



Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs

Berichtsplan

Auftrag: V19-06
Version: 1.0
Stand: 03.01.2020

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Leitliniensynopse für die Aktualisierung des DMP Brustkrebs

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.11.2019

Interne Auftragsnummer:

V19-06

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Zu diesem Berichtsplan können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften Stellungnahmen abgeben, die zu einer Überarbeitung des Berichtsplans führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Projektverlauf	5
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	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 Übertragbarkeit.....	6
4.1.4 Empfehlungskennzeichnung	7
4.1.5 Publikationszeitraum	7
4.1.6 Gültigkeit.....	7
4.1.7 Evidenzbasierung	7
4.1.8 Nachvollziehbarkeit der Graduierungsschemata.....	8
4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Leitlinieneinschluss.....	8
4.2 Informationsbeschaffung	9
4.2.1 Primäre Informationsquellen.....	9
4.2.2 Weitere Informationsquellen.....	9
4.2.3 Selektion relevanter Leitlinien	9
4.3 Methodische Qualität der Leitlinien	9
4.3.1 AGREE-II-Bewertung.....	9
4.4 Kategorisierung der GoRs und LoEs	11
4.5 Extraktion der Empfehlungen	11
4.5.1 Umgang mit ergänzenden Aussagen in den Leitlinien.....	12
4.6 Informationssynthese: Analyse der extrahierten Empfehlungen	12
5 Literatur	14
Anhang A – OECD-Mitgliedsstaaten	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
BRCA 1/2	Breast Cancer associated Gene 1 / 2 (Brustkrebsgen 1 / 2)
DCIS	duktales Carcinoma in situ
DMP	Disease-Management-Programm
DMP-A-RL	DMP-Anforderungen-Richtlinie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GoR	Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HER2	Human epidermal Growth Factor Receptor 2
HR	Hormonrezeptor
IOM	Institute of Medicine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence (Evidenzlevel)
NVL-Programm	Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Hintergrund

Disease-Management-Programme

Disease-Management-Programme (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 [1]. Die Patientinnen und Patienten erhalten damit eine Versorgung, die das Risiko von Folgeschäden und akuten Verschlechterungen der Krankheit so weit wie möglich verhindern und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten verbessern soll. Ziel der DMPs ist es unter anderem, die Behandlung zu optimieren, die Zusammenarbeit der Leistungserbringer zu fördern und somit diagnostische und therapeutische Abläufe besser miteinander zu verzahnen [2]. Die inhaltlichen Anforderungen an ein DMP sind in der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL) geregelt [3].

Betreffendes Krankheitsbild

Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Mammakarzinoms bei Frauen ist das Alter. Weitere Risikofaktoren, die ausschließlich das weibliche Geschlecht betreffen, sind ein dichtes Brust- und Drüsengewebe, eine frühe Menarche oder späte Menopause, eine geringe Anzahl von Geburten / Kinderlosigkeit sowie ein höheres Alter bei der ersten Geburt. Risikofaktoren, die beide Geschlechter betreffen, sind gutartige Gewebeeränderungen der Brust und eine familiäre Belastung in Bezug auf Brustkrebs. Eine familiäre Belastung liegt bei ca. 30 % aller Frauen mit Brustkrebs vor, wobei ca. 25 % dieser Frauen eine nachgewiesene genetische Prädisposition aufweisen, zum Beispiel das Hochrisikogen Breast Cancer associated Gene 1 (BRCA1) oder BRCA2 [4,5]. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren für die Entstehung eines Mammakarzinoms zählen ein hoher Alkoholkonsum, Übergewicht, Bewegungsmangel und Rauchen. Bei Männern sind insbesondere genetische Faktoren und hormonelle Veränderungen hauptverantwortlich für die Entstehung eines Mammakarzinoms [6-10].

Vorstufen des Brustkrebses

Brustkrebsvorstufen sind Zellveränderungen, die mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Brustkrebs einhergehen. Neben den Läsionen mit unklarem malignen Potenzial gehört zu diesen Vorstufen das duktales Carcinoma in situ (DCIS), das innerhalb der Milchgänge der Brust auftritt und noch nicht in das umgebende Gewebe hineingewachsen ist. Aufgrund des im Vergleich zu den anderen Brustkrebsvorstufen höheren Risikos der Entwicklung eines malignen invasiven Karzinoms ist bei Vorliegen eines DCIS in der Regel eine operative Entfernung indiziert [7,8,11,12].

