

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

Berichtsplan

Auftrag: V12-02
Version: 1.0
Stand: 18.10.2012

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:

15.03.2012

Interne Auftragsnummer:

V12-02

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter: Mammatumoren, Disease-Management-Programm, Methodische Leitlinienbewertung

Keywords: Breast Neoplasms, Disease Management Programme, Methodological Guideline Appraisal

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Impressum.....	i
Inhaltsverzeichnis.....	iii
Tabellenverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Ziel der Untersuchung.....	5
3 Projektbearbeitung.....	6
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	6
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	6
4 Methoden.....	7
4.1 Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung.....	7
4.1.1 Population.....	7
4.1.2 Versorgungsaspekte.....	7
4.1.3 Übertragbarkeit.....	8
4.1.4 Empfehlungskennzeichnung.....	9
4.1.5 Publikationszeitraum	9
4.1.6 Evidenzbasierung	9
4.1.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss	11
4.2 Informationsbeschaffung.....	12
4.2.1 Leitlinienrecherche	12
4.2.2 Suche nach weiteren Leitlinien	12
4.2.3 Selektion relevanter Leitlinien	12
4.3 Methodische Leitlinienbewertung	12
4.4 Methoden für die Synthese der Empfehlungen.....	14
5 Literatur	16
Anhang A – Mortalitätsstrata zur Übertragbarkeit von Leitlinien	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: T-Kategorie der TNM-Klassifikation für das Mammakarzinom, gekürzt	2
Tabelle 2: N-Kategorie der TNM-Klassifikation für das Mammakarzinom, gekürzt.....	3
Tabelle 3: M-Kategorie der TNM-Klassifikation für das Mammakarzinom, gekürzt.....	3
Tabelle 4: Versorgungsaspekte des DMP Brustkrebs	8
Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss	11
Tabelle 6: WHO-Mitglieder, nach Mortalitätsstrata und Regionen sortiert.....	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BRCA	Breast Cancer (Gen)
BMI	Body-Mass-Index
DCis	Duktales Carcinoma in situ
DELBI	Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung
DMP	Disease-Management-Programm
DMP-RL	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschuss zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs.2 SGB V
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-I-N	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
IARC	International Agency for Research on Cancer
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision
IKE	Institut für Krebs Epidemiologie e. V.
IOM	Institute of Medicine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCis	Lobuläres Carcinoma in situ
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NRW	Nordrhein-Westfalen
SGB V	Sozialgesetzbuch V (gesetzliche Krankenversicherung)
Tis	Tumor in situ
TNM	Tumor, Node, Metastasis
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

Auftrag

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 15.03.2012 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit einer systematischen Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs beauftragt.

Disease-Management-Programme (DMPs)

DMPs 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. 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. Ziele der DMPs sind es u. a., die Behandlung zu optimieren, die Zusammenarbeit der Leistungserbringer zu fördern und somit diagnostische und therapeutische Abläufe besser miteinander zu verzahnen [1].

Die Anforderungen des DMP Brustkrebs sind in der Richtlinie des G-BA zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach § 137f Abs. 2 SGB V [2] festgelegt.

Betreffendes Krankheitsbild

Brustkrebs ist die Bezeichnung für eine heterogene Gruppe von bösartigen Neubildungen der Brustdrüse (ICD-10-Code C50) [3,4]. Die häufigste Variante des Brustkrebses ist das Karzinom (Mammakarzinom genannt), das sich im Drüsengewebe der Brust entwickelt und das umgebende Gewebe infiltriert. Histologisch handelt es sich meist um Adenokarzinome [4,5]. Das epidemiologische Krebsregister NRW gibt für das Jahr 2009 die Häufigkeiten der verschiedenen Subtypen des Mammakarzinoms wie folgt an: invasive duktale Karzinome 67,4 %, lobuläre 21,6 %, medulläre 0,6 %, M. Paget der Mamille (invasiv) 0,6 % und andere 9,8 % [6]. Circa 50 % der Mammakarzinome sind im oberen äußeren Quadranten lokalisiert, je 10 % betreffen die anderen Quadranten und etwa 20 % die Mamille [5].

