

Leitlinienreport

der S3 Leitlinie für die Diagnostik,
Therapie und Nachsorge des
Mammakarzinoms

Version 3.1, Juli 2012

AWMF-Register-Nummer: 032 - 045OL

Leitlinienreport

Autoren des Leitlinienreports

PD Dr. Achim Wöckel, Universitätsfrauenklinik Ulm

Prof. Dr. Ina Kopp, Universität Marburg, AWMF

Dr. Markus Follmann, MPH MSc, Deutsche Krebsgesellschaft

Prof. Dr. Rolf Kreienberg, Universitätsfrauenklinik Ulm (Leitlinienkoordinator)

Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie

der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V.
und Deutschen Krebshilfe e.V.

Office: c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Kontakt

Prof. Dr. Rolf Kreienberg
Universitätsfrauenklinik
Prittwitzstr. 43
89075 Ulm

Tel.: 0731 500-58500

Fax: 0731 500-58502

E-Mail: rolf.kreienberg@uniklinik-ulm.de

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen zu dieser Leitlinie	4
2. Geltungsbereich und Zweck	6
2.1. Adressaten.....	6
2.2. Zielsetzung.....	6
3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe, beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	8
3.1. Herausgeber, Koordinatoren, Leitlinien–Steuergruppe und ihre Aufgabe.....	8
3.2. Auswahlkriterien des Expertenkreises, Arbeitsgruppen und ihre Aufgaben.....	9
4. Konzept zur Aktualisierung und inhaltliche Vorbereitung	16
4.1. Bestandsanalyse.....	17
4.2. Bedarfsanalyse.....	18
4.2.1. Orientierende Literaturrecherche und Bewertung.....	18
4.2.2. Berücksichtigung aktueller, internationaler Leitlinien.....	26
4.3. Erster Konsensusprozess: Feststellung des Überarbeitungsbedarfs und Konsentierung des Konzepts zur Aktualisierung.....	26
4.4. Vorgehensweise bei festgestelltem Aktualisierungsbedarf.....	28
5. Methodik der systematischen Recherche, Auswahl und Bewertung von Quellen (Evidenzbasierung)	29
5.1. Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung von Leitlinien (Leitlinienadaptation).....	29
5.1.1. Recherche.....	29
5.1.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien.....	31
5.1.1.2. Leitlinienrecherche: Datenbanken und Suchstrategien.....	32
5.1.2. Selektion.....	32
5.1.2.1. Identifizierung relevanter Leitlinien.....	32
5.1.2.2. Extraktion der Empfehlungen.....	32
5.1.2.3. Berücksichtigte Leitlinien.....	33
5.1.2.4. Abgleich der synoptierten Empfehlungen mit den Inhalten der S3–Leitlinie.....	33
5.1.3. Ergebnisse der Leitlinienrecherche.....	34
5.1.3.1. Recherche in bibliographischen Datenbanken.....	34
5.1.3.2. Recherche der Leitlinien–Datenbanken und bei Leitlinien–Anbietern.....	36

5.1.3.3.	Überprüfung der methodischen Mindestanforderungen	36
5.1.3.4.	Extraktion der Empfehlungen	43
5.2.	Identifizierung aggregierter Evidenzquellen aus der Cochrane-Datenbank	48
5.2.1.	Recherche	48
5.2.2.	Selektion	48
5.2.3.	Bewertung	53
5.2.4.	Synthese.....	54
5.3.	De-Novo-Recherche (externer Evidenzreport zur Klärung der Frage Sentinel-Node-Biopsie und Nutzen der nachfolgenden Axilladisektion)	84
5.3.1.	Recherche	85
5.3.2.	Selektion der Literatur	89
5.3.3.	Bewertung der Literatur	90
5.3.4.	Synthese der Literatur.....	91
5.4.	Zusammenfassung der Evidenzgrundlagen zu den einzelnen Statements	95
5.5.	Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung: 2. Konsensusprozess.....	110
5.6.	Formulierung und Graduierung von Aussagen und Empfehlungen.....	112
5.7.	Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Leitlinienaktualisierung	115
6.	Implementierung und Evaluierung, Qualitätsindikatoren	116
7.	Redaktionelle Unabhängigkeit.....	119
8.	Verabschiedung, Gültigkeitsdauer und Aktualisierung	141
9.	Literaturverzeichnis.....	142
10.	Abbildungsverzeichnis	146
11.	Tabellenverzeichnis.....	147

1. Informationen zu dieser Leitlinie

Brustkrebs ist das häufigste Malignom der Frau. In Deutschland erkranken ca. 60 000 Frauen jährlich an dieser Krebsart. Rund ein Drittel der Patientinnen verstirbt noch immer jährlich an Brustkrebs. Dadurch steht diese Erkrankung in einem hohen gesundheitspolitischen und wissenschaftlichen Interesse. Eine Verringerung der Brustkrebsmortalität und eine Verbesserung der Qualitätssicherung in der gesamten Versorgungskette von der Früherkennung über die Diagnostik und Therapie bis hin zur Nachsorge bei gleichzeitiger Erhöhung der Lebensqualität der betroffenen Frauen stehen hierbei im Mittelpunkt.

Die Entwicklung und Implementierung von national hochwertiger Evidenz und konsentierten S3-Leitlinien ist dabei die Grundlage eines Gesamtkonzeptes für eine optimale Versorgung, verbunden mit der Zertifizierung von Brustzentren sowie der Erfassung brustkrebsbezogener, epidemiologischer und klinischer Daten durch Krebsregister sowie der externen vergleichenden Qualitätssicherung anhand von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren.

Im Jahre 2004 wurde die erste Version der S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau publiziert, die im Jahre 2008 als erste aktualisierte Version vorlag. Ziele der S3-Leitlinie sind:

- die Unterstützung von Ärzten, Patienten und medizinischen Einrichtungen durch evidenzbasierte und formal konsentierte Empfehlungen
- die Schaffung einer Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen
- ein flächendeckender Umsatz von einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorübergreifenden Versorgung des Mammakarzinoms
- die Optimierung der Diagnosekette und leitliniengerechten Therapie, sowohl bei der Ersterkrankung als auch beim Rezidiv bzw. einer Metastasierung.

In Ergänzung und durch Vernetzung mit den aktuellen Prinzipien der Früherkennung (Stufe 3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland (Albert, US et al. 2008)) und mit weiteren Projekten und Maßnahmen wurden in einem Gesamtkonzept der Qualitätsverbesserung mittel- und langfristig die Mortalität der Patienten mit Brustkrebs gesenkt und die Lebensqualität erhöht.

Daher erfolgte jetzt eine erneute Überarbeitung der S3-Leitlinie nach international anerkannten methodischen Kriterien. Die Publikation der S3-Leitlinie erfolgt elektronisch und in gedruckter Form. Über die Internetportale des Leitlinienprogramms Onkologie (www.leitlinienprogramm-onkologie.de), der Deutschen Krebshilfe (www.krebshilfe.de), der AWMF (www.awmf-leitlinien.de), der Deutschen Krebsgesellschaft (www.krebsgesellschaft.de), der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (www.dgkg.de) und der Deutschen Gesellschaft für Senologie (www.senologie.org) wurde die Leitlinie mit folgenden Elementen publik gemacht:

- Langfassung
- Kurzfassung
- Patientenleitlinie Früherkennung von Brustkrebs
- Patientenleitlinie Brustkrebs 1: Die Ersterkrankung und DCIS – Eine Leitlinie für Patientinnen
- Patientenleitlinie Brustkrebs 2: Die fortgeschrittene Erkrankung, Rezidiv und Metastasierung

- Gartlehner, G. et al. Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder kompletter Axilladisektion bei Sentinel-positivem Mammakarzinom: Systematische Übersichtsarbeit. 2011
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Synopse evidenzbasierter Leitlinien-Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Berlin: 2011
- Eine Leitlinien-App „onkologische Leitlinien“ ist unter <http://itunes.apple.com/de/app/leitlinien-onkologie/id453786520?mt=8> bzw. https://play.google.com/store/apps/details?id=de.dkg.app&feature=apps_topselling_free#t=W251bGwsMSwyLG51bGwslmRlLmRrZy5hcHAiXQ abrufbar. Die Inhalte dieser Leitlinie werden voraussichtlich in diesem Jahr eingestellt werden.

Die Gültigkeitsdauer der S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wurde auf 3 Jahre festgelegt. Dementsprechend wurde im Frühjahr 2010 das zweite Aktualisierungsverfahren eingeleitet. Das methodische Konzept des Aktualisierungsverfahrens wurde im Wesentlichen durch eine Leitlinienadaptation durchgeführt. Im Einzelnen wurden zusätzliche hochwertige und methodisch belastbare Evidenzquellen in Form von aggregierten Evidenzquellen herangezogen und den einzelnen Fragestellungen zugrunde gelegt.

Leitlinien haben die Aufgabe, das aktuelle Wissen, bestehend aus wissenschaftlicher Evidenz und Praxiserfahrung zu speziellen Versorgungsproblemen explizit darzulegen, unter methodischen und klinischen Aspekten zu bewerten, diese durch Standpunkte zu klären und unter Abwägung von Nutzen und Schaden das derzeitige Vorgehen der Wahl zu definieren. Deshalb ist es notwendig, dass das enthaltene Wissen kontinuierlich auf Gültigkeit geprüft und aktualisiert wird (Encke, A et al. 2007).

