

**Systematische
Leitlinienrecherche und -
bewertung sowie Extraktion
neuer und relevanter
Empfehlungen für das
DMP Brustkrebs**

Berichtsplan (vorläufige Version)

Auftrag V06-05
Version 0.1
Stand: 02.07.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.12.2006

Interne Auftragsnummer:

V06-05

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Zu diesem Berichtsplan (vorläufige Version) können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen finden Sie auf der Internetseite des Instituts (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und einen Leitfaden.

Schlagwörter: Disease-Management-Programm, Brustkrebs, methodische Leitlinienbewertung, evidenzbasierte Leitlinien

Der vorliegende Berichtsplan (vorläufige Version) soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. Berichtsplan V06-05 (vorläufige Version 0.1). Köln: IQWiG; 2007.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	4
3 Projektablauf	5
4 Methoden.....	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Versorgungsaspekte	6
4.1.3 Leitlinienscreening	6
4.1.3.1 Allgemeine Ein-/Ausschlusskriterien.....	6
4.1.3.2 Methodische Ausschlusskriterien.....	7
4.2 Leitlinienrecherche.....	7
4.3 Leitlinienbewertung	8
4.4 Synthese der Kernempfehlungen.....	9
5 Literaturverzeichnis.....	11

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ablaufschema von Leitlinienscreening, -bewertung und -synthese 10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BMI	Body-Mass-Index
DELBI	Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung
DMP	Disease-Management-Programm
EMBASE	Excerpta Medica Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-I-N	Guidelines International Network
IOM	Institute of Medicine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NGC	National Guideline Clearinghouse
RSaV	Risikostrukturausgleichsverordnung
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Auftrag

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Beschluss vom 19.12.2006 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen beauftragt, eine Update-Recherche der Leitlinien zum Thema Brustkrebs durchzuführen. Die hierbei aus evidenzbasierten Leitlinien extrahierten Empfehlungen dienen als Grundlage der gesetzlich festgelegten regelmäßigen Aktualisierung des Disease-Management-Programms (DMP).

Der Auftrag gliedert sich in folgende Teilbereiche:

- Recherche, Auswahl und methodische Bewertung von aktuellen Leitlinien zum Thema Brustkrebs, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind
- Extraktion neuer und für das bestehende DMP Brustkrebs relevanter Empfehlungen aus den bewerteten Leitlinien

DMP

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

Mit der 4. Verordnung zur Änderung der Risikostrukturausgleichsverordnung vom 27.06.2002 wurden die Anforderungen an ein strukturiertes Behandlungsprogramm für Patientinnen mit Brustkrebs festgelegt [3,4]. Mit der 13. Verordnung zur Änderung der Risikostrukturausgleichsverordnung vom 23.01.2006 wurde das DMP Brustkrebs inhaltlich aktualisiert. Darüber hinaus wurde eine Anpassung und Vereinfachung der Dokumentation vorgenommen [5,6].

Das DMP Brustkrebs bezieht die Versorgungsebenen Diagnostik und Therapie in der adjuvanten und palliativen Situation ein sowie Rehabilitation, Nachsorge und psychosoziale Betreuung der Brustkrebspatientin, einschließlich der Schnittstellen innerhalb der Versorgungskette [4,6].

Ziel des DMP Brustkrebs ist zum einen die Anwendung leitliniengerechter Diagnostik und Therapie sowohl beim primären Mammakarzinom als auch bei Lokalrezidiven und Fernmetastasen und zum anderen die kontinuierliche, umfassende Begleitung der Patientin.