Als eine Vorstufe eines invasiven Karzinoms gilt das duktale In-situ-Karzinom (DCis) [4]. Der Anteil der DCis an allen Mammakarzinomen betrug z. B. in Schleswig-Holstein im Diagnosejahr 2008 ungefähr 10,2 % [7].

Die meisten Mammakarzinome treten sporadisch auf; auf Keimbahnmutationen, z. B. Breast Cancer (BRCA)-1- oder BRCA-2-Genmutationen, sind ca. 5 % aller Mammakarzinome zurückzuführen [8]. Frauen mit Keimbahnmutationen haben ein deutlich höheres Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, als die allgemeine Bevölkerung. Ebenso weisen Frauen mit positiver Familienanamnese ein höheres Erkrankungsrisiko als die allgemeine Bevölkerung auf [9,10]. Darüber hinaus haben Patientinnen mit einem DCis im Vergleich zur allgemeinen

Bevölkerung ein 8- bis 11-fach erhöhtes Risiko, an einem invasiven Karzinom zu erkranken [4]. Als weitere Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms werden u. a. eine frühe Menarche, eine späte Menopause, der Status Nullipara und ein höheres Alter bei der Geburt des ersten Kindes genannt. Auch ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI), Alkohol, das Alter und vorbestehende Brusterkrankungen, z. B. atypische Hyperplasien, werden als Risikofaktoren diskutiert [4,11-14]. Darüber hinaus werden eine geringe körperliche Aktivität, die Einnahme von Kontrazeptiva und eine postmenopausale Hormontherapie als Risikofaktoren angegeben [4].

Mögliche lokale Symptome der Erkrankung sind Knoten in der Brust oder der Axilla, eine Mamillensekretion sowie Hautveränderungen, z. B. Apfelsinenhaut oder Ekzeme; Schmerzen treten im Frühstadium der Erkrankung selten auf [15]. In einem fortgeschrittenen Stadium können weitere Symptome wie Dyspnoe, Knochenschmerzen, Übelkeit oder allgemeine Schwäche auftreten [16]. Unbehandelt endet die Erkrankung meist tödlich.

Bösartige Tumoren neigen dazu, sich im Körper auszubreiten, sie werden entsprechend der Ausbreitung in Tumorstadien eingeteilt. Die Prognose der Erkrankung ist u. a. abhängig vom Tumorstadium bei Erstdiagnose [17], deshalb wird das Tumorstadium für die Prognosebeurteilung und die Therapieplanung herangezogen. Für solide Tumoren erfolgt die Einteilung des Tumorstadiums nach der TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 1 bis Tabelle 3).

Tabelle 1: T-Kategorie der TNM-Klassifikation für das Mammakarzinom, gekürzt [17]

T-Kategorie	Bedeutung
Tis	Duktales oder lobuläres Carcinoma in situ oder M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor
T1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	2 cm < Tumor ≤ 5 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor > 5 cm in größter Ausdehnung
T4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf die Brustwand oder Haut, soweit unter T4a bis T4d beschrieben
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden

Tabelle 2: N-Kategorie der TNM-Klassifikation für das Mammakarzinom, gekürzt [17]

N-Kategorie	Bedeutung
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II
N2	Metastase(n) in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten der Level I und II, untereinander oder an anderen Strukturen fixiert oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Abwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknoten
N3	Metastase(n) in ipsilateralen infraklavikulären Lymphknoten (Level III) mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten des Levels I und II oder in klinisch erkennbaren ipsilateralen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna in Anwesenheit klinisch erkennbarer axillärer Lymphknotenmetastasen der Level I und II oder Metastase(n) in ipsilateralen supraklavikulären Lymphknoten mit oder ohne Beteiligung der axillären Lymphknoten oder der Lymphknoten entlang der A. mammaria interna
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

Tabelle 3: M-Kategorie der TNM-Klassifikation für das Mammakarzinom, gekürzt [17]

M-Kategorie	Bedeutung
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Für die Therapie stehen brusterhaltende und ablativ Verfahren, Strahlentherapie, Chemo- und / oder Hormontherapie sowie eine Antikörpertherapie zur Verfügung. Die verschiedenen Verfahren werden in Abhängigkeit vom Tumorstadium und von weiteren Kriterien, z. B. der Histologie einschließlich dem Hormon- und Her-2-Neu-Rezeptorstatus, in Kombination eingesetzt [8].