Erst die Anwendung einer Leitlinie in der Klinik und in der Praxis entscheidet über ihren Nutzen für Patienten, für behandelnde Ärzte und für das Gesundheitsteam insgesamt (Selbmann, HK et al. 2005). Die Aktualisierung von Leitlinien sollte deshalb auch die Auswirkung der Leitlinie auf die Versorgung, d.h. das Ausmaß und die Ergebnisse ihrer Verbreitung und Implementierung, berücksichtigen. Hieraus können sich Verbesserungspotentiale hinsichtlich der Gestaltung, der inhaltlichen Ausarbeitung und der Implementierungsstrategie für die Leitlinie ergeben. Die Aktualisierung und Überarbeitung von S3-Leitlinien ist damit in einen Qualitätsmanagement-Zyklus für Leitlinien eingebunden.

2. Geltungsbereich und Zweck

2.1. Adressaten

Die Empfehlungen der Leitlinie richten sich an alle Ärzte und Angehörige von Berufsgruppen, die mit der Versorgung von Patientinnen mit Brustkrebs befasst sind (Gynäkologen, Allgemeinmediziner, Radiologen, Pathologen, Radioonkologen, Hämatonkologen, Psychoonkologen, Physiotherapeuten, Pflegekräfte etc.) und alle an Brustkrebs erkrankten Frauen sowie deren Angehörige. Der Anwendungsbereich der Leitlinie umfasst den ambulanten und stationären Versorgungssektor.

Weitere Adressaten sind:

- medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände
- Interessenvertretungen der Frauen (Frauengesundheitsorganisationen, Patienten- und Selbsthilfeorganisationen)
- Qualitätssicherungseinrichtungen und Projekte auf Bundes- und Länderebene
- gesundheitspolitische Einrichtungen und Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene
- die Vertragsverantwortlichen von DMP-Programmen und Integrierten Versorgungsverträgen
- Kostenträger
- sowie die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

Bei dieser Leitlinie handelt es sich – ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie – explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns und Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung Sanktionen nach sich zieht.

Eine Leitlinie wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der individuellen Patientenversorgung adäquat Berücksichtigung finden. Sie muss vor ihrer Verwendung bei einem individuellen Behandlungsfall hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf regionaler oder lokaler Ebene überprüft und gegebenenfalls angepasst werden. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der bei den individuellen Patientinnen vorliegenden Gegebenheiten und den verfügbaren Ressourcen getroffen werden (Europarat 2002).

2.2. Zielsetzung

Die wesentliche Rationale für die Aktualisierung der Leitlinie ist die gleichbleibend hohe epidemiologische Bedeutung des Mammakarzinoms und die damit verbundene Krankheitslast. In diesem Zusammenhang sind die Auswirkungen neuer Versorgungskonzepte in ihrer Umsetzung zu prüfen. Der Bedarf zur Aktualisierung der Leitlinie ergibt sich zudem aus der Existenz neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und der Weiterentwicklung in der Leitlinienmethodik. Zudem ist in regelmäßigen Abständen eine redaktionelle und inhaltliche Prüfung und Überarbeitung der Kernaussagen und Empfehlungen der Leitlinie erforderlich. Die Ziele der S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms wurden aus der Ursprungsversion und der ersten Aktualisierung beibehalten und für die zweite Neuauflage ergänzt bzw. konkretisiert:

- Berücksichtigung aktueller Erkenntnisse evidenzbasierter Medizin und anerkannter Behandlungskonzepte
- Berücksichtigung der Erkenntnisse aus disseminierten Leitlinien und der flächendeckenden Erfassung der leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren in der Aktualisierung und Umsetzung der Leitlinie
- Unterstützung der Einbindung der Patientinnen in Therapieentscheidungen und Positionierung ihrer individuellen Bedürfnisse
- flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorenübergreifenden Versorgung des Mammakarzinoms
- konkretes Hinwirken auf Verbesserungen hinsichtlich einer bedarfsgerechten und qualitätsgesicherten psychosozialen Betreuung und Rehabilitation
- Unterstützung der Dokumentation von Epidemiologie und Verläufen von Brustkrebskrankungen durch klinische Krebsregister
- systematische Berücksichtigung der Empfehlungen der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen
- systematische Berücksichtigung der Empfehlungen und daraus abgeleiteten Qualitätsindikatoren in Disease-Management-Programmen (DMP), Zertifizierungsverfahren von Brustzentren, Krebsregistern sowie der externen, vergleichenden Qualitätssicherung und Vereinheitlichung der Dokumentationsanforderungen.

Die Verbesserung des Wissens über die Erkrankung bei Nichtbetroffenen und Patientinnen ist ein wichtiges Ziel, für das ein deutliches Verbesserungspotential besteht. Es ist eine Voraussetzung für die Befähigung von Frauen, an Therapieentscheidungen teilzunehmen. Es werden derzeit Informationen in zunehmendem Umfang im Internet bereitgestellt, jedoch vielfach mit sehr variierender, teilweise inakzeptabler Qualität (Albert, US et al. 2003). Gerade im Bereich Brustkrebs ist eine Flut von Informations- und Aufklärungsmaterial erhältlich, deren Qualität überwiegend als mangelhaft bewertet wird (Albert, US et al. 2003). Im Rahmen des OL-Programms wurden verschiedene Versionen der Patientenleitlinie erstellt, welche regelmäßig nach den entsprechenden Updates angepasst werden. Die jeweils gültigen Versionen der Frauen- und Patientinnenleitlinien sind kostenfrei verfügbar über die Internetseiten des Leitlinienprogramms Onkologie (www.leitlinienprogramm-onkologie.de) und der AWMF (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/077-001.html> und <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-045OL.html>).

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe, beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

3.1. Herausgeber, Koordinatoren, Leitlinien-Steuergruppe und ihre Aufgabe

Herausgeber der Leitlinie ist das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) Die DKG ist die federführende Fachgesellschaft. Die Leitlinie ist Bestandteil des von der DKG gemeinsam mit der Deutschen Krebshilfe und der AWMF getragenen Leitlinienprogramms Onkologie.

Der Koordinator wurde von der federführenden Fachgesellschaft (DKG) beauftragt. Von ihm wurden Zusammensetzung und Aufgabenerteilung der Leitliniensteuergruppe wie folgt festgelegt:

Leitlinienkoordinator	Prof. Dr. Rolf Kreienberg, Ulm PD Dr. Achim Wöckel, Ulm Dipl. math. oec. Thomas Zemmler, Ulm
Methodische Begleitung	Prof. Dr. Ina Kopp, AWMF Marburg Dr. Markus Follmann MPH MSc, DKG Berlin
Redaktion	Anja Hellberg, Ulm

Zu den Aufgaben der Steuergruppe gehörten die Kontaktaufnahme und Rückkoppelung zu den beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen, Umsetzung der methodischen Vorgaben, Erstellung eines Projektplanes, Verwaltung der finanziellen Ressourcen, Unterstützung der inhaltlichen Arbeit der Experten, Zusammenführung und redaktionelle Bearbeitung der von den Experten und Arbeitsgruppen vorbereiteten Texte, Dokumentation eines Leitlinienreportes.

Steuergruppe	Prof. Dr. Rolf Kreienberg, Ulm Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Marburg Dr. Markus Follmann MPH MSc, Berlin Prof. Dr. Ina Kopp, Marburg Prof. Dr. Thorsten Kühn, Esslingen PD Dr. Achim Wöckel, Ulm Dipl. math. oec. Thomas Zemmler, Ulm
--------------	--

Zur Unterstützung der Steuergruppe in inhaltlichen Fragen zur Ergänzung der Fachkompetenz in der Leitliniengruppe und zur Unterstützung der inhaltlichen Arbeit im Team zwischen den Arbeitsgruppen wurden von der Steuergruppe weitere Experten eingeladen, die jedoch in der Konsensuskonferenz nicht stimmberechtigt waren (Tabelle 1).

Tabelle 1: Experten in beratender Funktion.

Name	Stadt
Prof. Dr. Matthias W. Beckmann	Erlangen
Prof. Dr. Andreas Buck	Würzburg
Prof. Dr. Jutta Engel	München
Anita Feller	Göttingen
Prof. Dr. Max Geraedts	Witten
Andrea Hahne	Bad Münde
Prof. Dr. Sylvia Heywang-Köbrunner	München
Prof. Dr. Christian Jackisch	Offenbach
Dr. Monika Klinkhammer-Schalke	Berlin
Prof. Dr. Nicolai Maass	Aachen
Prof. Dr. rer. Nat. Alfons Meindl	München
Prof. Dr. Volker Möbus	Frankfurt
Karen Pottkämper	Göttingen
Kerstin Rhiem	Köln
Prof. Dr. Andreas Schneeweiss	Heidelberg
Prof. Dr. Ingrid Schreer	Kiel
Dr. Nicole Skoetz	Köln
Prof. Dr. Michael Untch	Berlin
Prof. Dr. Gunter von Minckwitz	Neu-Isenburg
Prof. Dr. Uwe Wagner	Marburg

3.2. **Auswahlkriterien des Expertenkreises, Arbeitsgruppen und ihre Aufgaben**

Die Leitliniengruppe wurde vom Koordinator in Rücksprache mit der Steuergruppe einberufen. Dabei wurden alle bereits an der Erstellung der ersten Version der S3-Leitlinie sowie an der ersten Aktualisierung beteiligten Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Organisationen angesprochen.