Klassifikation des Tumors

Die Histologie betreffend unterscheidet man duktales oder die Milchgänge betreffende Karzinome (ca. 70 bis 80 %), lobuläre oder die Milchdrüsen betreffende Karzinome (ca. 10 bis 15 %) und seltene Formen, z. B. tubuläre, muzinöse und szirrhöse Karzinome (ca. 5 %) [7,11].

Eine Sonderform des duktales Mammakarzinoms, das Paget-Karzinom, infiltriert in die Epidermis der Mamille (Brustwarze) und gleicht im klinischen Bild einem Ekzem oder einer Hautveränderung im Bereich der Mamille. Des Weiteren unterscheidet man aufgrund seiner speziellen Ausbreitungsart das inflammatorische Karzinom. Bei dieser invasiven Sonderform kommt es zu einer Ausbreitung in die subepidermalen Lymphgefäße [7].

Die TNM-Klassifikation eines Tumors gibt Auskunft über die klinische (c) und pathologische (p) Größe des Karzinoms (T), den Lymphknotenbefall (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M) [8,11,12].

Weitere wichtige Prognosefaktoren sind das Grading, d. h. der Differenzierungsgrad des Krebsgewebes, die Ausbreitung in den Lymphbahnen und die Vollständigkeit der Entfernung bei einer Operation [8,11].

Mithilfe eines biomarkerbasierten Tests kann zwischen Luminal-A-, Luminal-B-, Human-epidermal-Growth-Factor-Receptor(HER)2-positiven und Basal-like-Tumoren unterschieden werden, die das genomische Erscheinungsbild des Tumors beschreiben. Diese Tumorsubtypen differieren in ihrer therapeutischen Ansprechbarkeit und können zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie herangezogen werden [13]. Ist die Durchführung einer Multigenexpressionsanalyse nicht möglich, werden immunhistochemische Eigenschaften für die Zuordnung zu den molekularen Tumorsubtypen genutzt. In diesem Fall unterscheidet man zwischen dem Hormonrezeptor(HR)-Status negativ + HER2 positiv, HR-Status positiv + HER2 positiv, HR-Status positiv + HER2 negativ und triple-negativen Tumoren [7].

Epidemiologie

Brustkrebs ist mit 69 220 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste Krebserkrankung bei Frauen in Deutschland [14]. In seltenen Fällen kann Brustkrebs auch bei Männern auftreten. 650 neu erkrankte Männer wurden 2014 in Deutschland im Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (RKI) erfasst [14]. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate lag 2014 für Frauen bei 82 % und für Männer bei 69 % [14]. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2013 laut Angaben des Robert Koch-Instituts bei 64,3 Jahren bei den Frauen und bei den Männern bei 69,9 Jahren. Das mittlere Sterbealter lag bei den Frauen bei 72,6 Jahren und bei den Männern bei 74,4 Jahren [15]. Am häufigsten betroffen ist der obere äußere Quadrant einer Brust (59 %). Die übrigen Quadranten sind mit 12 % bzw. der untere innere Quadrant mit 6 % seltener betroffen. Die Mamille ist zu etwa 3 % betroffen [7].

Das Bundesversicherungsamt gibt an, dass im Juni 2019 in Deutschland insgesamt 130 293 GKV-Versicherte im DMP Brustkrebs eingeschrieben waren [2]. In der Region Nordrhein waren im Jahr 2016 gemäß den Berechnungen des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland ca. 19 bis 21 % der weiblichen gesetzlich Krankenversicherten, die aufgrund von Brustkrebs behandelt wurden, in das DMP Brustkrebs eingeschrieben [16].

Therapie

Die Prognose der Erkrankung ist u. a. abhängig von Faktoren wie dem Tumorstadium, dem Grading und dem Tumorsubtyp [17]. Die einzelnen Parameter werden für die Prognosebeurteilung herangezogen und bilden die Grundlage für die Therapieplanung. Für die Therapie stehen brusterhaltende und ablative Verfahren, Strahlentherapie, Chemotherapie, Hormontherapie sowie eine Antikörpertherapie zur Verfügung, die in Abhängigkeit von den Prognosefaktoren eingesetzt werden [4,7].

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 [18,19].

Von den Leitliniengruppen sollen Grades of Recommendation (GoRs) und Level of Evidence (LoEs) vergeben werden. Der GoR verleiht der Stärke einer Empfehlung Ausdruck und beruht in der Regel auf einer Abwägung des Nutzens und Schadens einer (medizinischen) Intervention in dem jeweils spezifischen Versorgungskontext sowie auf der Stärke der zugrunde gelegten Evidenz beziehungsweise dem LoE. Der LoE stellt eine Bewertung der Ergebnissicherheit der den Empfehlungen zugrunde gelegten Studien dar, wobei systematische Übersichten von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) üblicherweise den höchsten LoE erhalten. Leitlinienersteller verwenden oft unterschiedliche Systeme zur Einstufung von GoRs und LoEs.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, aktuelle evidenzbasierte Leitlinien zu identifizieren, zur aktuell gültigen Anlage zum DMP Brustkrebs der DMP-A-RL diskrepante Empfehlungen zu extrahieren und zu Kernaussagen zusammenzufassen.

