Empfehlungen aus dem DEAL-Projekt**

Aus dem COVID-19-LSR resultierten drei neue Empfehlungen sowie die Bestätigung einer bereits bestehenden Empfehlung.

Die Ergebnisse aus dem Herzinsuffizienz-LSR konnten die bestehende Empfehlung bestätigen. Die Annahme der Expert\*innen, dass eine große Zahl relevanter Studien zu erwarten sei, bestätigte sich nicht. Zwar wurden sehr viele Studien identifiziert, doch resultierte daraus keine die Empfehlung verändernde Erkenntnis.

Die Ergebnisse des COPD-LSR führten aufgrund unzureichender Datenlage und sehr niedrigem Vertrauen in die Evidenz auch weiterhin nicht zu einer Empfehlung, allerdings wurde die aktuelle Evidenz in den Hintergrundtext eingearbeitet.

## 4 AUSBLICK

Dieser im Rahmen eines Forschungsprojektes erstellte Leitfaden basiert auf den Erfahrungen des Prozesses der Erstellung von drei LSR. Er ist daher nicht als fertige Handlungsanweisung zu verstehen, sondern als Hilfestellung, und als „lebendes Dokument“, dessen Inhalte sich infolge weiterer Erfahrungen mit der Erstellung von LSR bzw. lebenden Empfehlungen verändern können.

Wir konnten modellhaft die Zusammenarbeit zwischen Empfehlungs-entwickelnden Organisationen und einem evidenzaufbereitenden Institut erproben. Hier zeigte sich insbesondere, wie wichtig eine enge Abstimmung und Zusammenarbeit ist. Die Aufbereitung der Evidenz in einem Institut und ihre weitere Nutzung in einem zweiten Institut kann gut funktionieren, wenn die wesentlichen klinischen und methodischen Anforderungen, Ansprechpartner\*innen sowie Kommunikationswege vorab klar kommuniziert, konsentiert und festgelegt werden.

Vorteilhaft für unser Modellprojekt waren drei sehr unterschiedlich verlaufende LSR, die uns erlaubten, Erfahrungen für verschiedene Aktualisierungs-Szenarien zu sammeln und hier zu beschreiben. Dennoch basieren unsere Erfahrungen auf einer kleinen Anzahl pragmatisch ausgewählter Empfehlungen, die in einer personell und zeitlich sehr gut ausgestatteten Modellumgebung bearbeitet wurden. Die Voraussetzungen für einen realen Aktualisierungsprozess dürften i.d.R. ungünstiger sein, d. h. bedarf u. U. einer flexibleren Gestaltung der allgemeinen Planung. Das Verhältnis zwischen dem Aufwand und dem (erwarteten) Ergebnis ist sorgfältig zu prüfen.

Aus unserer Sicht wünschenswert wären vor allem technische Lösungen zur effizienteren Erstellung von LSR, wie z. B. ein KI-gestütztes Screening von Suchergebnissen, eine automatisierte Extraktion von Daten aus Publikationen in Tabellenform oder eine KI-Unterstützung des Risk of Bias-Assessments.

Die in diesem Leitfaden beschriebenen Hinweise und Tipps müssen sich nun in der realen Praxis bewähren und geprüft werden. Wir sind offen für Anregungen und Verbesserungsvorschläge (Kontakt: [bemb.ifem.sec@uniklinik-freiburg.de](mailto:bemb.ifem.sec@uniklinik-freiburg.de)).