Diese wurden gebeten, Experten als Mandatsträger zu ihrer Vertretung in Abstimmungsprozessen (Konsensusverfahren) sowie für die inhaltliche Arbeit im Team in spezifischen Gruppen zu benennen (Tabelle 2). Alle Experten wurden nach dem

Prinzip der Sach- und Fachkompetenz ausgewählt und eingeladen. Die Vertretung der mit herausgebenden Fachgesellschaften, Organisationen und Arbeitsgemeinschaften der Leitliniengruppe wurde schriftlich von den jeweiligen Vorständen bestätigt (Mandat). Ziel war die Gewährleistung eines dem Inhalt und dem Anwendungsbereich der Leitlinie entsprechenden Multidisziplinarität und Multiprofessionalität innerhalb der Leitliniengruppe. Vertreterinnen der Selbsthilfeorganisationen wurden von Beginn an aktiv in den Aktualisierungsprozess integriert mit dem Ziel, die Probleme der Erkrankung und Versorgung aus der Perspektive der Betroffenen stärker zu kontrastieren (Tabelle 2).

Für die inhaltliche Arbeit wurden bereits in Vorbereitung des 1. Konsensusprozesses einzelne Arbeitsgruppen gebildet. Jede Arbeitsgruppe benannte einen Sprecher sowie einen stellvertretenden Sprecher. Die Arbeitsgruppensprecher waren primäre Ansprechpartner der Steuergruppe und hauptverantwortlich für die Ausarbeitung des Arbeitsgruppenthemas, die Einhaltung der methodischen Vorgaben und Projektphasen, die Erstellung und Präsentation der Arbeitsgruppenergebnisse, Kernaussagen und Empfehlungen im Rahmen der Konsensuskonferenzen sowie für die Ausarbeitung des Hintergrundtextes in Abstimmung mit der Arbeitsgruppe. Die themenspezifischen Arbeitsgruppen hatten die Aufgabe, den medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstand für ihr Themengebiet und die für das Versorgungskonzept relevanten, themenübergreifenden Aspekte einschließlich Lösungsvorschlägen von Nahtstellen darzulegen (Tabelle 3).

Zur Bearbeitung des Abschnitts „Implementierung und Evaluierung, Qualitätsindikatoren“ wurde ein gesonderter Expertenkreis eingerichtet, der sich sowohl aus stimmberechtigten Mandatsträgern, als auch aus nicht-stimmberechtigten Mitgliedern der Leitliniengruppe zusammensetzte. Dabei wurde eine repräsentative Vertretung der auf nationaler Ebene mit der Qualitätssicherung befassten Organisationen und auf dem Gebiet erfahrenen Wissenschaftlern angestrebt (Tabelle 4).

Um die Einhaltung der methodischen Vorgaben nach dem Regelwerk der AWMF und dem Deutschen Instrument zur methodischen Leitlinienbewertung (DELBI) bei Literaturbearbeitung, Formulierung und Graduierung von Empfehlungen einschließlich Angabe der Evidenzstärke sowie Ausarbeitung der Hintergrundtexte zu gewährleisten, stellte die Steuergruppe allen Arbeitsgruppenmitgliedern Arbeitsmaterialien und Anleitungen zur Verfügung (s. u.).

Die Mitglieder der Leitlinien-Steuergruppe, die von den teilnehmenden Fachgesellschaften und Organisationen benannten sowie die von der Steuergruppe eingeladenen Experten stellen die Mitglieder der Arbeitsgruppen und sind die Autoren der Leitlinie. Stimmberechtigt in den Abstimmungsprozessen (Konsensusverfahren) waren nur die von den teilnehmenden Fachgesellschaften und Organisationen benannten Experten. Die übrigen Mitglieder der Steuergruppe und die eingeladenen Experten haben lediglich beratende Funktionen und waren nicht stimmberechtigt.

Zusätzliche externe methodische Expertise wurde vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in Berlin (ÄZQ,) vom Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie Krems, Österreich und von Dr. Nicole Skoetz (Köln) eingeholt.

Im Rahmen des 1. Konsensusverfahrens wurde die Repräsentativität der Gruppe zur Aktualisierung der S3-Leitlinie durch die Experten geprüft.

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen, stimmberechtigte Autoren.

Fachgesellschaft	Name	Stadt
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT)	Prof. Dr. Dieter Hölzel	München
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	Prof. Dr. Joachim Weis	Freiburg
Arbeitsgemeinschaft für Ultraschalldiagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe (ARGUS)	Prof. Dr. Helmut Madjar	Wiesbaden
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	Prof. Dr. Jens Blohmer Prof. Dr. Anton Scharl	Berlin Amberg
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)	Dr. Norbert Marschner	Freiburg
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	Prof. Dr. Jürgen Dunst Prof. Dr. Rainer Souchon	Lübeck Tübingen
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	Prof. Dr. Hans Helge Bartsch Prof. Dr. Günter Emons Prof. Dr. Hartmut Link	Freiburg Göttingen Kaiserslautern
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRiO)	Dr. Jutta Hübner	Frankfurt
Berufsverband der Frauenärzte e.V.	Dr. Klaus König	Steinbach
BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit	Dr. Sven Bungard	Düsseldorf
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.	Prof. Dr. Werner Schlake	Gelsenkirchen
Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie (CAO-V)	Prof. Dr. Martin Angele	München
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Prof. Dr. Erika Baum Dr. Brigitte Ernst	Marburg Regensburg
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Bernd Gerber Prof. Dr. Nadia Harbeck	Rostock München
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Kurt Possinger	Berlin
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Dr. Jan Gärtner Dr. Christina Gerlach	Köln Mainz
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. Manfred Dietel Prof. Dr. Hans Kreipe PD. Dr. Annette Lebeau	Berlin Hannover Lübeck, Hamburg
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Wilfried Budach	Düsseldorf

Fachgesellschaft	Name	Stadt
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW) e.V.	Prof. Dr. Hans Helge Bartsch Dr. Kerstin Knauth	Freiburg Ratzeburg
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	Prof. Dr. Wolfgang Janni Prof. Dr. Christoph Thomssen	Düsseldorf Halle
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	Prof. Dr. Friedrich Degenhardt	Bielefeld
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Ulrich Bick	Berlin
Deutscher Verband für Physiotherapie, Zentralverband der Physiotherapeuten/ Krankengymnasten (ZVK)	Ulla Henscher Hannelore Ruppert	Hannover Köln
Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs	Prof. Dr. Rita Schmutzler	Köln
Frauenselbsthilfe nach Krebs	Hilde Schulte	Neukirchen
Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgie (DGPRÄC)	Prof. Dr. Christoph Heitmann Dr. Mario Marx	München Radebeul
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)	Kerstin Paradies	Hamburg
Tumorregister München (TRM)	Prof. Dr. Jutta Engel	München
Women's Health Coalition e.V. (WHC)	Irmgard Naß-Griegoleit	Darmstadt

Tabelle 3: Arbeitsgruppen, Sprecher und stellvertretende Sprecher.

Kapitel/Themenkomplex		Sprecher, (<i>Stellv.</i>), Arbeitsgruppe
Kapitel 3 Allgemeines		
3.1	Patientinneninformation und -aufklärung	Albert, (<i>Wöckel</i>) , Ernst, König, Kreienberg, Naß-Griegoleit, Schulte, Weis
3.2	Früherkennung, Mammographie-Screening	Schreer, (<i>Albert</i>) Baum, Bick, Degenhardt, Engel, Heywang-Köbrunner, Hölzel, König, Madjar, Schmutzler
3.3	Frauen mit erhöhtem Risiko für Brustkrebs	Schmutzler, (<i>Bick</i>) , Albert, Hahne, Lebeau, Madjar, Meindl, Rhiem, Schreer
Kapitel 4 Lokoregional begrenzte Primärerkrankung		
4.1	Generelle diagnostische und therapeutische Konzepte	Steuergruppe
4.2	Prätherapeutische Ausbreitungsdiagnostik bei Patientinnen mit auffälligen bzw. suspekten Befunden der Mamma	Kühn, (<i>Albert</i>) , Bick, Degenhardt, Kreienberg, Kreipe, Lebeau, Madjar, Schreer
4.3	Präinvasive Neoplasien	Kreipe/Schlake/Beckmann, (<i>Lebeau/Dietel</i>) , Albert, Harbeck, Kühn, Marx, Schreer, Souchon
4.4	Operative Therapie des invasiven Karzinoms	Blohmer, (<i>Kühn</i>) , Angele, Budach, Dietel, Engel, Kreienberg, Lebeau, Marx, Scharl, Souchon, Wagner
4.5	Pathomorphologische Untersuchung	Lebeau, (<i>Schlake/Dietel</i>) , Harbeck, Janni, Kreipe, Thomssen
4.6	Adjuvante Strahlentherapie des Mammakarzinoms	Souchon/Dunst, (<i>Thomssen</i>) , Blohmer, Budach, Hölzel, Kühn, Untch
4.7	Systemische adjuvante Therapie (endokrine, Chemo-, Antikörpertherapie)	
4.7.1	Auswahl der adjuvanten Therapie und Risikoeinstufung	Kreienberg , Gerber, Harbeck, Possinger, Thomssen
4.7.2	Endokrine Therapie	Possinger, (<i>Maass</i>) , Emons, Scharl
4.7.3	Chemotherapie	Harbeck (<i>Möbus</i>) , Janni, Possinger
4.7.4	Neoadjuvante (primär systemische) Therapie (NACT oder PST)	Gerber, (<i>v. Minckwitz</i>) , Marschner, Untch
4.7.5	Antikörpertherapie	Thomssen, (<i>Schneeweiss</i>) , Jackisch