Wesentliche Aspekte dabei sind:

- ein möglichst hoher Anteil von Patientinnen ohne Lokalrezidiv
- die Verbesserung der Versorgungsqualität insbesondere im Hinblick auf einen angemessenen Anteil brusterhaltender Operationen
- die psychosoziale Betreuung der Patientin durch Information, Beratung und gegebenenfalls psychotherapeutische Verfahren
- die individuelle Nachsorge [6]

Brustkrebs

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung von Frauen in Deutschland mit einer geschätzten Inzidenz von ca. 55100 im Jahr 2002, das sind ca. 24% aller Krebserkrankungen bei Frauen [7]. Mit 4,0% steht Brustkrebs an 5. Stelle der Gesamtmortalität von Frauen [8]. Seit 1995 sinkt die Mortalitätsrate [7].

Wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung von Brustkrebs sind [9]:

- familiäre Belastung (Risikoeinschätzung in Abhängigkeit vom Umfang und Grad der Verwandtschaft)
- vorbestehende Brusterkrankungen und Präkanzerosen
- Ernährungszustand (ein hoher Body-Mass-Index [BMI] korreliert signifikant positiv mit dem Erkrankungsrisiko) und Alkoholkonsum
- hormonelle Faktoren (z. B. Hormontherapie)
- Alter (der Altersgipfel liegt bei etwa 62 Jahren)

Brustkrebs ist ein Adenokarzinom und geht in ca. 70 bis 80 % der Fälle von den Epithelien der Milchgänge aus (invasiv-duktales Karzinom), bei etwa 10% der Erkrankungen sind die Drüsenläppchen der Entstehungsort (invasiv-lobuläres Karzinom), die weiteren Formen sind selten. In-situ-Karzinome als nicht infiltrierende Vorstufen machen in Deutschland einen Anteil von ca. 5 bis 8% der Erkrankungen aus, hier dominiert ebenfalls das duktales Karzinom mit 90 bis 95%. Etwa 5% der Neuerkrankungen entstehen aufgrund genetischer Disposition. Die ursächliche Mutation kann bei ca. 20% gefunden werden und betrifft die Gene BRCA1 und BRCA2 [10].

Ob Brustkrebs geheilt werden kann, hängt wesentlich von der Größe des Tumors bei der Erstdiagnose und vom axillären Lymphknotenstatus ab. Bei T1-Tumoren bis zu 2 cm liegt die relative 10-Jahres-Überlebensrate bei 81,7%, bei Tumoren von 2 bis 5 cm bei 62,9% und bei Tumoren größer 5 cm bei 40,7%. Sind keine Lymphknoten befallen, beträgt die relative 10-Jahres-Überlebensrate 86%, bei 1-3 befallenen Lymphknoten noch 68 %, bei 10 oder mehr befallenen Lymphknoten jedoch nur noch 27,4%. Die relative Überlebensrate für alle Tumorstadien nach 10 Jahren beträgt ca. 69% (Hochrechnungen aus der Feldstudie München [9]). Weitere wichtige Prognosefaktoren sind der Grad an Zelldifferenzierung (Grading) und der Hormonrezeptorstatus [9]. Auch die Überexpression des epidermalen Wachstumsfaktors HER2-neu ist ein unabhängiger prognostischer Marker [11,12].

Die Lokalrezidivrate (sowohl nach brusterhaltender Therapie mit anschließender Bestrahlung als auch nach Entfernen der Brust) beträgt im Mittel ca. 4 bis 10% (nach 10 Jahren) [10]. Lokalrezidive haben einen negativen Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate [13]. Sie können isoliert oder im Zusammenhang mit Fernmetastasen auftreten. Erleiden Frauen eine Metastasierung, bedeutet das einen nicht heilbaren Verlauf. Fernmetastasen sind sowohl lymphogen als auch hämatogen bedingt und betreffen v.a. das Skelettsystem (bei bis zu 70% [14]), Lunge und Leber sowie Lymphknoten und Haut [15]. Die Überlebenszeit von Patientinnen mit Fernmetastasen beträgt bei Metastasen im Skelettsystem im Median 2 bis 4 Jahre. Sie kann jedoch auch mehr als ein Jahrzehnt betragen. Patientinnen mit viszeralen Metastasen überleben im Median weniger als 2 Jahre. Der individuelle Verlauf ist abhängig von Art und Anzahl der Metastasen [14,16-19]. Rezidive und Fernmetastasen können auch noch nach mehr als 10 Jahren auftreten.