Die Rezidivhäufigkeit von Patientinnen mit lokal begrenzten Tumoren, die brusterhaltend (BET) operiert, nachbestrahlt und fakultativ mit einer systemischen Therapie behandelt wurden, wird etwa 9 Jahre nach Erstdiagnose mit 5,4 % angegeben [18]. In einer anderen Studie wurden nach einer medianen Beobachtungszeit von 6 Jahren bei Patientinnen mit lokal begrenztem Mammakarzinom und vergleichbarer Behandlung 33 lokale Rezidive (1,1 %), 35 regionäre Rezidive (1,2 %) und 222 Fernmetastasen bzw. Todesfälle (7,6 %) beobachtet [19].

Epidemiologie

Das Mammakarzinom ist weltweit der häufigste bösartige Tumor der Frau [4,20]. Im Jahr 2008 erkrankten in Deutschland 71 660 Frauen inzident an diesem Tumor, im selben Jahr

starben 17 209 Frauen an Brustkrebs [21]. Das mediane Erkrankungsalter lag 2009 nach Angaben des epidemiologischen Krebsregisters NRW bei 64 Jahren [6]. Das mediane Sterbealter wurde für 2008 vom Krebsregister Schleswig-Holstein mit 72 Jahren angegeben [7]. Das Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts schätzt die 5-Jahres-Prävalenz für 2008 auf 273 000 Patientinnen und gibt die relative 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, aggregiert über alle Stadien, für Deutschland mit 86 % an [21].

Leitlinien

Für den vorliegenden Berichtsplan wird der Begriff „Leitlinien“ entsprechend der Definition des Institute of Medicine (IOM) verwendet: Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer sowie Patientinnen und Patienten zur angemessenen Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen. Sie haben zum Ziel, die Patientenversorgung zu verbessern. Ihren Empfehlungen liegen eine systematische Überprüfung der Evidenz und eine Bewertung des Nutzens und Schadens der alternativen Behandlungsoptionen zugrunde [22,23].

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“ [24,25].

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, durch eine systematische Recherche nach neuen, thematisch relevanten evidenzbasierten Leitlinien und durch die Synthese der Leitlinienempfehlungen einen potenziellen Aktualisierungs- und / oder Ergänzungsbedarf des bestehenden DMP Brustkrebs zu spezifizieren.

Die Untersuchung gliedert sich in folgende Arbeitsschritte:

- Recherche und Auswahl aktueller Leitlinien zum Thema Brustkrebs
- Bewertung der methodischen Qualität der ausgewählten Leitlinien
- Extraktion und Synthese von Leitlinienempfehlungen, die für das bestehende DMP Brustkrebs relevant sind
- Kennzeichnung von Empfehlungen, die einen potenziellen Aktualisierungs- und / oder Ergänzungsbedarf des DMP Brustkrebs begründen

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

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 15.03.2012 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit einer systematischen Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 25.06.2012 wurde am 02.07.2012 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 30.07.2012 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan 1.0 ergaben sich im Berichtsplan lediglich redaktionelle Änderungen.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Die Population stellen Frauen mit histologisch gesichertem Brustkrebs. An Brustkrebs erkrankte Männer sind nicht Teil der Zielpopulation (siehe Kapitel 1). Auch Patientinnen mit DCis können in das DMP Brustkrebs aufgenommen werden [2].

4.1.2 Versorgungsaspekte

In Anlehnung an das bestehende DMP werden spezifisch für Brustkrebs entwickelte Leitlinien eingeschlossen, die Empfehlungen zu mindestens einem der nachfolgend aufgeführten Versorgungsaspekte beinhalten (siehe Tabelle 4: Versorgungsaspekte des DMP Brustkrebs [2]).