Kapitel/Themenkomplex		Sprecher, (<i>Stellv.</i>), Arbeitsgruppe
4.7.6	Bisphosphonate	Thomssen, (<i>Schneeweiss</i>) , Jackisch
4.8	Management von primär lokal/lokoregional fortgeschrittenen Tumoren	Steuergruppe
Kapitel 5 Das rezidierte oder metastasierte Mammakarzinom		
5.1	Definition und Prognose	Steuergruppe
5.2	Diagnostik des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	Bick, (<i>Scharl</i>) , Blohmer, Buck, Degenhardt, Madjar
5.3	Therapie des lokalen/lokoregionalen Rezidivs	Dunst, (<i>Kühn</i>) , Angele, Blohmer, Dietel, Heitmann, Marx, Gerber
5.4	Fernmetastasen	Marschner, (<i>Emons</i>) , Angele, Dunst, Harbeck, Possinger, Thomssen
Kapitel 6 Behandlung, Betreuung, Begleitung		
6.1	Generelles Konzept	Steuergruppe
6.2	Psychosoziale Aspekte und Psychoonkologie	Weis/Beckmann (<i>Scharl</i>) , Albert, Bartsch, Ernst, Faller, König, Naß-Griegoleit, Schulte
6.3	Supportivtherapie	Link, (<i>Follmann</i>) , Baum, Emons, Henscher, Ruppert, Skoetz
6.4	Rehabilitation	Bartsch, (<i>Schulte</i>) , Baum, Henscher, Knauth, Ruppert
6.5	Nachsorge mit Rezidiv- und Metastasendiagnostik und Therapiebegleitung	Janni, (<i>Beckmann</i>) , Hölzel, König, Naß-Griegoleit, Paradies, Schulte, Souchon, Thomssen, Weis
6.6	Palliativmedizin	Gärtner, (<i>Schulte</i>) , Beckmann, Gerlach, Naß-Griegoleit
6.7	Komplementäre Medizin	Hübner , Naß-Grigoleit, Schulte, Albert, Wöckel
6.8	Dokumentation	Engel , Hölzel, Klinkhammer-Schalke, Pottkämper
Kapitel 7 Versorgungskoordination und Qualitätsmanagement		Wagner, (<i>Kopp</i>) , Albert, Beckmann, Bungard, Engel, Ernst, Follmann, Geraedts, Hölzel, Klinkhammer-Schalke, Lebeau, Souchon, Thomssen, Pottkaemper, Feller, Wöckel

Tabelle 4: Expertengruppe Qualitätsindikatoren.

Name	Stadt
Prof. Dr. Rolf Kreienberg	Ulm
Prof. Dr. Ute-Susann Albert	Marburg
Prof. Dr. Matthias W. Beckmann	Erlangen
Prof. Dr. Jutta Engel	München
Dr. Markus Follmann, MPH MSc	Berlin
Prof. Dr. Max Geraedts	Giessen
Dr. Monika Klinkhammer-Schalke	Berlin
Prof. Dr. Ina Kopp	Marburg
Prof. Dr. Thorsten Kühn	Esslingen
Karen Pottkämper	Göttingen
Dr. Simone Wesselmann, MBA	Berlin
PD Dr. Achim Wöckel	Ulm

4. Konzept zur Aktualisierung und inhaltliche Vorbereitung

Folgendes Flowchart zeigt die Arbeitsschritte des Aktualisierungsverfahrens (Projektplan und entsprechende Meilensteine), die von der Steuergruppe festgelegt wurden (Abbildung 1).

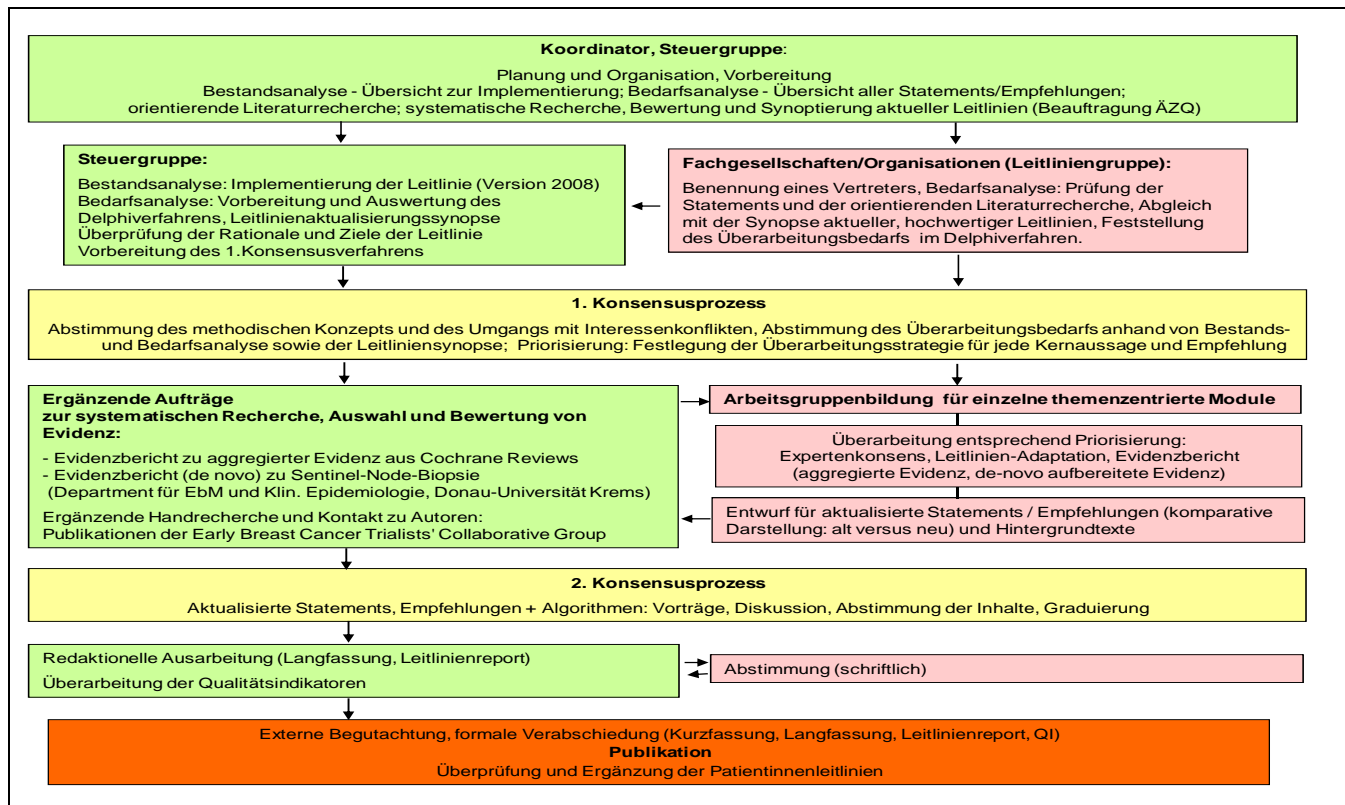


Abbildung 1: Arbeitsschritte des Aktualisierungsverfahrens.

4.1. Bestandsanalyse

In der Statistik der Seitenabrufe aus dem AWMF-Register (www.awmf-leitlinien.de) nimmt die Langfassung der S3-Leitlinie seit ihrem Erscheinen kontinuierlich einen Platz unter den 5 gefragtesten Leitlinien ein.

Im Zeitraum vom 01.01.2011 bis 31.12.2011 wurden von der AWMF-Homepage folgende Downloads durchgeführt:

Langfassung der S3-Leitlinie	6152 Downloads
Leitlinienreport	954 Downloads
Anmeldung Update	486 Downloads
Englische Übersetzung der Leitlinie	624 Downloads

Seit 2003 werden durch die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) und die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) Brustkrebszentren zertifiziert. Zentraler Bestandteil der Zertifizierung ist die Umsetzung der Inhalte der S3-Leitlinie im klinischen Alltag, die während der Audits vor Ort überprüft und kritisch reflektiert wird. In diesem Zusammenhang sind die Qualitätsindikatoren der Leitlinie, die Teil des Erhebungsbogens der Brustkrebszentren sind, von großer Bedeutung. Mit Hilfe der Qualitätsindikatoren werden Inhalte der Leitlinien transparent, nachhaltig und flächendeckend in den klinischen Alltag implementiert. Die Jahresauswertungen der Kennzahlen und Qualitätsindikatoren sind für 250 Standorte der zertifizierten Brustkrebszentren mit Berücksichtigung von ca. 43 000 Patientinnen einsehbar (http://www.krebsgesellschaft.de/wub_zertifizierte_zentren_akutelles,200746.html, Abfrage: 30.05.2012).

Im Rahmen der sektorenübergreifenden Qualitätssicherung nach §137a SGB V werden durch das AQUA-Institut (früher durch die BQS) jährlich Kennzahlen für die Mammachirurgie erhoben und stehen als Bundesauswertungen zur Verfügung (<http://www.sqg.de/ergebnisse/leistungsbereiche/chirurgie-bei-mammakarzinom.html>, Abfrage vom 30.05.2012).

Für die Aktualisierung der vorliegenden Leitlinie und ihrer Qualitätsindikatoren wurden erstmals in einem abgestimmten, formalen Prozess die bestehenden Dokumentationsanforderungen (AQUA, Zertifizierung Deutsche Krebsgesellschaft, Basisdatensatz der klinischen Krebsregister mit organspezifischer Ergänzung) analysiert und harmonisiert. Damit ist das Ziel eines einheitlichen Qualitätsindikatoren-Sets, das in allen relevanten Qualitätssicherungssystemen verwendet wird, erreicht (siehe Kapitel 6 Qualitätsindikatoren).