Folgende Fragestellung soll beantwortet werden:

- Welche Diskrepanzen finden sich zwischen den Empfehlungen der Leitlinien und der aktuell gültigen DMP-A-RL?

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 22.11.2019 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit einer Leitliniensynopse zur Aktualisierung des DMP Brustkrebs beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Der vorliegende Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem Leitfaden dargelegt. Kommt es durch die Anhörung zu einer Änderung der Berichtsmethodik, wird ein überarbeiteter Berichtsplan erstellt und veröffentlicht. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan wird 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 gegebenenfalls 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 grundsätzlich 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

Der genaue Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung für dieses Projekt ist auf der Website des IQWiG dargelegt.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Leitlinien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Die Zielpopulation der Untersuchung sind Frauen mit histologisch gesichertem Brustkrebs oder DCIS.

Ergänzend zur Zielpopulation der aktuellen DMP-A-RL werden auch Männer mit histologisch gesichertem Brustkrebs oder DCIS in die Untersuchung eingeschlossen.

4.1.2 Versorgungsaspekte

Unter Versorgungsaspekten werden im Rahmen dieser Berichterstellung die Gliederungspunkte der DMP-A-RL verstanden, die im Folgenden aufgeführt werden.

In Anlehnung an das aktuell gültige DMP Brustkrebs [3] werden Leitlinien eingeschlossen, die Empfehlungen zu 1 oder mehreren der folgenden Versorgungsaspekte beinhalten:

- Diagnostik
- Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie
- Therapie
- Nachsorge
- Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen
- palliativmedizinische Maßnahmen
- Rehabilitation
- Kooperation der Versorgungssektoren
- Schulungen der Leistungserbringer und der Versicherten

Finden sich in den eingeschlossenen Leitlinien weitere Versorgungsaspekte, die für die Versorgung im DMP von Bedeutung sein könnten, werden diese ebenfalls dargestellt.

4.1.3 Übertragbarkeit

Es sollen Leitlinien recherchiert und ausgewählt werden, die auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind.

Werden für Leitliniensynopsen neben nationalen auch internationale Leitlinien recherchiert, wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass Leitlinien aus Mitgliedsstaaten der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) von besonderer Relevanz sind. Die OECD umfasst derzeit 36 überwiegend europäische Länder (siehe Anhang A), die untereinander zahlreiche Abstimmungen zu fast allen Politikbereichen vornehmen [20]. Neben einem im globalen Vergleich hohen Pro-Kopf-Einkommen verfügen diese Mitgliedsländer

jeweils über ein leistungsfähiges Gesundheitssystem. Seit 2003 wird eine gemeinsame Berichterstattung über ausgewählte Qualitätsindikatoren gesundheitlicher Versorgung innerhalb der OECD (Health Care Quality Indicators Project) angestrebt [21]. Interne empirische Daten der letzten Jahre zeigen, dass hauptsächlich Leitlinien aus Deutschland, Großbritannien, den USA, Kanada, Australien und Neuseeland den Qualitätskriterien für die Entwicklung von Leitlinien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem entsprechen. Vorrangig sollen Leitlinien aus diesen Ländern recherchiert werden. Dies schließt aber eine projektspezifische Suche in anderen Ländern nicht aus.

4.1.4 Empfehlungskennzeichnung

Eine Leitlinienempfehlung ist u. a. ein Handlungsvorschlag für die klinische Entscheidung.

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

Die formale Darstellung der Empfehlungen in Leitlinien wird unterschiedlich umgesetzt. Empfehlungen können beispielsweise durch Aufzählungszeichen, Nummerierungen, Umrahmungen, Überschriften, Schriftauszeichnungen (beispielsweise kursiv oder fett) oder Absätze vom Fließtext abgehoben werden. Ebenso ist es möglich, dass die Empfehlungen durch die Vergabe eines GoR gekennzeichnet sind.

4.1.5 Publikationszeitraum

Leitlinien, die älter als 5 Jahre sind, entsprechen in der Regel nicht mehr dem aktuellen Erkenntnisstand [22-24]. Es werden deshalb nur Leitlinien berücksichtigt, die vom im Auftrag des G-BA genannten Abgabetermin des Abschlussberichts ausgehend maximal 5 Jahre zuvor veröffentlicht wurden.

