

## Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.0

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.0“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

<b>Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden</b> <i>Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.</i>
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin, <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>
<b>Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt</b> (bitte ankreuzen)
<input checked="" type="checkbox"/> im Namen folgender Institution / Organisation: AkdÄ
<input type="checkbox"/> als Privatperson(en)

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

<p><b><i>Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Entwurf der Allgemeinen Methoden haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.</i></b></p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b>  <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
<p>3.1.3 Aufarbeitung und Darstellung, S. 49</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Folgende Passage wurde aus der Vorversion gestrichen:</p> <p>„Die Zusammenstellung erfolgt im Rahmen der Vorabrecherche zur jeweiligen Fragestellung insbesondere auf Grundlage der Daten kontrollierter Interventionsstudien, in denen zielgerichtet der Nutzen der Intervention untersucht wurde, sowie ggf. auf Basis vorliegender epidemiologischer Studien (zum Beispiel Kohorten- oder Fall-Kontroll-Studien), von Pharmakovigilanzdaten, Informationen von Zulassungsbehörden etc. Im Einzelfall können hier auch Ergebnisse aus Tierexperimenten sowie aus Experimenten zur Überprüfung eines pathophysiologischen Konstrukts hilfreich sein. Diese Zusammenstellung potenziell relevanter unerwünschter Wirkungen bildet die Grundlage für die Bewertung des Schadens auf Basis der in die Nutzenbewertung eingehender Studien.“</p> <p>Diese Passage sollte beibehalten und die aufgeführten Quellen weiter verwendet werden, da in der Praxis oft sehr wichtige Daten nicht in das Dossier aufgenommen werden, wie z. B. Todesfälle aufgrund von unerwünschten Wirkungen. Diese Daten finden sich dann in anderen Quellen (s. o.), z. B. im EPAR.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Beibehaltung der alten Passage zu den Quellen.</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
3.1.3 Aufarbeitung und Darstellung, S. 49	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Zu Spiegelstrich 2, Unterpunkt 2:</p> <p>„Zum anderen werden für die Nutzenbewertung relevante spezifische unerwünschte Wirkungen basierend auf den in der relevanten Studie bzw. den relevanten Studien aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert. Dieser Weg ist insbesondere für Nutzenbewertungen von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V (siehe Abschnitt 3.3.3) von Bedeutung. Erstens werden aufgrund des Verfahrens keine Vorabrecherchen durchgeführt und zweitens werden regelhaft neue Arzneimittel bewertet, sodass die Identifizierung unbekannter bzw. unerwarteter unerwünschter Wirkungen hier einen höheren Stellenwert hat. Zur Auswahl werden in diesem Fall die unerwünschten Ereignisse, schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse, ggf. schweren unerwünschte Ereignisse zugrunde gelegt, die vom pharmazeutischen Unternehmer gemäß der Anforderungen in der Verfahrensordnung des G-BA im Dossier übermittelt werden [271]. ...