Auf Grundlage des §137F SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Mammakarzinom in die Liste der strukturierten Behandlungsprogramme bei chronischen Krankheiten aufgenommen (DMP). Entsprechend seinem gesetzlichen Auftrag formuliert der G-BA Richtlinien zu den inhaltlichen Anforderungen. Die Dokumentationsanforderungen können unter: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/dmp/50/> (Zugriff: 31.05.12) eingesehen werden.

4.2. Bedarfsanalyse

4.2.1. Orientierende Literaturrecherche und Bewertung

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte der Bedarfsanalyse für das 2. Aktualisierungsverfahren der S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms beschrieben:

Nach Nominierung der Mandatsträger über die Fachgesellschaften und anderer Institutionen und der Strukturierung der Arbeitsgruppen über den Leitlinienkoordinator und die Steuergruppe wurden durch das Leitlinien-Sekretariat die einzelnen Arbeitsgruppen mit aktueller Literatur beliefert, um sie für die Feststellung des Überarbeitungsbedarfs der Leitlinie zu sensibilisieren.

Eingeschlossen wurden in diesen Selektionsprozess, der im Wechsel zwischen Leitlinien-Sekretariat und Arbeitsgruppen stattfand, nur aggregierte Evidenzquellen in Form von Metaanalysen und systematischen Reviews sowie von randomisierten, kontrollierten Studien, die nach inhaltlichen und methodischen Kriterien selektioniert wurden und den Arbeitsgruppen und den Mitgliedern zur Verfügung gestellt wurden.

Mit diesen Materialien wurde dann der inhaltliche Überarbeitungsbedarf seit der letzten Aktualisierung 2008 durch die Arbeitsgruppen skizziert und dem Leitliniensekretariat zurückgemeldet. Dieser Rechercheprozess hatte keinen Anspruch einer systematischen Recherche und eines systematischen Selektionsprozesses, sondern diente nur dem Zweck einer Feststellung erforderlicher Änderungen für die Kapitel.

Verwendete Suchoberfläche:

OvidSP

Verwendete Datenbanken:

Ovid MEDLINE(R) <1948 to February week 1 2011>,
Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <February 09, 2011>,
EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to January 2011>,
EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to January 2011>,
EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <1st Quarter 2011>,
EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <4th Quarter 2010>,
EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <1st Quarter 2011>,
EBM Reviews - Health Technology Assessment <1st Quarter 2011>,
EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <1st Quarter 2011>,
BIOSIS Previews <1969 to 2010>,
EMBASE <1980 to 2011 Week 05>

Für jedes Statement der Leitlinienversion 2008 wurde mindestens eine Literaturabfrage durchgeführt, die sich aus der Basis-Suchstrategie und aus statementspezifischen Schlagworten zusammensetzt.

Basis-Suchstrategie:

- 1 (randomi\$ or meta\$analys\$).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw, ui, tx, kw, ct, sh, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, tm, tn, dm, mf] (1390549)
- 2 (breast\$ adj (cancer\$ or carcinom\$ or neoplasm\$)).mp. [mp=ti, ot, ab, nm, hw, ui, tx, kw, ct, sh, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, tm, tn, dm, mf] (610944)
- 3 2 and 1 (37373)
- 4 limit 3 to yr="2006 - Current" [Limit not valid in DARE; records were retained] (12442)
- 5 limit 4 to humans [Limit not valid in CDSR,ACP Journal Club,DARE,CCTR,CLCMR; records were retained] (10983)
- 6 limit 5 to (english or german) (10587)

Die Bereitstellung der Literatur an die Arbeitsgruppen erfolgte über folgendes Kommunikationsmodul. Dabei erfolgte durch die Steuergruppe eine methodische Vorselektion: nur Metaanalysen, systematische Reviews und RCT's wurden den Gruppen zur Verfügung gestellt und von diesen hinsichtlich ihrer Bedeutung für das Aktualisierungsverfahren im schriftlichen Umlaufverfahren bewertet (Tabelle 5).

Tabelle 5: Bewertung der identifizierten Literaturstellen.

Bewertung für die o.g. Literaturstelle (bitte Zutreffendes mit X markieren):	
	Themenrelevanz bezogen auf das zugeordnete Statement ist gegeben
	es handelt sich nicht um eine Doppelpublikation ohne relevante Zusatzinformation
	es handelt sich um eine RCT oder Metaanalyse oder Systematic Review
Aufgrund dieser Bewertung kann die Lit.Stelle ein- oder ausgeschlossen werden:	
	Lit.stelle kann eingeschlossen werden (alle o.g. Kriterien treffen zu)
	Lit.stelle wird ausgeschlossen (mindest. ein o.g. Kriterium trifft nicht zu!)
Bestellmodus der Volltextversion bei Einschluss:	
	der Volltext muss beschafft werden
	der Volltext wird von mir ans LL-Sekretariat geschickt (pdf-Version)

Die Arbeitsgruppenmitglieder teilten dann den Literaturbedarf den Arbeitsgruppenleitern mit. Dieser Auftrag wurde an das Leitlinien-Sekretariat weitergeleitet und die Arbeitsgruppen mit den entsprechenden Volltexten versorgt.

Tabelle 6: Quantitativer Selektionsprozess der methodisch belastbaren Literatur von den einzelnen Arbeitsgruppen zu den einzelnen Statements.

Kapitel	Statement (Version 2008)	ursprünglich identifiziert	ausgewählt durch LL-Sekretariat und nach methodischen Kriterien	akzeptiert, wenn inhaltlich passend	als pdf-Volltext an AGs versendet
A1	keine Statements				
A2	Info-1 bis 3	198	57	14	14
A3	keine Statements				
A4	Risk-1	32	11	11	10
A4	Risk-2	63	13	10	9
A4	Risk-3	93	8	4	4
B1	keine Statements				
B2	Stag-1	30	18	3	3
B2	Stag-2	35	17	5	5
B2	Stag-3	41	9	6	6
B2	Stag-4	15	12	6	6
B2	Stag-5	42	17	7	7
B2	Stag-6	41	4	3	3
B2	Stag-7	15	6	2	2
B3	DCIS-1	11	11	2	1
B3	DCIS-2	8	8	3	3
B3	DCIS-3	45	23	8	7
B3	DCIS-4-1	25	21	13	12
B3	DCIS-4-2	9	7	6	6
B4	Allg-1	88	15	4	4
B4	Allg-2 und 3	35	11	7	7
B4	Allg-4	27	16	4	4
B4	Allg-5	32	5	0	0
B4	Allg-6	44	20	6	6

Kapitel	Statement (Version 2008)	ursprünglich identifiziert	ausgewählt durch LL- Sekretariat und nach methodischen Kriterien	akzeptiert, wenn inhaltlich passend	als pdf- Volltext an AGs versendet
B4	Allg-7-1	22	7	4	4
B4	Allg-7-2	27	17	11	11
B4	Allg-7-3	5	2	0	0
B4	Allg-8	keine hochwertige Literatur identifiziert			
B5	Patho-1	keine hochwertige Literatur identifiziert			
B5	Patho-2	25	18	0	0
B5	Patho-3	12	8	3	3
B5	Patho-4	28	23	16	16
B5	Patho-5-1	43	22	9	8
B5	Patho-5-2	37	26	15	15
B5	Patho-6	18	13	10	10
B5	Patho-7	23	6	2	2
B6	RT-1	57	18	7	6
B6	RT-2	110	76	23	23
B6	RT-3	100	90	29	29
B6	RT-4_Mastekt.	23	20	12	12
B6	RT-4_Risiko	11	7	6	6
B6	RT-4_LK	11	9	5	5
B6	RT-4_neoadj.	5	2	2	2
B6	RT-5	48	19	3	3
B6	RT-6	11	8	2	2
B6	RT-7	69	21	13	12
B6	RT-8	26	13	0	0
B6	RT-9	41	27	3	3
B7	Adjuvante Chemotherapie				

Kapitel	Statement (Version 2008)	ursprünglich identifiziert	ausgewählt durch LL- Sekretariat und nach methodischen Kriterien	akzeptiert, wenn inhaltlich passend	als pdf- Volltext an AGs versendet
B7	Adj-1	126	35	1	1
B7	Adj-2	98	23	2	2
B7	Adj-3	21	9	1	1
B7	Adj-4	32	21	2	2
B7	Adj-9	27	27	13	13
B7	Adj-9_Redukt.	3	3	1	1
B7	Adj-10	16	11	7	7
B7	Adj-10_HighRisk	15	10	4	4
B7	Adj-11	10	10	6	6
B7	Adj-12	51	29	7	7
B7	Adj-16	91	73	7	7
B7	Adjuvante Hormontherapie				
B7	Adj-1	126	35	19	18
B7	Adj-2	98	23	11	10
B7	Adj-3	21	9	5	5
B7	Adj-5	178	59	39	38
B7	Adj-6	102	71	18	18
B7	Adj-7	60	39	17	17
B7	Adj-8	20	16	9	9
B7	Neoadjuvant				
B7	Adj-3	21	9	4	4
B7	Adj-13	22	12	5	5
B7	Adj-14	17	11	3	3
B7	Adj-14_Rez.neg.	11	11	5	5
B7	Adj-15	3	3	1	1