Tabelle 4: Versorgungsaspekte des DMP Brustkrebs [2]

Definition des Brustkrebses
Diagnostik
Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie
Therapie
▪ Grundsätze der Therapie
▪ Operative Therapie des Brustkrebses ohne Sonderformen
▫ Vorgehen bei nicht tastbarem Befund
▫ Brusterhaltende Therapie
▫ Modifizierte radikale Mastektomie
▫ Operative Therapie der Axilla
▫ Plastisch rekonstruktive Eingriffe
▪ Strahlentherapie des Brustkrebses
▫ Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation
▫ Strahlentherapie nach Mastektomie
▫ Strahlentherapie der Lymphabflusswege
▪ Systemische adjuvante Therapie (endokrine Therapie und Chemotherapie und Antikörpertherapie)
▪ Primär systemische / neoadjuvante Therapie
▪ Vorgehen bei Sonderformen des Brustkrebses
▫ Duktales Carcinoma in situ (DCis)
▫ Lokal fortgeschrittener Brustkrebs
▫ Brustkrebs und Multimorbidität
Nachsorge
▪ Psychosoziale Betreuung
▪ Körperliche Aktivitäten und Ernährung
Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen
▪ Lokalrezidive
▫ Therapie des Lokalrezidivs
▪ Fernmetastasen
▫ Therapie bei metastasierten Erkrankungen
Palliativmedizinische Maßnahmen
Rehabilitation
Kooperation der Versorgungssektoren
Schulungen (der Leistungserbringer und) der Versicherten
▪ Patientinnen-Informationen

4.1.3 Übertragbarkeit

Gemäß Auftrag sollen Leitlinien recherchiert und ausgewählt werden, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Die Untersuchung bezieht sich daher auf Leitlinien aus

Industrienationen, da davon ausgegangen wird, dass Empfehlungen aus den Leitlinien dieser Nationen am ehesten im deutschen Gesundheitswesen anwendbar sind.

Zur Operationalisierung der Übertragbarkeit von Leitlinien auf das deutsche Gesundheitswesen wird die Staateneinteilung des Weltgesundheitsberichts 2003 der World Health Organization (WHO) genutzt [26]. Der WHO-Bericht bildet insgesamt 5 Strata unter Berücksichtigung des Entwicklungsstandes eines Landes, der Mortalität sowie der Weltregion. Da Länder innerhalb eines Stratum am ehesten vergleichbar sind und Deutschland dem Stratum A zugeordnet ist, wird zur Operationalisierung der Übertragbarkeit das Stratum A des WHO-Berichts angewandt. Leitlinien dieses Stratum bzw. deren Organisationen im Gesundheitswesen werden für den Bericht berücksichtigt.

4.1.4 Empfehlungskennzeichnung

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

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

4.1.5 Publikationszeitraum

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 19.12.2006 bereits einen Auftrag mit der gleichen Fragestellung an das IQWiG vergeben (Auftragsnummer V06-05). Die letzte Recherche für das Projekt V06-05 erfolgte im Oktober 2007. Die vorliegende Untersuchung schließt an diesen Recherchezeitraum an.

Leitlinien, die bereits in den Bericht V06-05 eingeschlossen wurden, werden nicht erneut betrachtet, weil die Ergebnisse des Abschlussberichts V06-05 bereits für eine Überarbeitung des DMP Brustkrebs herangezogen wurden.

4.1.6 Evidenzbasierung

Zur Beantwortung von Fragestellungen zum Versorgungsstandard werden evidenzbasierte Leitlinien herangezogen. Unter evidenzbasierten Leitlinien werden im vorliegenden Bericht Leitlinien verstanden, deren Empfehlungen auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen, deren Empfehlungen grundsätzlich mit einer Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung (Level of Evidence [LoE] und / oder Grade of Recommendation [GoR]) versehen und deren Empfehlungen grundsätzlich direkt bzw. indirekt mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- und / oder Sekundärliteratur verknüpft sind (modifiziert nach AGREE [27]). Eine indirekte Literaturverknüpfung mit einer Empfehlung liegt dann vor,

wenn im Hintergrundtext zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur angegeben ist, diese sich aber der jeweiligen Empfehlung nicht eindeutig zuordnen lässt.