## LITERATUR

- Akl, E. A., J. J. Meerpohl, J. Elliott, L. A. Kahale and H. J. Schünemann (2017). "Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations." *J Clin Epidemiol* 91: 47-53.
- ALEC (2022). The Living Guidelines Handbook: Guidance for the production and publication of living clinical practice guidelines [Internet]. 1.0., Australian Living Evidence Consortium.
- Alonso-Coello, Oxman, Moberg, Brignardello-Petersen, Akl, Davoli, Treweek, Mustafa, Vandvik, Meerpohl, Guyatt and Schünemann (2016). "GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines." *BMJ* 353: i2089.
- Alonso-Coello, Schünemann, Moberg, Brignardello-Petersen, Akl, Davoli, Treweek, Mustafa, Radal, Rosenbaum, Morelli, Guyatt and Oxman (2016). "GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction." *BMJ* 353: i2016.
- AWMF (2023). AWMF-Regelwerk Leitlinien. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. 2.1 Auflage 2023.
- Bastian, H., P. Glasziou and I. Chalmers (2010). "Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up?" *PLoS Med* 7(9): e1000326.
- Becker, M., E. A. Neugebauer and M. Eikermann (2014). "Partial updating of clinical practice guidelines often makes more sense than full updating: a systematic review on methods and the development of an updating procedure." *Journal of clinical epidemiology* 67(1): 33-45.
- Blümle, A., D. Sow, M. Nothacker, C. Schaefer, E. Motschall, M. Boeker, B. Lang, I. Kopp and J. J. Meerpohl (2020). Manual systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien, Version 2.1.
- Borenstein, M., L. V. Hedges, J. P. T. Higgins and H. R. Rothstein (2021). Introduction to meta-analysis. Hoboken, NJ, John Wiley & Sons, Inc Hoboken, NJ.
- Brooker, Synnot, McDonald, Elliott, Turner, Hodder, Weeks, Ried, MacLehose, Akl, Kahale, Hilton, Flemyng, Lasserson, Thomas, Skoetz, Clark, Featherstone, Noel-Storr, Martin, Marshall, Simmonds, Bagg, Fusar-Poli, Singh, Chou and t. L. E. Network (2019). Guidance for the production and publication of Cochrane living systematic reviews: Cochrane Reviews in living mode.
- Cheyne, S., D. Fraile Navarro, A. K. Buttery, S. Chakraborty, O. Crane, K. Hill, E. McFarlane, R. L. Morgan, R. A. Mustafa, A. Poole, D. Tunnicliffe, J. P. Vogel, H. White, S. Whittle and T. Turner (2023). "Methods for living guidelines: early guidance based on practical experience. Paper 3: selecting and prioritizing questions for living guidelines." *Journal of Clinical Epidemiology* 155: 73-83.
- Cheyne, S., D. Fraile Navarro, K. Hill, S. McDonald, D. Tunnicliffe, H. White, S. Whittle, J. Karpusheff, R. Mustafa, R. L. Morgan, S. Sultan and T. Turner (2023). "Methods for living guidelines: early guidance based on practical experience. Paper 1: Introduction." *Journal of Clinical Epidemiology* 155: 84-96.
- Cierco Jimenez, R., T. Lee, N. Rosillo, R. Cordova, I. A. Cree, A. Gonzalez and B. I. Indave Ruiz (2022). "Machine learning computational tools to assist the performance of systematic reviews: A mapping review." *BMC Medical Research Methodology* 22(1): 322.
- Clark, J., P. Glasziou, C. Del Mar, A. Bannach-Brown, P. Stehlik and A. M. Scott (2020). "A full systematic review was completed in 2 weeks using automation tools: a case study." *Journal of Clinical Epidemiology* 121: 81-90.
- Clark, J., S. Sanders, M. Carter, D. Honeyman, G. Cleo, Y. Auld, D. Booth, P. Condrón, C. Dalais, S. Bateup, B. Linthwaite, N. May, J. Munn, L. Ramsay, K. Rickett, C. Rutter, A. Smith, P. Sondergeld, M. Wallin, M. Jones and E. Beller (2020). "Improving the translation of search