Kapitel	Statement (Version 2008)	ursprünglich identifiziert	ausgewählt durch LL- Sekretariat und nach methodischen Kriterien	akzeptiert, wenn inhaltlich passend	als pdf- Volltext an AGs versendet
B7	Neue Therapien				
B7	Adj-3	21	9	8	7
B7	Adj-16	91	73	17	17
B8	keine Statements				
C1	keine Statements				
C2	keine Statements				
C3	Rez-1-1	138	23		
C3	Rez-1-2	12	6		
C3	Rez-2	13	8		
C3	Rez-3	77	25		
C3	Rez-4	9	4		
C3	Rez-5	14	4		
C4	Met-1	59	7	4	4
C4	Met-2	63	8	3	3
C4	Met-3	118	23	11	11
C4	Met-4	47	15	7	6
C4	Met-5	6	3	0	0
C4	Met-6	72	8	2	2
C4	Met-7	92	41	13	13
C4	Met-8	20	14	5	5
C4	Met-9	13	8	3	3
C4	Met-10	30	10	4	4
C4	Met-11	keine hochwertige Literatur identifiziert			
C4	Met-12	keine hochwertige Literatur identifiziert			
C4	Met-13	keine hochwertige Literatur identifiziert			

Kapitel	Statement (Version 2008)	ursprünglich identifiziert	ausgewählt durch LL- Sekretariat und nach methodischen Kriterien	akzeptiert, wenn inhaltlich passend	als pdf- Volltext an AGs versendet
C4	Met-14	10	10	5	4
C4	Met-15	26	19	13	13
C4	Met-16	156	39	11	10
C4	Met-17	5	4	2	2
C4	Met-18	5	4	0	0
C4	Met-19	57	29	8	7
C4	Met-20	19	12	4	4
C4	Met-21	123	30	6	6
C4	Met-22	76	11	4	4
C4	Met-23	38	13	1	1
C4	Met-24	50	7	3	2
C4	Met-25	96	50	13	12
C4	Met-26	77	23	8	8
C4	Met-27	10	10	0	0
C4	Met-28	68	9	6	4
C4	Met-29	7	7	5	3
D1	keine Statements				
D2	Psych-1	14	11	7	7
D2	Psych-2	99	20	3	3
D2	Psych-3	40	13	0	0
D2	Psych-4	40	12	2	2
D3	keine Statements				
D4	Reha	12	10	4	4
D5	Nach-1	71	20	4	4
D5	Nach-2	10	7	1	1

Kapitel	Statement (Version 2008)	ursprünglich identifiziert	ausgewählt durch LL- Sekretariat und nach methodischen Kriterien	akzeptiert, wenn inhaltlich passend	als pdf- Volltext an AGs versendet
D5	Nach-3	28	8	1	1
D5	Nach-4	46	10	1	1
D5	Nach-5	117	12	4	4
D5	Nach-6	26	17	13	13
D5	Nach-7	34	17	5	5
D5	Nach-8	114	12	2	2
D6	keine Statements				
Summen		6128	2520	699	677

4.2.2. Berücksichtigung aktueller, internationaler Leitlinien

Gleichzeitig wurde zur Feststellung des Aktualisierungsbedarfs ein Auftrag an das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ Berlin) zur Erstellung einer Leitliniensynopse erteilt. Hier wurden nach systematischer Recherche und Bewertung der verfügbaren internationalen hochwertigen Leitlinien potentielle Quell-Leitlinien ausgewählt (siehe Kapitel 5.1.). Die Statements bzw. Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinien-Version von 2008 wurden denen der ausgewählten internationalen Quell-Leitlinien tabellarisch gegenübergestellt (Leitliniensynopse, mit Berücksichtigung der Levels of Evidence & Grades of Recommendation). Hier wurden insbesondere die Leitlinie der NICE 2009 (NICE 2009a, NICE 2009b) und der neuseeländischen NZGG 2009 (NZGG 2009) ausgewählt. Außerdem wurden in dieser Synopse bereits bestehende Diskrepanzen zur letzten S3-Leitlinien-Version von 2008 dargelegt.

4.3. Erster Konsensusprozess: Feststellung des Überarbeitungsbedarfs und Konsentierung des Konzepts zur Aktualisierung

Grundlage des 1. Konsenstreffens war die Bestandsanalyse sowie die Bedarfsanalyse aufgrund der orientierend recherchierten Literatur zur thematischen Sensibilisierung, die aus dem Leitlinien-Sekretariat stammte sowie der vorläufigen Version der Leitliniensynopse, des ÄZQ. Ziel des Treffens war die Feststellung und Konsentierung des Aktualisierungsbedarfs, des Konzepts zur Aktualisierung (siehe Abbildung 1) und die Festlegung eines Zeit-Verantwortlichkeiten- und Finanzierungsplans.

Das 1. Treffen fand im April 2011 in Berlin statt. Hier wurden sämtliche Statements der S3-Leitlinie aus 2008 projiziert und der Veränderungsbedarf durch die stimmberechtigten Autoren konsentiert.

Dies erfolgte im Rahmen einer strukturierten Konsensuskonferenz mit folgenden Schritten:

- Einführung in die aktuellen methodischen Prinzipien der Leitlinienentwicklung nach dem Regelwerk der AWMF, den Anforderungen des Leitlinienprogramms Onkologie und den Kriterien zur Leitlinienbewertung (DELBI).
- Zusammensetzung der Leitliniengruppe mit Feststellung der Repräsentativität und Einrichtung der themenspezifischen Arbeitsgruppen.
- Vorstellung des Überarbeitungskonzeptes (siehe Abbildung 1) und der Vorarbeiten.
- Vorstellung der Ergebnisse des schriftlichen Umlaufverfahrens zur Erhebung des Aktualisierungsbedarfs.
- Methodische Hinweise für die Arbeit im Team in spezifischen Arbeitsgruppen.
- Erläuterung, Einholung und Diskussion von Interessenskonflikterklärungen.
- Projektion sämtlicher Statements/Empfehlungen der S3-Leitlinienversion 2008.
- Festlegung der Strategie für die Überarbeitung im Konsens der Leitliniengruppe:
 1. Kein Änderungsbedarf, ggf. rein redaktionelle Anpassung mit Ergänzung bestätigender Literatur.
 2. Änderungsbedarf, zu bearbeiten aufgrund von
 - Expertenkonsens (Resultat: sog. GCP-Empfehlungen)
 - Leitlinienadaptation
 - De-novo-Recherche aggregierter Evidenz oder Primärliteratur.

Bei einem Großteil der Statements wurde ein lediglich redaktioneller Überarbeitungsbedarf beschlossen, da sich seit der letzten Überarbeitung keine neuen inhaltlichen Änderungen ergeben haben.

Zu einem weiteren Teil wurde ein Überarbeitungsbedarf mittels Adaptation anhand der Leitliniensynopse konsentiert.

Nur zu wenigen Fragestellungen wurde zusätzlicher Recherchebedarf festgestellt. Dazu wurde festgestellt, dass die orientierende Literaturrecherche und Auswahl (siehe Kap. 4.2) keine ausreichend belastbare Grundlage für die Überarbeitung darstellte. Daher wurde eine zusätzliche Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten in der Cochrane-Library sowie die Beauftragung eines externen Instituts für einen Evidenzbericht auf der Grundlage einer Primärliteraturrecherche beschlossen (siehe Kap. 5.2 und 5.3; auch: Protokoll der 1. Konsensuskonferenz, erhältlich über das Leitlinien-Sekretariat).

Weiterhin wurde für einige Statements eine Überarbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen, für die eine tiefer gehende Literaturrecherche nicht als zielführend erachtet wurde. Diese Statements werden in der Leitlinie entsprechend ausgewiesen (siehe Kap. 5.4 und 5.6). Eine zusammenfassende Darstellung der Grundlagen der Statements und Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie findet sich in Tabelle 25.

4.4. Vorgehensweise bei festgestelltem Aktualisierungsbedarf

Im Rahmen des ersten Konsensusprozesses wurde für jedes Statement/Empfehlung für das ein Aktualisierungsbedarf festgestellt wurde, ein entsprechendes Vorgehen beschlossen:

- **Expertenkonsens**

Statements/Empfehlungen, für die eine Überarbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche ausgewiesen mit der Graduierung „GCP“. Die inhaltliche Beschlussfassung erfolgte im Rahmen des zweiten, formalisierten Konsensusprozesses.

- **Leitlinienadaptation**

Alle Statements/Empfehlungen, die an Quell-Leitlinien adaptiert werden sollten, wurden systematisch mit den entsprechenden Quell-Leitlinien abgeglichen, und vollinhaltlich einschließlich der Graduierung der Evidenz (Level of Evidence, LoE) und der Stärke der Empfehlung (Grade of Recommendation, GoR) in die Neuversion der S3-Leitlinie übernommen (siehe Kap. 5.1).

Bei der Überarbeitung der Texte und Empfehlungen/Statements, für die eine Leitlinienadaptation beschlossen wurde, wurde darauf geachtet, dass keine Änderungen von Zitaten der Quell-Leitlinien erfolgten. War dies doch der Fall, wurde die Empfehlung als Expertenkonsens eingestuft, da weder eine systematische Primärrecherche erfolgt, noch ein komplettes Adaptieren möglich war.

- **De-novo-Recherche auf Grundlage aggregierter Evidenz oder Primärliteratur**

Dazu wurde zum einen Dr. Nicole Skoetz (Köln) beauftragt, eine spezifische Recherche durchzuführen mit dem Ziel, entsprechende systematische Cochrane-Reviews zu identifizieren. Die jeweiligen Schlüsselfragen wurden zur Verfügung gestellt (siehe Kap. 5.2).

Zum anderen wurde für ein Themenfeld, für das weder Quell-Leitlinien noch Cochrane-Reviews genutzt werden konnten, ein Evidenzreport mit systematischer Aufbereitung von Primärliteratur in Auftrag gegeben. Dies war die Frage der Axilla-Dissektion bei positivem Sentinel-Lymphknoten. (siehe Kap. 5.3).