Die Evidenzbasierung einer Leitlinie setzt nicht voraus, dass jede in ihr enthaltene Einzelempfehlung mit einem hohen Evidenzlevel verknüpft ist. Auch systematisch und transparent erstellte und damit evidenzbasierte Leitlinien enthalten in der Regel Empfehlungen, die auf einer schwachen Evidenzgrundlage beruhen [28]. Von der methodischen Qualität einer Leitlinie lässt sich nicht notwendigerweise auf die inhaltliche Qualität einzelner Empfehlungen schließen [29].

Evidenzeinstufungen stellen eine Bewertung der internen Validität der den Empfehlungen zugrunde gelegten Studien dar, wobei randomisierte klinische Studien mit geringem Verzerrungspotenzial üblicherweise den höchsten LoE erhalten, gefolgt von nicht randomisierten klinischen Studien, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, Fallserien, Fallberichten, Querschnittstudien u. a. sowie von der Expertenmeinung. Leitlinienersteller verwenden unterschiedliche Systeme zur Evidenzeinstufung und räumen den verschiedenen klinischen und epidemiologischen Studien einen unterschiedlichen Stellenwert innerhalb der LoE ein. Häufig werden auch GoR vergeben, die der Stärke einer Empfehlung Ausdruck verleihen sollen und auf einer Abwägung des Nutzens und der Risiken einer Behandlung, dem jeweils spezifischen Versorgungskontext sowie der Stärke der zugrunde gelegten Evidenz bzw. LoE basieren.

4.1.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss

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

Tabelle 5: Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Die Leitlinie wurde spezifisch für Patientinnen mit Brustkrebs entwickelt (siehe auch Abschnitt 4.1.1).
E2	Die Leitlinie behandelt einen oder mehrere der in Abschnitt 4.1.2 genannten Versorgungsaspekte: ▪ Definition des Brustkrebses ▪ Diagnostik ▪ Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie ▪ Therapie ▪ Nachsorge ▪ Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen ▪ Palliativtherapie und Schmerztherapie ▪ Rehabilitation ▪ Kooperation der Versorgungssektoren ▪ Schulungen
E3	Die Leitlinie gibt Empfehlungen für die Versorgung in Deutschland oder in einer anderen Industrienation (siehe auch Abschnitt 4.1.3).
E4	Die Empfehlungen sind aufgrund einer formalen Kennzeichnung eindeutig zu identifizieren (siehe auch Abschnitt 4.1.4).
E5	Die Publikationssprache ist Deutsch oder Englisch.
E6	Es handelt sich um den Publikationstyp Leitlinie (siehe auch Kapitel 1).
E7	Publikationszeitpunkt ab November 2007
E8	Die Leitlinie ist aktuell (Überarbeitungsdatum nicht überschritten).
E9	Es handelt sich um eine Vollpublikation ^a der Leitlinie.
E10	Es handelt sich um eine evidenzbasierte Leitlinie (siehe auch Abschnitt 4.1.6).
Ausschlusskriterium	
A1	Es handelt sich um eine Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformationen.
a: Unter Vollpublikation wird eine verfügbare, vollständige und finalisierte Leitlinie verstanden.	

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Leitlinienrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach themenspezifischen Leitlinien soll in folgenden Quellen durchgeführt werden:

Leitlinienanbieter im Internet

- Suche nach Leitlinien im Internet in den Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Network (G-I-N) und des National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Suche nach Leitlinien im Internet bei fachübergreifenden Leitlinienanbietern
- Suche nach Leitlinien im Internet bei fachspezifischen Leitlinienanbietern

4.2.2 Suche nach weiteren Leitlinien

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

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

4.2.3 Selektion relevanter Leitlinien

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

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

Diskrepanzen bei der Selektion relevanter Leitlinien werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