Für die Therapie von Brustkrebs in der adjuvanten und in der palliativen Situation stehen als 3 Säulen Operation, lokale Strahlentherapie und Systemtherapie (Chemotherapie, Antihormontherapie, Antikörpertherapie, Bisphosphonate) zur Verfügung.

Leitlinien

Für den vorliegenden Berichtsplan wird der Begriff „Leitlinien“ entsprechend der Definition des Institutes of Medicine (IOM) verwendet: Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer und Patienten zur angemessenen Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen [20].

Darüber hinaus sind evidenzbasierte Leitlinien gemäß den Empfehlungen des Europarates aus dem Jahre 2001 folgendermaßen definiert: „Evidenzbasierte Leitlinien werden auf der Grundlage der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz erstellt. Sie sind das Resultat einer systematischen Zusammenstellung und Aufarbeitung der Literatur, werden regelmäßig aktualisiert oder enthalten einen Hinweis auf ihre Geltungsdauer.“ [21,22].

2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, durch eine systematische Recherche evidenzbasierter Leitlinien und eine Synthese der generierten Kernempfehlungen einen möglichen Überarbeitungsbedarf des bestehenden DMP Brustkrebs zu spezifizieren.

Die Untersuchung gliedert sich in folgende Arbeitsschritte:

- Recherche und Auswahl evidenzbasierter aktueller Leitlinien zum Thema Brustkrebs
- Bewertung der methodischen Qualität der ausgewählten Leitlinien
- Synthese der Leitlinien-Kernempfehlungen und Extraktion von Empfehlungen, die für das bestehende DMP Brustkrebs relevant sind
- Dokumentation der Evidenz, auf der die Kernempfehlungen laut Leitlinie beruhen

Ziel der Untersuchung ist es nicht, Empfehlungen im Sinne einer Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) abzugeben. Die Empfehlungen aus den Leitlinien sind somit als Zitate zu verstehen, deren zugrunde liegende Evidenz als solche nicht erneut geprüft wird.

3 Projektablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 19.12.2006 das IQWiG mit der Erstellung des Berichts V06-05 beauftragt.

Zu dem vorliegenden Berichtsplan (vorläufige Version) können Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter www.iqwig.de bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Die Stellungnahmen können gegebenenfalls zu einer Überarbeitung des Berichtsplans führen.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht veröffentlicht. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u.a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in den Abschlussbericht einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der wissenschaftlichen Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

Der aktuelle Zeitplan für den Auftrag V06-05 wird auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Die Zielpopulation der zu bewertenden Leitlinien sind Patientinnen mit histologisch gesichertem Brustkrebs. An Brustkrebs erkrankte Männer sind nicht Teil der Zielpopulation.

4.1.2 Versorgungsaspekte

In Anlehnung an das bestehende DMP Brustkrebs werden Leitlinien eingeschlossen, die Empfehlungen zu folgenden Versorgungsaspekten beinhalten:

- Diagnostik
- Therapie
 - Operative Therapie
 - Strahlentherapie
 - Systemische Therapie
- Rehabilitation
- Psychosoziale Betreuung und Patientinneninformation

Es werden sowohl Leitlinien zur Primärerkrankung als auch zum Auftreten von Lokalrezidiv und Fernmetastasierung eingeschlossen.