Zusätzlich wurden aus Handrecherchen und persönlicher Korrespondenz die Publikationen der Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group berücksichtigt.

Eine zusammenfassende Darstellung der Grundlagen der Statements und Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie findet sich in Tabelle 25.

Das detaillierte Protokoll der ersten Konsensuskonferenz kann auf Wunsch im Leitliniensekretariat eingesehen werden.

5. Methodik der systematischen Recherche, Auswahl und Bewertung von Quellen (Evidenzbasierung)

5.1. Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung von Leitlinien (Leitlinienadaptation)

Die Beschreibung der Methodik wird in großen Teilen aus dem Report der ÄZQ-Synopse entnommen (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) 2011). Diese Synopse ist als Extra-Dokument bei den Leitlinien-Versionen zu finden.

5.1.1. Recherche

Im Vorfeld einigten sich die Steuergruppe und die methodischen Berater, das Update der S3-Leitlinie im Wesentlichen auf eine Leitlinienadaptation zu stützen. Grundlage hierfür war eine an das ÄZQ in Auftrag gegebene Synopse, die den Arbeitsgruppenmitgliedern in Vorbereitung auf das 1. Konsensustreffen in Berlin zugeleitet wurden. Hierbei beauftragte die Steuergruppe die ÄZQ im Oktober 2010 mit der Erstellung einer Synopse von Empfehlungen aktueller evidenzbasierter Leitlinien. Die Synopse sollte sich an den IQWiG-Bericht Nr. 37 aus 2008 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2008) orientieren (Titel: Systematische Leitlinienrecherche und Bewertung sowie Extraktion neuer relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG 2008, siehe auch unter https://www.iqwig.de/download/V06-05_AB_Leitlinienrecherche_und_bewertung_fuer_das_DMP_Brustkrebs.pdf). Die Synopse aktueller, evidenzbasierter Leitlinien nahm hierbei zu folgenden Fragen Stellung bzw. mit dem Auftraggeber wurde vereinbart, die Empfehlung evidenzbasierter Leitlinien zu den folgenden Themen zusammen zu fassen:

1. PatientInneninformation und -aufklärung
2. Familiär bedingtes Mammakarzinom
3. Diagnostik (einschließlich Staging)
4. Pathomorphologische Untersuchungen einschl. Prognosefaktoren
5. Operative Therapie
6. Strahlentherapie (adjuvant)
7. Systemtherapie (neo-)adjuvant
8. Sonderformen (DCIS, inflammatorisches Mammakarzinom, inoperables Mammakarzinom)
9. Lokalrezidiv
10. Fernmetastasen
11. Psychosoziale Aspekte
12. Supportivtherapie

13. Rehabilitation

14. Nachsorge.

5.1.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Leitliniengruppe wurde ausschließlich nach Leitlinien zum Themengebiet Mammakarzinom gesucht, die seit 2006 veröffentlicht wurden. Die Recherche wurde auf Publikationen in deutscher oder englischer Sprache beschränkt. Leitlinien, die bereits in der S3-Leitlinie 2008 (Kreienberg, R et al. 2008) als Quell-Leitlinien dienten, wurden nicht berücksichtigt. Ein weiteres Einschlusskriterium war, dass bei der Erstellung der Leitlinien bestimmte methodische Standards für die Entwicklung evidenzbasierter Leitlinien angewendet wurden. Entsprechend wurden Leitlinien ausgeschlossen, bei denen a) keine systematische Literaturrecherche erfolgt ist; und/oder b) für die Mehrheit der Empfehlungen nicht die zugrundeliegende Literatur angegeben wird und/oder c) nicht für die Mehrheit der Empfehlungen Evidenz- und/oder Empfehlungseinstufungen („Level of Evidence“ [LoE] und/oder „Grade of Recommendation“ [GoR]) angegeben wurden. Für einen Einschluss mussten alle Kriterien erfüllt sein. In Tabelle 7 sind die Einschlusskriterien und die daraus abgeleiteten Ausschlusskriterien für die Auswahl der Leitlinien im Überblick dargestellt.

Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien der Leitlinien-Recherche.

Einschlusskriterien	
E1: Zielgruppe	PatientInnen mit Mammakarzinom (keine weitere thematische Einschränkung bzgl. Intervention und Erkrankung)
E2: Publikationsdatum	Publikation zwischen 01.01.2006 und 18.11.2010 (Tag der letzten Recherche)
E3: Sprachen	deutsch oder englisch
E4: Publikationstyp	Leitlinie
E5: Methodische Anforderungen	Systematische Literaturrecherche nach Primär- und/oder Sekundärliteratur und Angabe der zugrunde liegenden Literatur für die Mehrheit der Empfehlungen und Verwendung von Evidenzklassifikationen und/oder Empfehlungsgraduierungen
Ausschlusskriterien	
A1	Leitlinie ist nicht spezifisch für die Zielgruppe
A2	Die Leitlinie erfüllt mindestens eine methodische Anforderung gemäß E5 (siehe oben) nicht.
A3	Die Leitlinie ist nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar
A4	Die Leitlinie ist vor 2006 publiziert
A5	Die Leitlinie wurde bereits in der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2008) als Quell-Leitlinie zitiert
A6	Ein Volltext der Leitlinie ist nicht verfügbar
A7	Publikation ist keine Leitlinie

5.1.1.2. Leitlinienrecherche: Datenbanken und Suchstrategien

Es erfolgte eine systematische Recherche in der bibliographischen Datenbank Medline (PubMed) und in den Leitlinien-Datenbanken des National Guideline Clearinghouse (NGC), des Guideline International Network (G-I-N) und des NHS Guidelinesfinder. Des Weiteren wurden die Internetseiten bekannter nationaler und internationaler Leitlinienorganisationen nach Leitlinien zum Thema Mammakarzinom durchsucht.

5.1.2. Selektion

5.1.2.1. Identifizierung relevanter Leitlinien

Die Identifizierung geeigneter Leitlinien erfolgte in zwei Schritten. Im ersten Schritt wurden für alle in den elektronischen Datenbanken identifizierten Zitate anhand der Titel oder, soweit vorhanden, anhand der Abstracts die Einschlusskriterien E1 bis E4 geprüft. Wenn aufgrund des Titels oder Abstracts kein Ausschlussgrund identifiziert werden konnte, wurden die Einschlusskriterien E1 bis E4 anschließend im Volltext geprüft. Bei Leitlinien, die auf den Internetseiten von Leitlinienanbietern oder in Leitlinien-Datenbanken identifiziert wurden, erfolgte eine unmittelbare Überprüfung des Volltextes, wenn dieser vorlag.

In einem zweiten Schritt wurde für alle im Volltext verfügbaren, thematisch relevanten Leitlinien geprüft, ob sie den methodischen Anforderungen (E5) genügten.

5.1.2.2. Extraktion der Empfehlungen

Nach Identifikation der relevanten Leitlinien erfolgte eine strukturierte Synthese von Empfehlungen (Synopsis) zu prospektiv mit der Leitliniensteuergruppe abgestimmten Themen. Für die Synthese der Leitlinienempfehlungen wurden die Empfehlungen im Original und - wenn vorhanden - die jeweiligen Literaturverweise und Angaben zu Evidenzklassifikation (Level of Evidence) und Empfehlungsgraden (Grades of Recommendation) extrahiert. Als Empfehlungen wurden diejenigen Aussagen identifiziert, welche als solche explizit von den Autoren der Leitlinie gekennzeichnet waren (z. B. durch entsprechende Anführungen, Textfelder oder Markierungen). Wenn die Autoren einer Leitlinie die Empfehlungen nicht eindeutig kennzeichneten, wurden diejenigen Aussagen extrahiert, die durch zwei Reviewer aufgrund der sprachlichen Darstellung eindeutig als Empfehlungen eingestuft wurden. Die extrahierten Literaturverweise wurden nicht auf ihre inhaltliche Angemessenheit geprüft. Für die Extraktion der Empfehlungen wurden sowohl die Leitlinien als auch verfügbare Methoden- bzw. Hintergrundberichte zur Erstellung der Leitlinie verwendet.

Die Auswahl der berücksichtigten Themen orientierte sich an der S3-Leitlinie Mammakarzinom 2008 (Kreienberg, R et al. 2008). Die Extraktion von Empfehlungen zu folgenden Themen wurde prospektiv festgelegt.

1. PatientInneninformation und -aufklärung
2. Familiär bedingtes Mammakarzinom
3. Diagnostik (einschließlich Staging)
4. Pathomorphologische Untersuchungen einschl. Prognosefaktoren

5. Operative Therapie
6. Strahlentherapie (adjuvant)
7. Systemtherapie (neo-)adjuvant
8. Sonderformen (DCIS, inflammatorisches Mammakarzinom, inoperables Mammakarzinom)
9. Lokalrezidiv
10. Fernmetastasen
11. Psychosoziale Aspekte
12. Supportivtherapie
13. Rehabilitation
14. Nachsorge

5.1.2.3. Berücksichtigte Leitlinien

Mit der Leitliniensteuergruppe wurde vereinbart, pro Thema die Empfehlungen von maximal drei Leitlinien zu extrahieren. Wenn zu einem Thema mehr als drei relevante Leitlinien identifiziert wurden, sollten die methodisch besten Leitlinien ausgewählt werden. Hierzu sollte eine Bewertung der methodologischen Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung dieser Leitlinien anhand der Kriterien der Domäne 3 des Deutschen Instruments zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) erfolgen, um die drei Leitlinien mit der höchsten methodischen Qualität auszuwählen.