4.1.6 Gültigkeit

Zum Zeitpunkt der letzten Recherche ist die Leitlinie als gültig gekennzeichnet und / oder das in der Leitlinie genannte Überarbeitungsdatum ist nicht überschritten.

Leitlinien, die zum Zeitpunkt der Erstrecherche gültig sind, deren Gültigkeitsdatum zum Zeitpunkt der Nachrecherche für den Abschlussbericht jedoch abgelaufen ist, werden im Abschlussbericht besonders gekennzeichnet.

4.1.7 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 (LoE und / oder GoR)

versehen und deren Empfehlungen grundsätzlich direkt beziehungsweise indirekt mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- und / oder Sekundärliteratur verknüpft sind [25]. 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. Diese Prüfung erfolgt hinsichtlich formaler Kriterien, eine inhaltliche Prüfung der Beleglage erfolgt nicht.

Die Evidenzbasierung einer Leitlinie setzt nicht voraus, dass jede in ihr enthaltene Einzelempfehlung mit einem hohen Evidenzlevel verknüpft ist. Auch systematisch und transparent erstellte evidenzbasierte Leitlinien enthalten in der Regel Empfehlungen, die auf einer schwachen Evidenzgrundlage beruhen [26]. Von der methodischen Qualität einer Leitlinie lässt sich nicht notwendigerweise auf die inhaltliche Qualität einzelner Empfehlungen schließen [27].

4.1.8 Nachvollziehbarkeit der Graduierungsschemata

Die Empfehlungs- und Evidenzgraduierung der Leitlinie wird auf die Empfehlungen der Leitlinie angewendet und ist nachvollziehbar.

4.1.9 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Leitlinieneinschluss

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Leitlinieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patientinnen und Patienten mit Brustkrebs oder DCIS (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Empfehlungen zu mindestens 1 der in Abschnitt 4.1.2 genannten Versorgungsaspekte
E3	Empfehlungen für die Versorgung in Deutschland oder in einem OECD-Mitgliedsstaat (siehe auch Abschnitt 4.1.3)
E4	Empfehlungen sind aufgrund einer formalen Kennzeichnung eindeutig zu identifizieren (siehe auch Abschnitt 4.1.4)
E5	Publikationssprache ist Deutsch oder Englisch
E6	Publikationstyp Leitlinie (siehe auch Kapitel 1)
E7	Publikation erfolgte ab April 2016 (siehe auch Abschnitt 4.1.5)
E8	als gültig gekennzeichnet und / oder Überarbeitungsdatum nicht überschritten (siehe auch Abschnitt 4.1.6)
E9	Vollpublikation ^a der Leitlinie
E10	evidenzbasiert (siehe auch Abschnitt 4.1.7)
E11	Klassifizierungsschemata nachvollziehbar (siehe Abschnitt 4.1.8)
Ausschlusskriterium	
A1	Mehrfachpublikation ohne Zusatzinformationen
a: Unter Vollpublikation wird eine verfügbare, vollständige und finalisierte Leitlinie verstanden.	

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Primäre Informationsquellen

Die systematische Recherche nach themenspezifischen Leitlinien erfolgt im Internet

- in Leitliniendatenbanken,
- bei fachübergreifenden Leitlinienanbietern,
- bei fachspezifischen Leitlinienanbietern.

4.2.2 Weitere Informationsquellen

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

- Autorenanfragen,
- Anhörungen zum Berichtsplan und zum Vorbericht.

4.2.3 Selektion relevanter Leitlinien

Das Titel- und Abstractscreening bei Leitlinienanbietern im Internet wird von 1 Person durchgeführt; eine 2. Person überprüft das Screeningergebnis. Anschließend prüfen beide im Volltext unabhängig voneinander, ob die daraus resultierenden potenziell relevanten Leitlinien die in Abschnitt 4.1.9 genannten Einschlusskriterien erfüllen oder ob das Ausschlusskriterium zutrifft.

Die im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan und zum Vorbericht gegebenenfalls eingereichten Informationen werden von 1 Person gesichtet. Sofern darin Leitlinien enthalten sind, werden diese hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet; eine 2. Person überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Beteiligten aufgelöst.

4.3 Methodische Qualität der Leitlinien

4.3.1 AGREE-II-Bewertung

Ein wichtiger Aspekt bei der Interpretation und Einschätzung von Leitlinienempfehlungen im Rahmen der Leitliniensynopse ist die Einschätzung der methodischen Qualität der zugrunde liegenden Leitlinien.