“</p> <p>Bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen (spezifische UE) nur auf die für die jeweils anstehende Nutzenbewertung relevante/n Studie/n zurückzugreifen und sich nur auf Berichte des pharmazeutischen Unternehmers zu verlassen, erscheint problematisch und unzureichend:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. werden nicht nur „regelhaft neue Arzneimittel“ bewertet, sondern mittlerweile oft auch bereits bekannte in neuen oder erweiterten Indikationen und</li> <li>2. gibt es für viele „neue Arzneimittel“ spezifische UEs, die mehr oder weniger zu erwarten sind, wenn diese beispielsweise einer schon bekannten Wirkstoffklasse angehören.</li> </ol> <p>Aktuell trifft dies sicher für viele „neue“ Immuntherapeutika in der Onkologie zu. Hier vollständig auf eine „Vorrecherche“, wie sie regelhaft für allgemeine Nutzenbewertungen gemäß § 139a SGB V vorgesehen ist (siehe Spiegelstrich 2, Unterpunkt 1), zu verzichten, könnte zu kurz gegriffen sein, zumal wie bereits oben beschrieben wichtige Daten in den Dossiers oft fehlen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Vorrecherche beibehalten/durchführen.</p>
3.1.3 Aufarbeitung und Darstellung, S. 50	<u>Anmerkung:</u>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>„Für die ausgewählten spezifischen unerwünschten Ereignisse wird jeweils die am besten geeignete Operationalisierung in Bezug auf Mess- und Ergebnissicherheit herangezogen. Auch wird geprüft, ob die ausgewählten Ereignisse zum selben inhaltlichen Konstrukt konsistent sind. Liegt keine geeignete Operationalisierung vor oder sind die Ergebnisse nicht konsistent, werden diese in der Regel nicht für Aussagen zum Schaden einer Intervention herangezogen.“</p> <p>Bei der Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen ist darauf Wert zu legen, dass dies a priori und nicht post-hoc geschieht.</p> <p>Ferner ist immer auch die kumulative Inzidenz unter Berücksichtigung des Schweregrades der Nebenwirkungen zu analysieren.</p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen zum Beispiel ist bei immunvermittelten Nebenwirkungen typischerweise länger als bei klassischen Chemotherapeutika.</p> <p>Dies darf nicht mit einem grundsätzlichen Vorteil verwechselt werden.</p> <p>Die Beobachtungsdauer muss so gewählt werden, dass immunvermittelte Nebenwirkungen trotz typischerweise späterem Auftreten sicher erfasst und bewertet werden.</p> <p>Die Bewertung von unerwünschten Ereignissen muss die Patientenperspektive berücksichtigen.</p> <p>PROs (Patient-reported Outcomes) sind als wichtige Voraussetzung für die Beurteilung patientenrelevanten Zusatznutzens zu fordern.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Überprüfung der Validität neu vorgeschlagener Operationalisierungen.</p>
<p>3.2.1 Auswirkung nicht publizierter Studienergebnisse auf das Fazit Tabelle 4, S. 56/57</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Erweiterung des Abschnitts zu möglichen Konsequenzen bei unvollständigen Daten erscheint grundsätzlich sinnvoll. Jedoch:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tabelle 4 erscheint für sich allein (ohne den erklärenden Text) schwer verständlich, z. B. „Datenübermittlung durch Dritte“ in der ersten Zeile. Wer ist „Dritter“? Geht es nicht um eine Antragstellerin (die eine Intervention bewerten haben möchte)? Muss es immer einen Hersteller geben (beispielsweise wenn es nicht um Arzneimittel, Medizinprodukte oder Diagnostika geht – sondern bspw. um OP-Methoden)?</li> <li>2. Die Kopfnote b im Szenario 4 ist im Begleittext nicht genügend adressiert.</li> </ol>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>