- strategies using the Polyglot Search Translator: a randomized controlled trial." *J Med Libr Assoc* 108(2): 195-207.
- El Mikati, I. K., J. Khabisa, T. Harb, M. Khamis, A. Agarwal, H. Pardo-Hernandez, S. Farran, A. M. Khamis, O. El Zein, R. El-Khoury, H. J. Schünemann and E. A. Akl (2022). "A Framework for the Development of Living Practice Guidelines in Health Care." *Annals of Internal Medicine* 175(8): 1154-1160.
- Elliott, J., R. Lawrence, J. C. Minx, O. T. Oladapo, P. Ravaud, B. Tendal Jeppesen, J. Thomas, T. Turner, P. O. Vandvik and J. M. Grimshaw (2021). "Decision makers need constantly updated evidence synthesis." *Nature* 600(7889): 383-385.
- Elliott, J., A. Synnot, T. Turner, M. Simmonds, E. Akl, S. McDonald, G. Salanti, J. Meerpohl, H. MacLehose and J. Hilton (2017). "Living systematic review: 1. Introduction—the why, what, when, and how." *Journal of clinical epidemiology* 91: 23-30.
- Fishman, L. (2012). "Methoden zur Aktualisierung von medizinischen Leitlinien: Eine Quantitative Und Qualitative Analyse." *Äzq Schriftenreihe Band 40*.
- Frailé Navarro, D., S. Cheyne, K. Hill, E. McFarlane, R. L. Morgan, M. H. Murad, R. A. Mustafa, S. Sultan, D. J. Tunnicliffe, J. P. Vogel, H. White and T. Turner (2023). "Methods for living guidelines: early guidance based on practical experience. Paper 5: decisions on methods for evidence synthesis and recommendation development for living guidelines." *Journal of Clinical Epidemiology* 155: 118-128.
- Garrity, C., A. C. Tricco, M. Smith, D. Pollock, C. Kamel and V. J. King (2023). "Rapid Reviews Methods Series: Involving patient and public partners, healthcare providers and policymakers as knowledge users." *BMJ Evidence-Based Medicine: bmjebm-2022-112070*.
- Gartlehner, G., B. Nussbaumer-Streit, D. Devane, L. Kahwati, M. Viswanathan, V. J. King, A. Qaseem, E. Akl and H. J. Schuenemann (2023). "Rapid reviews methods series: Guidance on assessing the certainty of evidence." *BMJ Evidence-Based Medicine: bmjebm-2022-112111*.
- Gerken, M. (2010). Leitlinienwartung: eine Methodik zur kontinuierlichen Aktualisierung von Leitlinien am Beispiel der Nationalen Versorgungsleitlinie Chronische Koronare Herzerkrankung.
- Gusenbauer, M. and N. R. Haddaway (2021). "What every researcher should know about searching – clarified concepts, search advice, and an agenda to improve finding in academia." *Research Synthesis Methods* 12(2): 136-147.
- Guyatt, G., A. D. Oxman, S. Sultan, J. Brozek, P. Glasziou, P. Alonso-Coello, D. Atkins, R. Kunz, V. Montori, R. Jaeschke, D. Rind, P. Dahm, E. A. Akl, J. Meerpohl, G. Vist, E. Berliner, S. Norris, Y. Falck-Ytter and H. J. Schünemann (2013). "GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes." *Journal of Clinical Epidemiology* 66(2): 151-157.
- Higgins, J., J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. Page and V. Welch (2023). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Cochrane.
- Ioannidis, J. P. (2016). "The mass production of redundant, misleading, and conflicted systematic reviews and meta - analyses." *The Milbank Quarterly* 94(3): 485-514.
- Kahale, L. A., R. Elkhoury, I. El Mikati, H. Pardo-Hernandez, A. M. Khamis, H. J. Schünemann, N. R. Haddaway and E. A. Akl (2022). "Tailored PRISMA 2020 flow diagrams for living systematic reviews: a methodological survey and a proposal." *F1000Research* 10: 192-192.
- Klerings, I., S. Robalino, A. Booth, C. M. Escobar-Liquitay, I. Sommer, G. Gartlehner, D. Devane and S. Waffenschmidt (2023). "Rapid reviews methods series: Guidance on literature search." *BMJ Evidence-Based Medicine: bmjebm-2022-112079*.
- Marshall, C. and P. Brereton (2015). *Systematic review toolbox: a catalogue of tools to support systematic reviews*. Proceedings of the 19th International Conference on Evaluation and Assessment in Software Engineering. Nanjing, China, Association for Computing Machinery: Article 23.