4.1.3 Leitlinienscreening

4.1.3.1 Allgemeine Ein-/Ausschlusskriterien

Die in die Untersuchung einbezogenen Leitlinien

- müssen alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllen.
- dürfen keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien	
E1	Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zu unter 4.1.2 definierten Versorgungsaspekten
E2	Publikationszeitraum 2005–2007
E3	Publikationssprachen: Deutsch, Englisch, Französisch
Ausschlusskriterien	
A1	Anderer Publikationstyp (z. B. Evidenzreport, Review, HTA-Bericht)

A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Es existiert eine aktualisierte Version dieser Leitlinie.
A4	Es handelt sich um eine Entwurfsfassung einer Leitlinie.
A5	Die Leitlinie ist nicht mehr aktuell (Überarbeitungsdatum überschritten bzw. von den Autoren als nicht mehr aktuell eingestuft).
A6	Keine Vollpublikation verfügbar
A7	Klinikinterne Behandlungspfade oder Leitlinien mit regionalem Geltungsanspruch

Gemäß dem Auftrag sollen Leitlinien recherchiert und ausgewählt werden, deren Empfehlungen grundsätzlich im deutschen Gesundheitswesen anwendbar sind. Entscheidend für den Einschluss einer Publikation ist hierbei die Nachvollziehbarkeit der Formulierung der Empfehlungen. Ausländische Leitlinien werden klar gekennzeichnet werden, um zu verdeutlichen, dass einige ihrer Empfehlungen nicht unkritisch auf den deutschen Kontext übertragbar sind.

4.1.3.2 Methodische Ausschlusskriterien

Bei den in die Bewertung eingeschlossenen Leitlinien muss erkennbar sein, dass bei der Generierung und Formulierung der Leitlinie eine methodische Systematik zur Anwendung kam, die die Evidenzbasierung der Leitlinie dokumentiert.

Ausgeschlossen werden Leitlinien, in denen keine Evidenz im Sinne von Literaturzitation in Kombination mit Evidenzeinstufungen bzw. Empfehlungsgraden angegeben wird.

Für jede der gesichteten Leitlinien wird dokumentiert, aufgrund welcher der genannten Kriterien ein Ein- bzw. Ausschluss stattfand.

4.2 Leitlinienrecherche

Die Suche nach relevanten Leitlinien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Leitlinien- datenbanken	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Guidelines-International-Network (G-I-N) ▪ Leitlinien.de
Bibliographische Datenbanken	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Excerpta Medica Database (EMBASE) ▪ Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.

Sonstiges	Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen/Experten/ Fachgesellschaften Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen
-----------	---

Die Recherche erfolgt in mehreren Schritten. Zunächst wird über die Leitliniendatenbank des Guideline-International-Network (G-I-N) nach potentiell relevanten Leitlinien gesucht. Im zweiten Schritt werden Leitlinien sowohl über die thematische Suche als auch über die Linksammlung von Leitlinien.de identifiziert. Hierbei werden systematisch die Webseiten der in Leitlinien.de gelisteten Leitlinienanbieter bzw. -datenbanken (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), National Guideline Clearinghouse (NGC) etc.) durchsucht. Im letzten Schritt erfolgt eine Recherche nach Leitlinien in den bibliographischen Datenbanken MEDLINE und EMBASE. Eine zusätzliche Recherche nach Leitlinien über Suchmaschinen wie Google (Scholar), SumSearch oder ähnliche wird nicht durchgeführt werden, da sie zu unspezifisch ist und nicht davon auszugehen ist, hier relevante zusätzliche Leitlinien zu identifizieren. Sofern die genannten Datenbanken auf tote Links verweisen, werden die jeweiligen Leitlinienanbieter bzw. Institutionen direkt aufgerufen. Der gesamte Rechercheablauf und die Rechercheergebnisse werden im Vorbericht dokumentiert und erläutert.

4.3 Leitlinienbewertung

Die angewandten Methoden zur Informationsbewertung beruhen auf dem derzeit gültigen Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [23].