	<p>3. Die einleitenden Sätze für Szenario 5–7 (3. Absatz S. 57) sind etwas schwer verständlich.</p> <p>4. Es stellt sich die Frage, ob beide Grundscenarien (Bewertung mit bzw. ohne Datenübermittlung) in nur einer Tabelle darstellbar sind; die Überschrift „Nachweis, dass insgesamt Daten fehlen“ passt eigentlich nur zur Bewertung mit Datenübermittlung – im Falle ohne Datenübermittlung wäre „Nachweis, dass Daten vorhanden sind, die nicht verfügbar sind“ treffender.</p> <p>5. Der letzte Absatz von 3.2.1 „In bestimmten Fällen (....) .... für die Bewertung nicht zu berücksichtigen, sofern diese Daten durch Publikationsbias gefährdet sind“ erscheint problematisch. Wenn der Nachweis erbracht ist, dass vorhandene Daten nicht (adäquat) verfügbar sind, muss als Option auch genannt werden, dass eine Bewertung anhand der verfügbaren Daten gar nicht möglich ist (beispielsweise wenn ein Großteil der Daten durch Publikationsbias gefährdet ist).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Besser beispielsweise „Datenübermittlung aus Sicht des Antragstellers ...“ und</li> <li>2. Kopfnote b im Szenario 4 im Text ergänzen.</li> <li>3. Besser die ersten Sätze im 3. Absatz S. 57: „Bestehen bei einer Nutzenbewertung ohne Datenübermittlung durch den Antragsteller keine Hinweise darauf, dass vorhandene Daten nicht verfügbar sind, ...“ und „Lässt sich jedoch nachweisen, dass Daten vorhanden sein müssen, die nicht verfügbar sind (z. B. durch ...)“</li> <li>4. Zwei Tabellen.</li> <li>5. Entsprechende Ergänzung.</li> </ol>
3.3.3 Binäre Zielgrößen, S. 65	<p><u>Anmerkung:</u> Für bestimmte Krankheitsbilder mit einer sehr geringen oder sehr hohen Mortalität sind die Grenzen zur Bewertung des Ausmaßes nie zu erreichen. Wenn die Mortalität unter einer Standardtherapie bei 100 % liegt und unter einer neuen Intervention nur noch bei 90 % wäre das relative Risiko 0,9, die obere Grenze des Konfidenzintervalls läge bei n = 200 Patienten bei (0,84;0,96), das bedeutet einen geringen Zusatznutzen, obwohl es hier doch eine erhebliche Verbesserung gibt. Es sollte ein Satz eingefügt werden, der die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens bei zu erwartenden Ereignisraten im Randbereich (nahe 0 oder 1) relativiert.</p>
3.3.3 Stetige oder quasistetige Zielgrößen mit	<p><u>Anmerkung:</u></p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
jeweils vorliegenden SMDs, S. 67	<p>Unter D) ist neu aufgenommen, wie bei stetigen Effektmaßen mit vorliegender SMD (Standardized Mean Difference) eine Kategorisierung der Zusatznutzens über die SMD in erheblich, beträchtlich und gering erfolgen soll.</p> <p>1. Hierbei wird zunächst zugrunde gelegt, dass bei Verwendung von Cohen's d (oder Hedges' g) als Effektmaß für die SMD ein Bereich zwischen 0,2–0,5 kleine, ein Bereich zwischen 0,5–0,8 mittlere und Bereiche &gt; 0,8 große Effekte darstellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cohen's d oder Hedges' g sind nur zwei Beispiele von Maßen für die Effektstärke bei stetigen Zielgrößen.</li> <li>- Die auf Cohen zurückgehenden Kriterien für kleine, mittlere und große Effekte sind nicht unumstritten – und gelten als empirisch schwach belegt.</li> <li>- Für einige Forschungs- oder Anwendungsbereiche werden Kategorisierung der Effektstärke kleinere Maßzahlen herangezogen.</li> <li>- Andererseits dürften Cohen's d oder Hedges' g und die genannten Kriterien in praxi die am häufigsten verwendeten sein.</li> </ul> <p>2. Für die SMDs werden Schwellenwerte definiert, die unter Berücksichtigung der Streuung für die SMD erreicht werden müssen, um die Kriterien für kleine, mittlere und große Effekte zu erfüllen. Dazu werden die Konfidenzintervalle der SMD herangezogen (analog zum Vorgehen bei binären Maßen).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Es ist nicht klar, welche Konfidenzintervalle gemeint sind – vermutlich sind die 95 % Konfidenzintervalle gemeint.