Zur Bewertung der methodischen Qualität von Leitlinien wird das AGREE-Instrument (AGREE: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) [28] bzw. dessen Weiterentwicklung (AGREE-II-Instrument) [25,29,30] eingesetzt. Insgesamt enthält das Instrument 23 Beurteilungskriterien. Diese Kriterien sind 6 Domänen zugeordnet, die

voneinander unabhängig sind. Diese Domänen beschreiben jeweils eine separate Dimension methodologischer Leitlinienqualität.

Während das AGREE-Instrument die Bewertung der Items und die Berechnung standardisierter Domänenwerte für jede der Domänen vorsieht [25], wird die Anwendung im Rahmen der Leitliniensynopsen auf die Domänen 2 (Beteiligung von Interessengruppen), 3 (Genauigkeit der Leitlinienentwicklung) und 6 (redaktionelle Unabhängigkeit) begrenzt. Dies erfolgt mit Blick auf die Zielsetzung der Leitliniensynopsen [1,31], eine evidenzbasierte Grundlage für die Aktualisierung bestehender bzw. die Entwicklung neuer DMPs zur Verfügung zu stellen. Die Begrenzung auf die Domänen 2, 3 und 6 wird auch von anderen Autorentams vorgenommen [32].

Jedes Beurteilungskriterium innerhalb der 3 Domänen wird auf einer 7-Punkte-Skala bewertet. Die Skala gibt an, inwieweit ein Kriterium in der zu bewertenden Leitlinie erfüllt ist, wobei 7 bedeutet, dass das Kriterium vollständig erfüllt wurde.

Jede Leitlinienbewertung wird von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Bei stark unterschiedlichen Einschätzungen werden diese konsentiert, sodass die beiden Personen in ihren abschließenden Bewertungen höchstens 2 Punkte voneinander abweichen.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Domänen sowie der Leitlinien untereinander erfolgt, wie im Instrument vorgegeben, eine Standardisierung durch die Darstellung standardisierter Domänenwerte, die wie folgt berechnet werden:

$$\text{standardisierter Domänenwert} = \frac{\text{erreichte Punktzahl} - \text{minimale Punktzahl}}{\text{maximale Punktzahl} - \text{minimale Punktzahl}}$$

Die standardisierten Domänenwerte können einen Wert zwischen 0 % und 100 % erreichen. Werte nahe 0 % können als niedrige und Werte nahe 100 % als hohe methodische Qualität angesehen werden.

Um zu verdeutlichen, wie die Qualität der Leitlinien in den 3 Domänen zueinander einzuordnen ist, wird innerhalb einer Domäne für jede Leitlinie zusätzlich ein Rang vergeben. Hierfür werden die standardisierten Domänenwerte der einzelnen Leitlinien der Größe nach sortiert und nummeriert, wobei der höchste Domänenwert den Rang 1 bekommt. Bei gleichen Domänenwerten werden mittlere Ränge vergeben. Der niedrigste und der höchste Domänenwert und Rang werden gekennzeichnet.

Das AGREE-Instrument gibt keine Schwellenwerte zur Abgrenzung von methodisch guten und methodisch schwachen Leitlinien vor [25]. Jedoch geben einige Anwender des AGREE-II-Instruments auf Basis der standardisierten Domänenwerte Anwendungsempfehlungen für Leitlinien, wobei 2- und 3-stufige Systeme zum Einsatz kommen. Im 3-stufigen System werden Leitlinien mit Domänenwerten unterhalb eines spezifischen – aber je nach Anwendergruppe variierenden – Wertes als schwach oder nicht empfehlenswert betrachtet [33]. In Anlehnung an

dieses Verfahren werden diejenigen eingeschlossenen Leitlinien markiert, die in 1 oder mehreren der 3 betrachteten Domänen hinsichtlich des standardisierten Domänenwertes einen Schwellenwert von 30 % unterschreiten. Dies gilt ebenso für Ergebnisse, die ausschließlich auf derartigen Leitlinien basieren.

Die Ergebnisse der AGREE-II-Bewertung sind somit zwar kein Kriterium für den Einschluss von Leitlinien in die Leitliniensynopse, aber mithilfe der Markierung wird transparent dargestellt, ob die in eine Leitliniensynopse eingeschlossenen evidenzbasierten Leitlinien besondere methodische Stärken oder Schwächen aufweisen.