Die strukturierte methodische Bewertung der eingeschlossenen Leitlinien wird mit Hilfe des Deutschen Instrumentes zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) erfolgen [24]. DELBI ist ein Instrument zur Einschätzung der methodischen Qualität einer Leitlinie und kann nicht zur Bewertung der inhaltlichen Angemessenheit von Leitlinienempfehlungen genutzt werden. DELBI enthält 29 Beurteilungskriterien. Diese Kriterien sind 7 Domänen, die jeweils eine separate Dimension methodologischer Leitlinienqualität beschreiben, zugeordnet. Die Domänen 1 bis 6 entsprechen dabei den Domänen des validierten und international genutzten Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instruments [25]. Die von den DELBI-Entwicklern (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften [AWMF] und Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin [ÄZQ]) hinzugefügte Domäne 7 beschreibt spezielle Anforderungen an die bewerteten Leitlinien in Bezug auf deren Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitswesen sowie im Hinblick auf Verbreitungs- und Implementierungskonzepte der Leitlinie.

Jede DELBI-Bewertung wird durch 2 Wissenschaftler unabhängig voneinander durchgeführt. Bei unterschiedlichen Einschätzungen werden die Fragen diskutiert und einer erneuten

Bewertung unterzogen. Bleibt ein Dissens bestehen, der durch eine Autorenanfrage nicht zu lösen ist, werden die unklaren Aspekte gesondert dokumentiert.

4.4 Synthese der Kernempfehlungen

Nachdem die eingeschlossenen Leitlinien hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewertet worden sind, werden sie einer strukturierten Informationssynthese unterzogen. Diese Synthese wird separat für die oben aufgeführten Versorgungsaspekte erfolgen. Für die entsprechenden Bereiche werden die Empfehlungen darüber hinaus getrennt nach adjuvanter Situation und Auftreten eines Lokalrezidivs bzw. palliativer Situation dargestellt.

Nach der Informationssynthese erfolgt eine inhaltliche Gegenüberstellung der aus den Leitlinien extrahierten Kernempfehlungen und der bereits im DMP Brustkrebs eingeschlossenen Maßnahmen. Als Kernempfehlungen werden Empfehlungen identifiziert, die als solche von den Autoren der Leitlinie gekennzeichnet sind. Die nicht im DMP enthaltenen Empfehlungen werden tabellarisch aufgelistet.

Für jede Kernempfehlung wird hierbei dargestellt, auf welcher Evidenz diese beruht (systematische Literaturrecherche und/oder Konsens).

Der gesamte Ablauf von Leitlinienscreening, -bewertung und -synthese ist in Abbildung 1 dargestellt.