</li> <li>- Laut Text kann man „zeigen, dass die für ein bestimmtes Ausmaß wünschenswerte Effektstärke ungefähr halbiert werden muss, um den entsprechenden Schwellenwert abzuleiten“ (...oberhalb dessen das 95 % Konfidenzintervall liegen muss). Eine Begründung oder Herleitung für dieses Vorgehen fehlt. Es wird nur auf das Verfahren nach Skipka 2016 für binäre Daten verwiesen. Dort werden Schwellenwerte für stetige Daten aber gar nicht thematisiert oder auch nur mitdiskutiert.</li> </ul> <p>Durch was soll eine Halbierung erfolgen? Cohen's d ist ein Maß für die Effektstärke zwischen Intervention und Kontrolle. Man kann sich fragen, wie stark die Intervention den standardisierten Mittelwert im Kontrollarm reduzieren muss, aber in Cohen's d gehen bereits Mittelwert von Intervention und Kontrolle ein. Der Satz sollte umformuliert werden.</p> <p>Die Klassifikationen von Cohen's d in kleine, mittlere und starke Effekte ohne einer inhaltlichen Betrachtung des Endpunkts und des Krankheitsbilds erlauben keine sinnvolle Beurteilung der</p>

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>									
	<p>Ausmaßkategorie. Diese Aussage trifft auf alle anderen Endpunkttypen ebenso zu.</p> <p>- Die tatsächliche Formulierung der Schwellenwerte (Tabelle 6) zur Ausmaßbestimmung für die SMD geht nicht konform mit den eigenen Vorgaben (Halbierung der gewünschten Effektstärke): Danach müssten die Schwellen für</p> <table data-bbox="512 645 1062 779"> <tr> <td>kleine Effekte</td> <td>0,2–0,5 x 0,5</td> <td>0,175</td> </tr> <tr> <td>mittlere Effekte</td> <td>0,5–0,8 x 0,5</td> <td>0,325</td> </tr> <tr> <td>große Effekte</td> <td>&gt; 0,8 x 0,5</td> <td>0,4</td> </tr> </table> <p>lauten – und so auch die Schwellen bei der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende Symptome ...“ für die Ausmaßkategorien gering, beträchtlich und erheblich. Außer bei den großen Effekten (= erheblich) sind die Abweichungen zwar nur gering (und die Ausmaßkategorien in der AmNutzen-V ohnehin nur sehr unscharf definiert); dennoch ist der Grund für die Abweichung unklar.</p> <p>- Für die Zielgrößenkategorie „nicht schwerwiegende Symptome ...“ wird die Schwelle bei der Ausmaßkategorie beträchtlich deutlich höher gesetzt (0,5), bei der Kategorie gering jedoch wie bei „schwerwiegende Symptome ...“ (0,2). Höhere Schwellen erscheinen hier zwar plausibel (wie bei binären Daten) – die konkrete Umsetzung hier jedoch nicht bzw. eher arbiträr.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Genauere Begründung des Vorgehens, Umformulierungen.</p>	kleine Effekte	0,2–0,5 x 0,5	0,175	mittlere Effekte	0,5–0,8 x 0,5	0,325	große Effekte	> 0,8 x 0,5	0,4
kleine Effekte	0,2–0,5 x 0,5	0,175								
mittlere Effekte	0,5–0,8 x 0,5	0,325								
große Effekte	> 0,8 x 0,5	0,4								
9.3.3 Beurteilung klinischer Relevanz, S. 177–178	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG präzisiert vor diesem Hintergrund seine Hierarchie zum Umgang mit MIDs (Minimal important Difference) für die Responderanalysen:</p> <ol data-bbox="512 1480 1388 1910" style="list-style-type: none"> <li>1. Responderanalysen mit MIDs <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite werden akzeptiert.</li> <li>2. Responderanalysen mit MIDs <math>&lt; 15</math> % der Skalenspannweite werden nicht akzeptiert; in diesem Fall können die stetigen Daten herangezogen werden, wobei dann eine Irrelevanzschwelle von 0,2 für die SMD gilt (s. o.), d. h. das 95 % Konfidenzintervall der SMD muss vollständig <math>&gt; 0,2</math> sein. Alternativ werden post hoc durchgeführte Responderanalysen mit einer MID von 15 % der Skalenspanne akzeptiert.</li> <li>3. Liegen Responderanalysen mit o. g. MIDs und auch Analysen der stetigen Daten mittels SMD vor, werden erstere bevorzugt angewendet.</li> </ol>									