4.3 Methodische Leitlinienbewertung

Die strukturierte methodische Bewertung der eingeschlossenen themenrelevanten Leitlinien erfolgt mithilfe des Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE)-II-Instruments [30]. Das von einem Netzwerk von Forschern und Gesundheitspolitikern entwickelte

und validierte AGREE-II-Instrument ist international am weitesten verbreitet. Das AGREE-II-Instrument dient der Einschätzung der methodischen Qualität einer Leitlinie. Es enthält 23 Beurteilungskriterien. Diese Kriterien sind 6 Domänen zugeordnet, die jeweils eine separate Dimension methodologischer Leitlinienqualität beschreiben. Sie decken folgende Dimensionen der Leitlinienqualität ab:

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

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

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

Da die 6 AGREE-II-Domänen voneinander unabhängig sind und ein Gesamtwert aus der Summe aller Domänenwerte als nicht aussagekräftig betrachtet wird, werden für jede Leitlinie Summenwerte für die einzelnen Domänen berechnet. Zur besseren Vergleichbarkeit der Domänen untereinander erfolgt, wie im Instrument vorgegeben, eine Standardisierung durch die Darstellung der erreichten Gesamtpunktzahl als Anteil der maximal möglichen Punktzahl dieser Domäne: $\text{standardisierter Domänenwert} = (\text{erreichte Punktzahl} - \text{minimale Punktzahl}) / (\text{maximale Punktzahl} - \text{minimale Punktzahl})$. Die standardisierten Domänenwerte können einen Wert zwischen 0 und 1 erreichen. Werte nahe 0 oder nahe 1 können als niedrige (0) bzw. hohe (1) methodische Qualität gesehen werden.

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

Umgang der Leitlinienautoren mit unpublizierten Daten

Des Weiteren wird im Bericht dargestellt, ob in den einzuschließenden Leitlinien oder in einem Methodenreport zur Leitlinie der Umgang mit unpublizierten Daten von den Leitlinienautoren angesprochen wurde.

4.4 Methoden für die Synthese der Empfehlungen

Nach der Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien werden die von den Leitlinienautoren formal gekennzeichneten Leitlinienempfehlungen zu den in Abschnitt 4.1.2 genannten Versorgungsaspekten extrahiert und einer strukturierten Informationssynthese unterzogen.

Für jede extrahierte Empfehlung wird, sofern angegeben, der dazugehörige LoE und / oder GoR extrahiert, sofern diese in der Leitlinie oder in einem Leitlinienreport dokumentiert sind und einer Empfehlung eindeutig zugeordnet werden können. Ebenso wird dokumentiert, ob in den Leitlinien zu der jeweiligen Empfehlung Literatur zitiert wird und ob diese eindeutig der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann.

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

Nach der Informationssynthese erfolgt eine inhaltliche Gegenüberstellung der Leitlinienempfehlungen und der im DMP enthaltenen Definitionen und Maßnahmen. Empfehlungen, die einen potenziellen Aktualisierungs- oder Ergänzungsbedarf des DMP begründen, werden besonders gekennzeichnet.

Um eine Vergleichbarkeit der zumeist unterschiedlichen Systeme der Empfehlungsgraduierung zu erreichen, werden für diesen Bericht die in den Leitlinien verwendeten GoR einer von 3 Empfehlungskategorien zugeordnet. Die Empfehlungskategorien orientieren sich an der im Verfahren der Nationalen Versorgungsleitlinien (NVL) verwendeten Unterteilung der Empfehlungsstärken A (hoch), B (mittel) und 0 (niedrig bzw. unklar) [31].

Um eine Vergleichbarkeit der zumeist unterschiedlichen Systeme der Evidenzgraduierung in den Leitlinien zu erreichen, werden diese der vom G-BA verwendeten Evidenzklassifikation zugeordnet [32]. Eine Evidenzeinstufung wird für diesen Bericht als hoch angesehen, wenn sie auf mindestens einem RCT beruht. Dies entspricht den Evidenzstufen Ia und Ib der vom G-BA verwendeten Evidenzklassifizierung.