4.4 Kategorisierung der GoRs und LoEs

Um eine Vergleichbarkeit der zumeist unterschiedlichen Systeme der Empfehlungs- und Evidenzgraduierung in den Leitlinien zu erreichen, werden die in den Leitlinien verwendeten GoRs und LoEs Kategorien zugeordnet. Dabei werden die Kategorien hoch, nicht hoch und unklar unterschieden.

Ein hoher GoR liegt dann vor, wenn er der Empfehlungsstärke A (hoch) des 3-stufigen Graduierungssystems aus dem Verfahren des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL-Programm) entspricht [34]. Alle anderen von der Leitliniengruppe angegebenen GoRs werden der Kategorie nicht hoch zugeordnet. Ein von der Leitliniengruppe angegebener LoE wird als hoch eingestuft, wenn der LoE mindestens auf 1 randomisierten kontrollierten Studie beruht. Diese Bedingung ist bei den Evidenzstufen Ia und Ib der vom G-BA verwendeten Evidenzklassifizierung erfüllt [31]. Verwendet die Leitliniengruppe ein Klassifizierungssystem entsprechend dem Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), wird die höchste Evidenzstufe nach dem GRADE grundsätzlich der Kategorie hoher LoE zugeordnet. Alle weiteren von der Leitliniengruppe angegebenen LoEs werden der Kategorie nicht hoch zugeordnet.

Die Kategorie unklarer GoR beziehungsweise unklarer LoE wird vergeben, wenn ein von der Leitliniengruppe angegebener GoR / LoE nicht entsprechend dem Empfehlungsgraduierungssystem des NVL-Programms beziehungsweise der Evidenzklassifizierung des G-BA oder GRADE kategorisierbar ist, wenn der angegebene GoR / LoE nicht eindeutig einer Empfehlung zugeordnet werden kann oder kein GoR / LoE angegeben ist.

4.5 Extraktion der Empfehlungen

Für die Synthese werden die von der Leitliniengruppe formal gekennzeichneten Empfehlungen den in Abschnitt 4.1.2 genannten Versorgungsaspekten zugeordnet und mit der DMP-A-RL inhaltlich abgeglichen. Zu den Versorgungsaspekten, die inhaltlich diskrepante Empfehlungen enthalten, werden alle zugehörigen Empfehlungen in Originalsprache in Tabellen extrahiert. Diese Empfehlungen sind daher als Zitate zu verstehen, deren zugrunde liegende Evidenz als solche nicht erneut geprüft wird.

Für jede extrahierte Empfehlung werden der dazugehörige GoR und LoE und die zugrunde liegende Literatur dargestellt, sofern diese in der Leitlinie oder in einem Leitlinienreport dokumentiert sind und der Empfehlung eindeutig zugeordnet werden können.

Ergänzend zu den Empfehlungen werden die jeweiligen Definitionen des Krankheitsbildes aus den eingeschlossenen Leitlinien extrahiert und im Originalwortlaut dargestellt.

4.5.1 Umgang mit ergänzenden Aussagen in den Leitlinien

Als ergänzende Aussagen werden im Rahmen der Leitliniensynopse Informationen verstanden, die in der formalen Darstellung Empfehlungen ähneln, aber nicht als solche deklariert sind. Zu diesen ergänzenden Aussagen zählen beispielsweise Statements oder Clinical Practice Points. Diese werden wie Empfehlungen behandelt.

Liegen ergänzende Aussagen vor, zu denen es in den methodischen Ausführungen (beispielsweise Methodenpapiere, Leitlinienreports) keine Informationen zur Entwicklung gibt, werden diese in den Extraktionstabellen erfasst. Sie fließen jedoch nicht in die inhaltliche Entwicklung der Kernaussagen und deren Beurteilung hinsichtlich der Diskrepanz zur DMP-A-RL ein.

4.6 Informationssynthese: Analyse der extrahierten Empfehlungen

Bei der Beurteilung der Diskrepanz wird berücksichtigt, dass in den Anforderungen an die DMPs (DMP-A-RL) vorwiegend Eckpunkte für die Diagnose und Therapie einer Erkrankung festgelegt werden, während Leitlinien oftmals einen deutlich höheren Detaillierungsgrad aufweisen. Die Beurteilung der Diskrepanz stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. In welchem Umfang und an welchen Stellen die DMP-A-RL aktualisiert wird, entscheidet der G-BA.

Es erfolgt ein inhaltlicher Abgleich der einzelnen Empfehlungen mit der DMP-A-RL. Nur zusätzliche und bisher nicht in der DMP-A-RL abgebildete oder von dieser abweichende Empfehlungen können zur Feststellung einer Diskrepanz führen. Für die weitere Analyse werden nur die Versorgungsaspekte berücksichtigt, die Empfehlungen mit Diskrepanzen aufweisen. Versorgungsaspekte mit Inhalten, die mit denen der DMP-A-RL übereinstimmen, finden im Bericht keine Berücksichtigung.