- McDonald, S., S. Sharp, R. L. Morgan, M. H. Murad and D. Fraile Navarro (2023). "Methods for living guidelines: early guidance based on practical experience. Paper 4: search methods and approaches for living guidelines." *Journal of Clinical Epidemiology* 155: 108-117.
- Nussbaumer-Streit, B., I. Sommer, C. Hamel, D. Devane, A. Noel-Storr, L. Puljak, M. Trivella and G. Gartlehner (2023). "Rapid reviews methods series: Guidance on team considerations, study selection, data extraction and risk of bias assessment." *BMJ Evidence-Based Medicine*: bmjebm-2022-112185.
- Page, M. J., J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt, I. Boutron, T. C. Hoffmann, C. D. Mulrow, L. Shamseer, J. M. Tetzlaff, E. A. Akl and S. E. Brennan (2021). "The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews." *International journal of surgery* 88: 105906.
- Sanabria, A. J., H. Pardo-Hernandez, M. Ballesteros, C. Canelo-Aybar, E. McFarlane, E. N. de Guzman, K. Penman, M. Posso, M. R. i Figuls and A. Selva (2020). "The UpPriority tool was developed to guide the prioritization of clinical guideline questions for updating." *Journal of clinical epidemiology* 126: 80-92.
- Schwarz, S., C. Schaefer and M. Härter (2021). Evaluation der Nationalen VersorgungsLeitlinien: Abschlussbericht. 2021 (äzq Schriftenreihe; 44), Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ).
- Scott, A. M., C. Forbes, J. Clark, M. Carter, P. Glasziou and Z. Munn (2021). "Systematic review automation tools improve efficiency but lack of knowledge impedes their adoption: a survey." *Journal of Clinical Epidemiology* 138: 80-94.
- Shojania, K. G., M. Sampson, M. T. Ansari, J. Ji, S. Doucette and D. Moher (2007). "How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis." *Ann Intern Med* 147(4): 224-233.
- Sterne, J., M. A. Hernán, B. C. Reeves, J. Savović, N. D. Berkman, M. Viswanathan, D. Henry, D. G. Altman, M. T. Ansari, I. Boutron, J. R. Carpenter, A.-W. Chan, R. Churchill, J. J. Deeks, A. Hróbjartsson, J. Kirkham, P. Jüni, Y. K. Loke, T. D. Pigott, C. R. Ramsay, D. Regidor, H. R. Rothstein, L. Sandhu, P. L. Santaguida, H. J. Schünemann, B. Shea, I. Shrier, P. Tugwell, L. Turner, J. C. Valentine, H. Waddington, E. Waters, G. A. Wells, P. F. Whiting and J. P. Higgins (2016). "ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions." *BMJ* 355: i4919.
- Sterne, J., J. Savović, M. J. Page, R. G. Elbers, N. S. Blencowe, I. Boutron, C. J. Cates, H.-Y. Cheng, M. S. Corbett, S. M. Eldridge, J. R. Emberson, M. A. Hernán, S. Hopewell, A. Hróbjartsson, D. R. Junqueira, P. Jüni, J. J. Kirkham, T. Lasserson, T. Li, A. McAleenan, B. C. Reeves, S. Shepperd, I. Shrier, L. A. Stewart, K. Tilling, I. R. White, P. F. Whiting and J. P. T. Higgins (2019). "RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials." *BMJ* 366: l4898.
- STIKO (2022). Standardvorgehensweise (SOP) der Ständigen Impfkommision (STIKO) für die systematische Entwicklung von Impfeempfehlungen Version 3.1 (Stand: 14. Nov. 2018).
- Synnot, A., K. Hill, J. Davey, K. English, S. L. Whittle, R. Buchbinder, S. May, H. White, A. Meredith, E. Horton, R. Randall, A. Patel, S. O'Brien and T. Turner (2023). "Methods for living guidelines: early guidance based on practical experience. Paper 2: consumer engagement in living guidelines." *Journal of Clinical Epidemiology* 155: 97-107.
- Tsafnat, G., P. Glasziou, M. K. Choong, A. Dunn, F. Galgani and E. Coiera (2014). "Systematic review automation technologies." *Systematic Reviews* 3(1): 74.
- Turner, T., S. McDonald, L. Wiles, C. English and K. Hill (2022). "How frequently should "living" guidelines be updated? Insights from the Australian Living Stroke Guidelines." *Health Research Policy and Systems* 20(1): 73-73.
- Vogel, J. P., T. Dowswell, S. Lewin, M. Bonet, L. Hampson, F. Kellie, A. Portela, M. Bucagu, S. L. Norris and J. Neilson (2019). "Developing and applying a 'living guidelines' approach to WHO recommendations on maternal and perinatal health." *BMJ global health* 4(4): e001683.

## ANHANG 1

### „Aktualisierungspriorität von Leitlinienempfehlungen“ (AGIL)-Kriterien für die vorausschauende Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs einer LL-Empfehlung

#### Informationen und Hinweise zur Nutzung:

##### Wozu dient die Kriterienliste?

Die vorliegende Kriterienliste bietet eine Hilfestellung für die vorausschauende Einschätzung des künftigen Aktualisierungsbedarfs einzelner Empfehlungen evidenzbasierter LL sowie anderer evidenzbasierter Entscheidungshilfen wie z. B. Impfempfehlungen.

Die Kriterienliste wurde für die Anwendung zum Zeitpunkt der initialen Fertigstellung einer LL oder der Aktualisierung einer LL konzipiert. Die vorausschauende Einschätzung des Aktualisierungsbedarfs mehrerer, ggf. sämtlicher, Empfehlungen einer LL kann für eine ressourcenangepasste Priorisierung der Aktualisierung einzelner Empfehlungen genutzt werden.

##### Was ist bei der Nutzung der Kriterienliste zu beachten?

Die Kriterienliste wurde primär für die Nutzung von Empfehlungen zu therapeutischen Interventionen entwickelt, ist aber mit geringfügigen Anpassungen auch für Empfehlungen z. B. zu diagnostischen Fragestellungen nutzbar.

Die Bewertung der einzelnen Items erfolgt mit einer 7-stufigen Likert-Skala und ermöglicht die Zuordnung eines numerischen Wertes zwischen 0 (für „sehr unwahrscheinlich“) und 6 („sehr wahrscheinlich“) für jedes Item. Die Auswertung durch Bildung eines Gesamt-Scores ist nicht primär vorgesehen, kann aber bei Bedarf durchgeführt werden, sofern dies die Anwendbarkeit der Kriterienliste verbessert.