Ein potenzieller Aktualisierungsbedarf kann vorliegen, wenn die Empfehlungen der identifizierten Leitlinien von den Aussagen des bestehenden DMP abweichen. Ein potenzieller Ergänzungsbedarf kann vorliegen, wenn die Leitlinien Empfehlungen enthalten, die bisher nicht im DMP abgebildet sind.

Bei Empfehlungen, die inhaltlich konsistent und mehrheitlich mit einer hohen Empfehlungskategorie (Empfehlungsstärke A entsprechend der Klassifikation der NVL) versehen sind, wird ein potenzieller Aktualisierungs- und / oder Ergänzungsbedarf des DMP festgestellt. Bei Empfehlungen, die in verschiedenen Leitlinien inhaltlich konsistent und mindestens teilweise mit einer hohen Empfehlungskategorie belegt sind, wird ein potenzieller Aktualisierungs- und / oder Ergänzungsbedarf des DMP zur Diskussion gestellt. Auch wenn neue Aspekte für das DMP von nur einer einzelnen Leitlinie dargelegt werden und diese mit einer hohen Empfehlungskategorie versehen sind, wird ein potenzieller Aktualisierungs- und / oder Ergänzungsbedarf zur Diskussion gestellt. Wenn eine Leitlinie keinen GoR angibt, wird alternativ zur höchsten Empfehlungskategorie eine hohe Evidenzeinstufung (Evidenzstufe Ia/Ib entsprechend der Evidenzklassifikation des G-BA) zur Feststellung des Aktualisierungs- und / oder Ergänzungsbedarfs genutzt. Empfehlungen, die weder einen GoR noch einen LoE aufweisen, werden zur Identifizierung eines potenziellen Aktualisierungs- und / oder Ergänzungsbedarfs nicht herangezogen.

Im Falle eines potenziellen Aktualisierungs- und / oder Ergänzungsbedarfs bezüglich eines Versorgungsaspekts wird durchgehend geprüft, ob dazu andere IQWiG-Berichte existieren. Entsprechende IQWiG-Berichte werden dann bei der Feststellung eines möglichen potenziellen Aktualisierungs- und / oder Ergänzungsbedarfs berücksichtigt.

Bei der Beurteilung eines potenziellen Aktualisierungs- und / oder Ergänzungsbedarfs des DMP Brustkrebs in Bezug auf Empfehlungen zu Medikamenten wird zudem die indikationsspezifische Verordnungsfähigkeit in Deutschland als weiteres Kriterium berücksichtigt.

5 Literatur

1. Bundesversicherungsamt. Zulassung der Disease Management Programme (DMP) durch das Bundesversicherungsamt (BVA) [online]. 01.2012 [Zugriff: 01.03.2012]. URL: http://www.bundesversicherungsamt.de/cln_115/nn_1046154/DE/DMP/dmp_inhalt.html.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung von strukturierten Behandlungsprogrammen nach §137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL) [online]. 16.02.2012 [Zugriff: 12.10.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-623/DMP-RL_2012-02-16.pdf.
3. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM: Version 2012; systematisches Verzeichnis; internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; German modification [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 01.03.2012]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2012>.
4. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. Lyon: IARC Press; 2003. (World Health Organization Classification of Tumours; Band 5). URL: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb4/BB4.pdf>.
5. Böcker W, Denk H, Heitz PU (Ed). Pathologie. München: Urban & Schwarzenberg; 1997.
6. Epidemiologisches Krebsregister NRW. Report 2011 mit Datenbericht 2009 [online]. 11.2011 [Zugriff: 02.04.2012]. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/Report_2011/EKR_NRW_Report_2011_Internet.pdf.
7. Pritzkeleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Katalinic A. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008. Lübeck: Institut für Krebs Epidemiologie; 2011. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 9). URL: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2008.pdf>.
8. Kreienberg R, Kopp I, Albert U, Bartsch HH, Beckmann MW, Berg D et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. München: Zuckschwerdt; 2008. URL: http://www.krebsgesellschaft.de/download/interdisziplin_s3-ll_mamma_080211.pdf.
9. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet 2003; 72(5): 1117-1130.
10. So HC, Kwan JSH, Cherny SS, Sham PC. Risk prediction of complex diseases from family history and known susceptibility loci, with applications for cancer screening. Am J Hum Genet 2011; 88(5): 548-565.
11. Albert US (Ed). Stufe-3-Leitlinie: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. München: Zuckschwerdt; 2008.