Nach dem inhaltlichen Abgleich erfolgt eine methodische Bewertung pro Versorgungsaspekt. Hierzu wird überprüft, ob die diskrepanten Empfehlungen innerhalb eines Versorgungsaspekts mindestens 1 hohen GoR enthalten oder alternativ ausschließlich mit unklaren GoRs und mindestens 1 hohen LoE versehen sind. Bei positivem Prüfergebnis werden alle Empfehlungen dieser Versorgungsaspekte für die Bildung der Kernaussagen berücksichtigt.

Zur Bildung der Kernaussagen werden die zentralen Inhalte der Empfehlungen schlagwortartig zusammengefasst. Die Diskrepanz zwischen den Empfehlungen der Kernaussage und der DMP-A-RL wird kurz und prägnant erläutert.

Für die Kernaussagen wird weiterhin geprüft, ob

- die der Kernaussage zugeordneten Empfehlungen mit hohem GoR bzw. bei ausschließlich unklaren GoRs mit hohem LoE widersprüchlich sind, also die Leitlinien untereinander inhaltlich gegensätzliche (inkonsistente) Aussagen machen,
- die diskrepanten Empfehlungen des Versorgungsaspektes mit hohen GoRs ausschließlich auf nicht hohen oder fehlenden LoEs basieren oder
- zur Kernaussage anderslautende IQWiG-Bewertungen existieren. Es werden nur diejenigen IQWiG-Bewertungen herangezogen, deren finale Version maximal 5 Jahre vor Versendung des Abschlussberichts veröffentlicht wurde.

Die Prüfergebnisse der Kernaussagen werden dann stichwortartig aufgeführt.

Kernaussagen, die ausschließlich aus Empfehlungen generiert wurden, für die der GoR als unklar kategorisiert wurde, werden gesondert gekennzeichnet.

Methodische Hinweise und wissenschaftliche Aussagen, beispielsweise von der Versorgung in Deutschland abweichende relevante Informationen oder wissenschaftliche Diskurse, die sich aus den der Kernaussage zugrunde liegenden Empfehlungen ergeben, werden ebenfalls dargestellt oder in der Einordnung der Arbeitsergebnisse aufgegriffen.

5 Literatur

1. Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V): gesetzliche Krankenversicherung [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf.
2. Bundesversicherungsamt. Zulassung der strukturierten Behandlungsprogramme (Disease Management Programme - DMP) durch das Bundesversicherungsamt (BVA) [online]. 08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <https://www.bundesversicherungsamt.de/weiteres/disease-management-programme/zulassung-disease-management-programme-dmp.html>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Absatz 2 SGB V (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) [online]. 18.04.2019 [Zugriff: 22.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1938/DMP-A-RL_2019-04-18_iK-2019-10-01.pdf.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Langversion 4.2; AWMF-Registernummer 032-045OL [online]. 08.2019 [Zugriff: 26.11.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Mammakarzinom_4_0/Version_4.2/LL_Mammakarzinom_Langversion_4.2.pdf.
5. Deutsches Konsortium Familiärer Brust- und Eierstockkrebs. Familiärer Brust- und Eierstockkrebs [online]. [Zugriff: 26.11.2019]. URL: <https://www.konsortium-familiaerer-brustkrebs.de/informationen/familiaerer-brust-und-eierstockkrebs/>.
6. Wörmann B, Aebi S, Balic M, Decker T, Fehm T, Greil R et al. Mammakarzinom des Mannes [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 08.2016 [Zugriff: 26.11.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mammakarzinom-des-mannes/@@pdf-latest?filename=mammakarzinom-des-mannes.pdf>.
7. Eucker J, Regierer AC, Possinger K. Mammakarzinome. In: Possinger K, Regierer AC, Eucker J (Ed). Facharztwissen Hämatologie Onkologie. München: Elsevier; 2017. S. 787-825.
8. Janni W, Müller V (Ed). Brustkrebs: Patientenratgeber zu den AGO Empfehlungen 2019. München: Zuckschwerdt; 2019. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/pdf/2019/AGO_Brustkrebs_2019.pdf.
9. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY et al. Risk factors and preventions of breast cancer. Int J Biol Sci 2017; 13(11): 1387-1397.