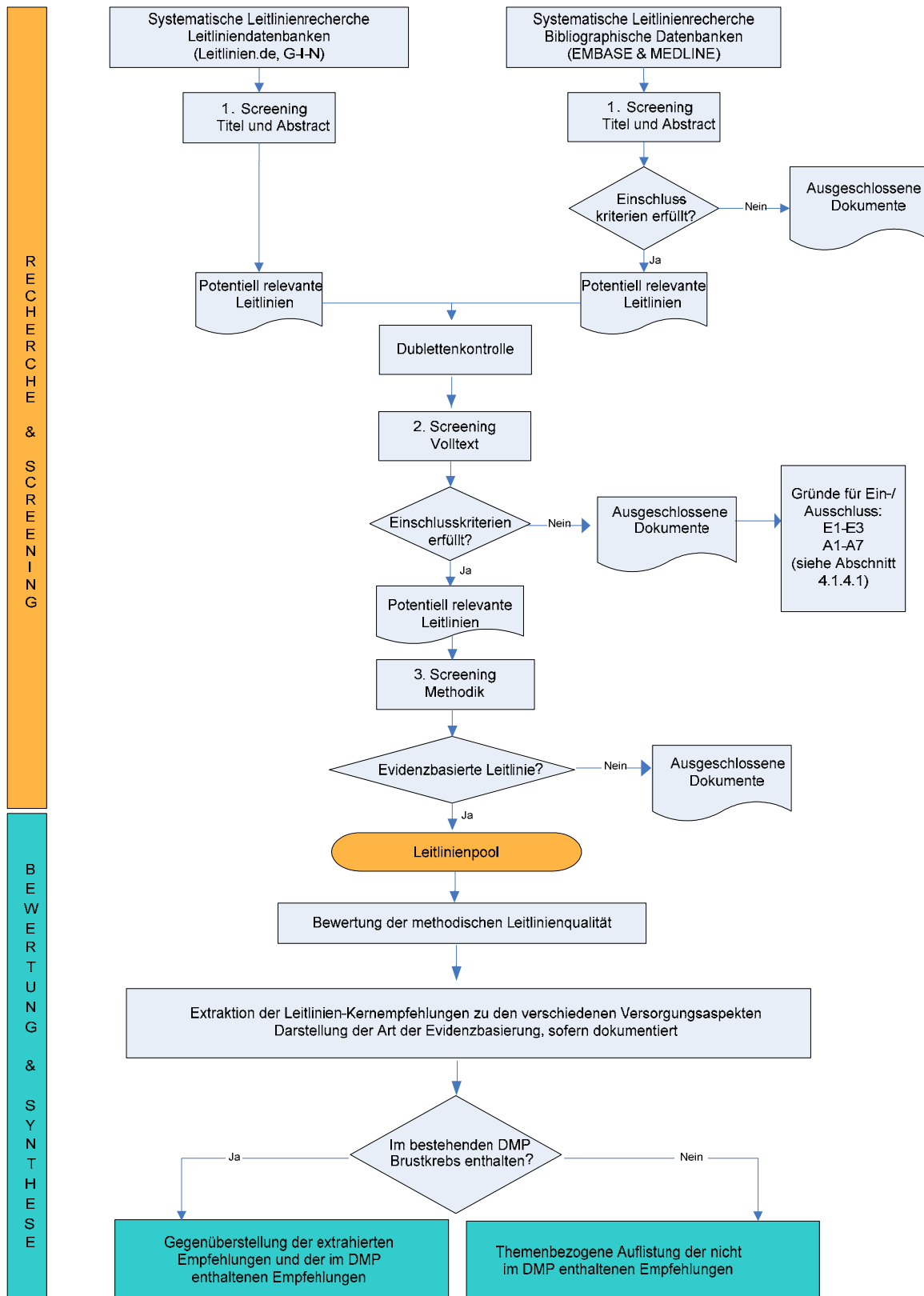


Abbildung 1: Ablaufschema von Leitlinienscreening, -bewertung und -synthese

5 Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung (BMGS). Sozialgesetzbuch SGB (SGB V) - Gesetzliche Krankenversicherung - § 137f Absatz 2 [Online-Text]. 22.12.2006 [Zugriff am 09.05.2007]. Gelesen unter: http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf.
2. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Glossar zur Gesundheitsreform. Strukturierte Behandlungsprogramme - Erläuterungen und Informationen [Online-Text]. 03.07.2006 [Zugriff am 09.05.2007]. Gelesen unter: http://www.gesundheitsglossar.de/glossar/strukturierte_behandlungsprogramme.html.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Vierte Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSAV) [Online-Text]. 27.06.2002 [Zugriff am 09.05.2007]. Gelesen unter: http://www.bmg.bund.de/cln_040/nn_603200/SharedDocs/Gesetzestexte/GKV/46-Verordnungstext-,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/46-Verordnungstext-.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). „Anforderungen“ an die Ausgestaltung von Disease-Management-Programmen für Patientinnen mit Brustkrebs. Beschluss des Koordinierungsausschusses vom 13. Juni 2002 [Online-Text]. 13.06.2002 [Zugriff am 09.05.2007]. Gelesen unter: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-47/2002-06-13-dmp-Brustkrebs.pdf>.
5. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Dreizehnte Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (13. RSA-ÄndV) [Online-Text]. 23.01.2006 [Zugriff am 09.05.2007]. Gelesen unter: http://www.bmg.bund.de/cln_040/nn_603200/SharedDocs/Gesetzestexte/GKV/13-RSA-AendV,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/13-RSA-AendV.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Aktualisierung der „Anforderungen“ an die Ausgestaltung von Disease-Management-Programmen für Patientinnen mit Brustkrebs. Beschluss des Koordinierungsausschusses vom 21. Juni 2005 [Online-Text]. 21.06.2005 [Zugriff am 09.05.2007]. Gelesen unter: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-213/2005-06-21-dmp-Brustkrebs.pdf>.
7. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GeKiD). Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. Saarbrücken: GeKiD; 2006.
8. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2005 [Online-Text]. 18.10.2006 [Zugriff am 09.09.2007]. Gelesen unter: <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.htm>.
9. Sauer H (ed). Manual Mammakarzinome: Empfehlungen zur Diagnostik Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt; 2005.
10. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau. München: Zuckschwerdt; 2004.

11. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235(4785): 177-182.
12. Press MF, Bernstein L, Thomas PA, Meisner LF, Zhou JY, Ma Y, et al. HER-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: Poor prognosis in node-negative breast carcinomas. *J Clin Oncol* 1997; 15(8): 2894-2904.
13. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 366(9503): 2087-2106.
14. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80(Suppl 8): 1588-1594.
15. Schmidt-Matthiesen H, Bastert G, Wallwiener D. *Gynäkologische Onkologie*. Stuttgart: Schattauer; 2002.
16. Jacobson AF, Shapiro CL, Van den Abbeele AD, Kaplan WD. Prognostic significance of the number of bone scan abnormalities at the time of initial bone metastatic recurrence in breast carcinoma. *Cancer* 2001; 91(1): 17-24.
17. Sherry MM, Greco FA, Johnson DH, Hainsworth JD. Metastatic breast cancer confined to the skeletal system: An indolent disease. *Am J Med* 1986; 81(3): 381-386.
18. Leone BA, Romero A, Rabinovich MG, Vallejo CT, Bianco A, Perez JE, et al. Stage IV breast cancer: Clinical course and survival of patients with osseous versus extraosseous metastases at initial diagnosis. *Am J Clin Oncol* 1988; 11(6): 618-622.
19. Pentheroudakis G, Fountzilas G, Bafaloukos D, Koutsoukou V, Pectasides D, Skarlos D, et al. Metastatic breast cancer with liver metastases: a registry analysis of clinicopathologic, management and outcome characteristics of 500 women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 97(3): 237-244.
20. Field MJ, Lohr KN (ed). *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program* [Online-Text]. National Academies Press: Washington,DC; 1990 [Zugriff am 09.05.2007]. Gelesen unter: <http://books.nap.edu/openbook.php?isbn=0309043468>.
21. Council of Europe. Developing a Methodology for Drawing-Up Guidelines on Best Medical Practices. Recommendation Rec(2001)13 adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe on 10 October 2001 and explanatory memorandum [Online-Text]. 04.2002 [Zugriff am 09.05.2007]. Gelesen unter: <http://www.g-i-n.net/download/files/COErec1301.pdf>.
22. Europarat. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec(2001)13 des Europarates und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2002; 96(Suppl 3): 1-60.

23. Steuergremium des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Methoden 2.0 [Online-Text]. 19.12.2006 [Zugriff am 10.05.2007] Gelesen unter: <http://www.iqwig.de/methoden.428.html>.

24. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. Z Ärztl Fortbild Qualitätssich 2005; 99(8): 468-519.

25. The AGREE Collaboration. AGREE Instrument: Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation [Online-Text]. 09.2001 [Zugriff am 09.05.2007]. Gelesen unter: <http://www.agreecollaboration.org/pdf/agreeinstrumentfinal.pdf>.