12. Parkin DM. Cancers attributable to reproductive factors in the UK in 2010. Br J Cancer 2011; 105(Suppl 2): S73-S76.
13. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. Br J Cancer 2011; 105(Suppl 2): S77-S81.
14. Tamimi RM, Rosner B, Colditz GA. Evaluation of a breast cancer risk prediction model expanded to include category of prior benign breast disease lesion. Cancer 2010; 116(21): 4944-4953.
15. Steller J, Valet A, Goerke K (Ed). Klinikleitfaden Gynäkologie und Geburtshilfe: Untersuchung, Diagnostik, Therapie, Notfall. Neckarsulm: Jungjohann; 1994.
16. National Collaborating Centre for Cancer. Advanced breast cancer: diagnosis and treatment; full guideline. Cardiff: NCCC; 2009. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG81FullGuideline.pdf>.
17. Wittekind C, Meyer HJ (Ed). TNM Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2010.
18. Hammer J, Track C, Seewald DH, Spiegl KJ, Feichtinger J, Petzer AL et al. Lokalrezidiv nach brusterhaltender Chirurgie und Radiotherapie: Auswirkungen auf das Überleben. Strahlenther Onkol 2009; 185(7): 431-437.
19. Botteri E, Bagnardi V, Rotmensz N, Gentilini O, Disalvatore D, Bazolli B et al. Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. Ann Oncol 2010; 21(4): 723-728.
20. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Factsheet: world; women [online]. In: GLOBOCAN 2008: Fast Stats. 2010 [Zugriff: 03.04.2012]. URL: <http://globocan.iarc.fr>.
21. Zentrum für Krebsregisterdaten. Brustkrebs (Mammakarzinom) [online]. 18.02.2012 [Zugriff: 30.03.2012]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html.
22. Field MJ, Lohr KN (Ed). Clinical practice guidelines: direction for a new program. Washington: National Academic Press; 1990.
23. Graham RM, Mancher M, Miller-Wolman D, Greenfield S, Steinberg E. Clinical practice guidelines we can trust. Washington: National Academies Press; 2011.
24. Europarat. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis: Empfehlung Rec(2001)13 des Europarats und erläuterndes Memorandum. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2002; 96(Suppl 3): 1-60.

25. 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. Straßburg: Council of Europe Publishing; 2002. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/coe-rec-2001-13.pdf>.
26. World Health Organization. The world health report 2003: shaping the future. Genf: WHO; 2003. URL: http://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf.
27. AGREE Collaboration. Appraisal of guidelines for research and evaluation: AGREE instrument. London: St George's Hospital Medical School; 2001. URL: <http://www.agreecollaboration.org/pdf/agreeinstrumentfinal.pdf>.
28. Ketola E, Kaila M, Honkanen M. Guidelines in context of evidence. Qual Saf Health Care 2007; 16(4): 308-312.
29. Watine J, Friedberg B, Nagy E, Onody R, Oosterhuis W, Bunting PS et al. Conflict between guideline methodologic quality and recommendation validity: a potential problem for practitioners. Clin Chem 2006; 52(1): 65-72.
30. AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of guidelines for research and evaluation II: AGREE II instrument [online]. 05.2009 [Zugriff: 01.03.2012]. URL: <http://www.agreetrust.org/index.aspx?o=1397>.
31. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Methoden-Report: Version 1.0 [online]. 30.07.2010 [Zugriff: 05.04.2012]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nvl_methode_4.aufl.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.01.2012 [Zugriff: 05.04.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.pdf.

Anhang A – Mortalitätsstrata zur Übertragbarkeit von Leitlinien

Tabelle 6: WHO-Mitglieder, nach Mortalitätsstrata und Regionen sortiert [26]

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

(Fortsetzung)

Tabelle 6: WHO-Mitglieder, nach Mortalitätsstrata und Regionen sortiert (Fortsetzung)

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