10. Zentrums für Krebsregisterdaten, Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister In Deutschland. Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?_blob=publicationFile.
11. Deutsche Krebsgesellschaft. Brustkrebs Diagnose: Klassifikation [online]. [Zugriff: 26.04.2019]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/brustkrebs/klassifikation.html>.
12. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ et al. Breast cancer: major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017; 67(4): 290-303.
13. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2013. Ann Oncol 2013; 24(9): 2206-2223.
14. Zentrum für Krebsregisterdaten. Brustkrebs (Mammakarzinom): ICD-10 C50 [online]. 06.12.2017 [Zugriff: 25.03.2019]. URL: <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs.html>.
15. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile.
16. Groos S, Kretschmann J, Macare C, Weber A, Hagen B. Qualitätssicherungsbericht 2017 Disease Management Programme in Nordrhein: Tabellenband; Version 1c [online]. 19.12.2018 [Zugriff: 06.12.2019]. URL: https://www.zidmp.de/Files/QSB17_Tabellenband_V1b.pdf.
17. Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Diagnostik und Therapie früher und fortgeschrittener Mammakarzinome [online]. 18.03.2019 [Zugriff: 25.11.2019]. URL: https://www.ago-online.de/fileadmin/downloads/leitlinien/mamma/2019-03/DE/Alle_aktuellen_Empfehlungen_2019.pdf.
18. Field MJ, Lohr KN (Ed). Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington: National Academy Press; 1990.
19. Graham RM, Mancher M, Miller-Wolman D, Greenfield S, Steinberg E. Clinical practice guidelines we can trust. Washington: National Academies Press; 2011.
20. Organisation for Economic Co-operation and Development. Secretary-General's report to ministers 2019. Paris: OECD Publishing; 2019. URL: <https://www.oecd-ilibrary.org/deliver/d4b4a55c-en.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpublication%2Fd4b4a55c-en&mimeType=pdf>.

21. Mattke S, Kelley E, Scherer P, Hurst J, Lapetra MLG. Health Care Quality Indicators Project: initial indicators report [online]. 09.03.2006 [Zugriff: 27.09.2019]. (OECD Health Working Papers; Band 22). URL: https://www.oecd-ilibrary.org/health-care-quality-indicators-project_519t19p99tmv.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpaper%2F481685177056&mimeType=pdf.
22. Alderson LJH, Alderson P, Tan T. Median life span of a cohort of National Institute for Health and Care Excellence clinical guidelines was about 60 months. *J Clin Epidemiol* 2014; 67(1): 52-55.
23. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med* 2007; 147(4): 224-233.
24. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, Morton SC, Eccles MP, Grimshaw JM et al. Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? *JAMA* 2001; 286(12): 1461-1467.
25. AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of guidelines for research & evaluation II: AGREE II instrument [online]. 12.2017 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: <https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2017/12/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument-2009-Update-2017.pdf>.
26. Ketola E, Kaila M, Honkanen M. Guidelines in context of evidence. *Qual Saf Health Care* 2007; 16(4): 308-312.
27. 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.
28. AGREE Collaboration. The appraisal of guidelines for research & evaluation (AGREE) instrument. London: AGREE Research Trust; 2006.
29. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G et al. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *CMAJ* 2010; 182(10): 1045-1052.
30. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ* 2010; 182(10): E472-E478.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
32. Bennett K, Duda S, Brouwers M, Szatmari P, Newton A, McLennan J et al. Towards high-quality, useful practice guidelines for child and youth mental health disorders: protocol for a systematic review and consensus exercise. *BMJ Open* 2018; 8(2): e018053.

33. Hoffmann-Esser W, Siering U, Neugebauer EAM, Lampert U, Eikermann M. Systematic review of current guideline appraisals performed with the appraisal of guidelines for research & evaluation II instrument: a third of AGREE II users apply a cut-off for guideline quality. J Clin Epidemiol 2018; 95: 120-127.

34. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien: Methodenreport; Version 1 [online]. 2017 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/methodik/nvl-methodenreport-5aufl-vers1.pdf>.

Anhang A – OECD-Mitgliedsstaaten

- Australien
- Belgien
- Chile
- Dänemark
- Deutschland
- Estland
- Finnland
- Frankreich
- Griechenland
- Irland
- Island
- Israel
- Italien
- Japan
- Kanada
- Lettland
- Litauen
- Luxemburg
- Mexiko
- Neuseeland
- Niederlande
- Norwegen
- Österreich
- Polen
- Portugal
- Republik Korea
- Schweden
- Schweiz
- Slowakei
- Slowenien
- Spanien
- Tschechische Republik
- Türkei
- Ungarn
- Vereinigtes Königreich
- Vereinigte Staaten von Amerika