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>- Der Ansatz erscheint auf Basis der publizierten Literatur zur Bewertung von MIDs plausibel und ein begründeter Kompromiss, allerdings auch arbiträr. Simple Beispiele:</p> <p>ADAScog mit einer Skalenbreite von 70: Hier würde für eine Responderanalyse eine MID von <math>\geq 10,5</math> gefordert, d. h. zwischen den Gruppen wird der Anteil der Patienten mit einer Änderung von <math>\geq 10,5</math> Punkten im ADAScog miteinander verglichen. Hier wird allgemein (z. B. FDA) davon ausgegangen, dass bei den Mittelwertdifferenzen schon Unterschiede von 3 oder 4 Punkten als relevant anzusehen sind.</p> <p>VAS z. B. zu Schmerzen mit einer Skalenbreite von 10 bzw. 100: Hier würde für Responderanalysen eine MID von <math>\geq 1,5</math> bzw. <math>\geq 15</math> gefordert.</p> <p>EDSS für MS mit einer Skalenbreite von 10: Hier würde für die Responderanalysen ebenfalls eine MID von <math>\geq 1,5</math> gefordert.</p> <p>Die „Forderungen“ des IQWiG erscheinen somit „streng“ beim Vergleich mit den Mittelwertdifferenzen, die bei Verwendung der Skalen üblicherweise als relevant akzeptiert werden.</p> <p>Außerdem kann infrage gestellt werden, dass das Heranziehen der gesamten Skalenbreite für die Bestimmung der MID unter klinischen Aspekten Sinn ergibt: Erfahrungsgemäß weisen die Patienten, die für die verschiedensten Indikationen in Studien eingeschlossen werden, die Skalen zur Erfassung von Therapieeffekten verwenden, in aller Regel Skalenwerte im mittleren Bereich auf – zumindest sind Patienten mit Extremwerten am oberen oder unteren Ende von Skalen zu bspw. Symptomen äußerst selten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u>  Interessant wären empirische Daten, wie sich die mithilfe der MID ermittelten Ergebnisse für einen Response zu Ergebnissen verhalten, die sich mithilfe der Mittelwertdifferenzen ergeben würden.</p>
9.3.12 Umgang mit unvollständigen Daten S. 191–192	<u>Anmerkung:</u> Es ist unklar, warum das Problem unvollständiger Werte nur auf Follow-Up-Verluste bezogen wird. Fehlwerte können auch bei der Baseline-Erhebung entstehen, etwa wenn Messungen vergessen werden oder Proben verloren gehen. Auch deutet die Formulierung „bei jeder Nachbeobachtung innerhalb einer Studie kann es unvermeidlich passieren, dass Probandinnen und Probanden für die Datenerhebung zu Endpunkten nicht mehr zur Verfügung stehen“ darauf hin, dass Fehlwerte ausschließlich auf das Nichterscheinen eines Patienten zurückzuführen sind. Tatsächlich gibt es viele Gründe für Fehlwerte, die nicht dem Patienten selbst zuzuschreiben sind. Auch wenn der Patient zum Follow-Up

<b>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Entwurf der Allgemeinen Methoden</b>	<b>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</b> <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	erscheint, können einzelne Merkmale aus verschiedenen Gründen nicht erhoben werden.
9.3.13 Umgang mit unterschiedlichen mittleren Beobachtungsdauern S. 192–193	<u>Anmerkung:</u> Informative Zensierungen entstehen nicht nur bei unvollständiger Datenerfassung. Wenn in einer Behandlungsgruppe mehr Menschen versterben, so sind diese Todesfälle als informative Zensierungen für alle nicht fatalen Todesereignisse zu bewerten. Grundsätzlich sollte für die Bewertung von UEs und schwerwiegende UEs (SUE) Methoden der Überlebenszeitanalysen angewandt werden, die auch für informative Zensierungen geeignet sind. Diese Empfehlung sollte sich nicht nur auf den Fall unterschiedlicher mittlerer Beobachtungsdauern beschränken.  <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Insgesamt erscheinen die Formulierungen in diesem Abschnitt sehr vage. Es müssten konkretere Vorgaben formuliert werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenz-  
liste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.*