5.1.2.4. Abgleich der synoptierten Empfehlungen mit den Inhalten der S3-Leitlinie

Die Inhalte der zu den jeweiligen Themen synoptierten Empfehlungen, Statements (einschließlich der als „Good Practice Points“ gekennzeichneten Empfehlungen) wurden mit den Inhalten der S3-Leitlinie Mammakarzinom 2008 orientierend abgeglichen. Dabei wurden neben den als Empfehlungen bzw. Statements gekennzeichneten Inhalten der S3-Leitlinie Mammakarzinom 2008 auch die Hintergrundtexte berücksichtigt. Die Empfehlungen oder Statements, deren Inhalte in der S3-Leitlinie Mammakarzinom 2008 fehlten oder die diskrepant im Vergleich mit den Inhalten der S3-Leitlinie Mammakarzinom 2008 waren, wurden den jeweiligen Synopsen vorangestellt. Auf spezifischere Empfehlungen wurde ggf. hingewiesen. Eine Überprüfung der Angemessenheit der für die Empfehlungen angegebenen Evidenzklassifikation erfolgte nicht.

5.1.3. Ergebnisse der Leitlinienrecherche

5.1.3.1. Recherche in bibliographischen Datenbanken

Die Recherche in Medline (PubMed) erfolgte am 21. Juli 2010 und wurde am 18. November 2010 wiederholt (Aktualisierungsrecherche). Die Suche ergab insgesamt 878 Treffer. Nach Sichtung von Titel und Abstract wurde für 45 Zitate der Volltext bestellt. Für eine Publikation konnte der Volltext nicht beschafft werden (Yaziji, H et al. 2008). 15 Publikationen wurden nach der Sichtung des Volltextes ausgeschlossen.

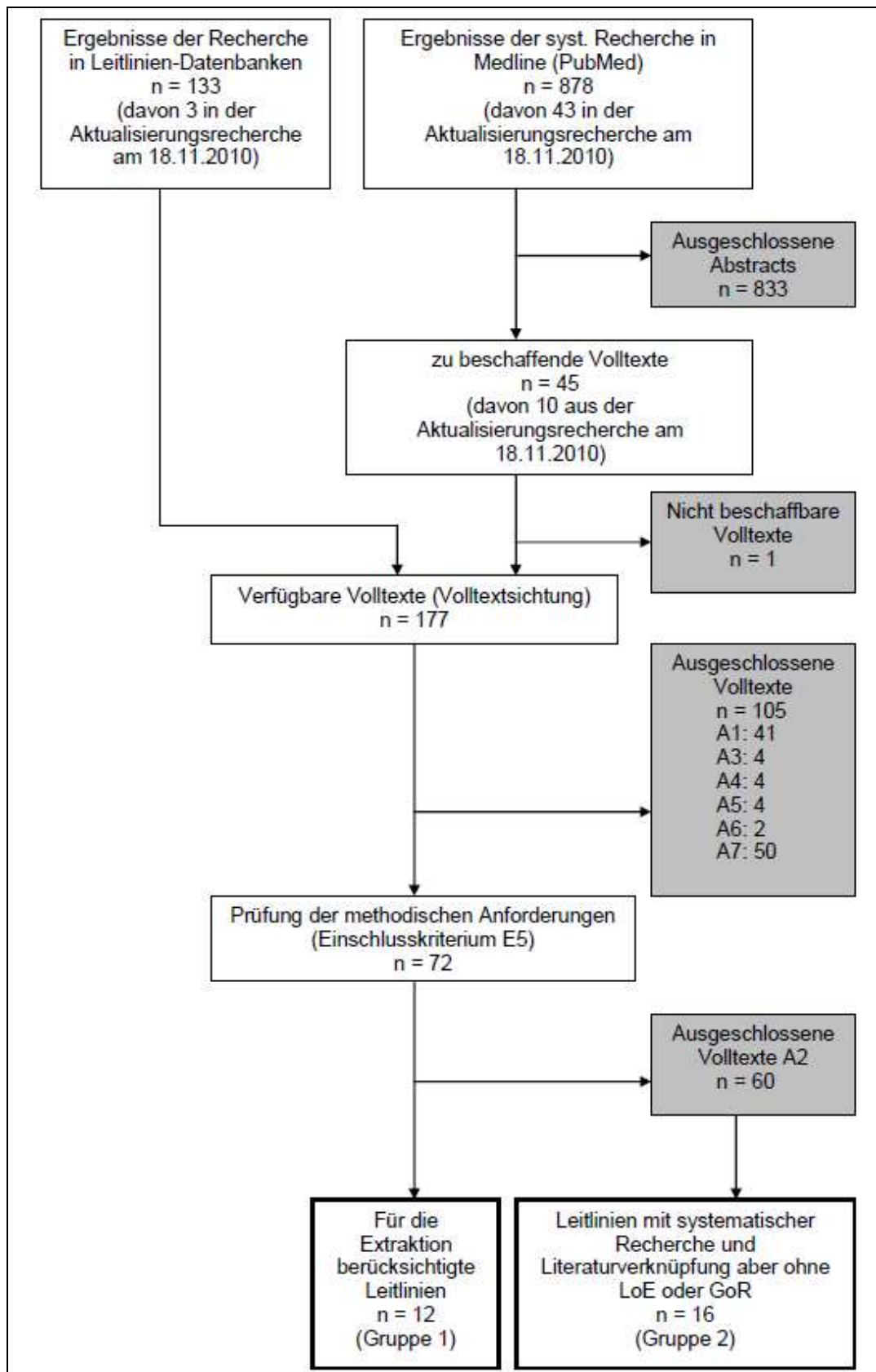


Abbildung 2: Übersicht der Leitlinienrecherche und des Auswahlprozesses.

Erläuterung zu den Ausschlussgründen:

A1 = Leitlinie ist nicht spezifisch für die Zielgruppe.

A3 = Die Leitlinie ist nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar.

A4 = Die Leitlinie ist vor 2006 publiziert.

A5 = Die Leitlinie wurde bereits in der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms (2008) als Quell-Leitlinie zitiert.

A6 = A7 = Publikation ist keine Leitlinie

5.1.3.2. **Recherche der Leitlinien-Datenbanken und bei Leitlinien-Anbietern**

Die Recherche in Leitlinien-Datenbanken und bei Leitlinien-Anbietern erfolgte am 21. Juli 2010 und wurde am 18. November 2010 wiederholt (Aktualisierungsrecherche). Die Suche ergab insgesamt 133 potentielle Leitlinien, deren Relevanz durch Sichtung des Volltextes auf den Internetseiten der Anbieter geprüft wurde. Nach Sichtung der Leitlinien wurden 90 Leitlinien ausgeschlossen, so dass aus der Recherche in Leitlinien-Datenbanken und bei Leitlinien-Anbietern insgesamt 43 Leitlinien eingeschlossen wurden.

5.1.3.3. **Überprüfung der methodischen Mindestanforderungen**

Die Recherche in Medline (PubMed) und in den Leitliniendatenbanken ergab insgesamt 72 thematisch relevante Leitlinien für die Leitliniensynopse. Nach Überprüfung der methodischen Mindestanforderungen (systematische Recherche, Literaturverknüpfung, Evidenz- oder Empfehlungseinstufung) wurden insgesamt 61 Leitlinien ausgeschlossen. Somit konnten elf Leitlinien, die alle Einschlusskriterien erfüllten, für die weitere Extraktion der Empfehlungen berücksichtigt werden (Gruppe 1). Da für einige Themenbereiche weniger als drei Leitlinien identifiziert wurden, wurden für diese Themen Leitlinien aus der Gruppe der 61 zunächst ausgeschlossenen Leitlinien berücksichtigt. Diese Leitlinien (Gruppe 2) zeichnen sich dadurch aus, dass die Autoren zwar eine systematische Recherche durchgeführt haben und die Literatur, die den Empfehlungen zugrunde liegt, angegeben ist, jedoch keine explizite Einstufung der Evidenz (Level of Evidence) oder der Empfehlungen (Grade of Recommendation) durch definierte Klassifikationssysteme vorgenommen wurde. Die Leitlinien dieser Kategorie wurden zusätzlich berücksichtigt, weil Aussagen zur internen Validität oder Qualität der Evidenz auch ohne Verwendung bestimmter Klassifikationssysteme (Level of Evidence) getroffen werden können, z. B. durch eine Beschreibung der Evidenzgüte im Fließtext (siehe auch Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2008).

In Tabelle 9 sind die eingeschlossenen Leitlinien der Gruppe 1 und der Gruppe 2 aufgeführt. Tabelle 8 enthält diejenigen Leitlinien, die aufgrund methodischer Kriterien (keine systematische Recherche, keine Angabe von Literatur zu den Empfehlungen) ausgeschlossen wurden.

Tabelle 8: Ausgeschlossene Leitlinien aufgrund methodischer Kriterien.

Referenz	Einschlusskriterium 5a) Bei der Generierung und Formulierung der Leitlinie kam eine methodische Systematik zur Anwendung (systematische Recherche nach Primär- bzw. Sekundärliteratur)	Einschlusskriterium 5b) Die Kernempfehlungen der Leitlinie sind in ihrer Mehrheit mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär-/Sekundärliteratur hinterlegt
Climent F, Soler MT, Catala I, Castella E, Corominas JM, Walsh PM. Breast Cancer OncoGuia: surgical pathology report guidelines. Clin Transl Oncol 2010;12(2):138-41.	Nein	Nein
Manchon P, Borrás JM, Ferro T, Espinas JA. Breast Cancer OncoGuia. Clin Transl Oncol 2010;12(2):113-38.	Nein	Ja
Kaufmann M, Morrow M, von MG, Harris JR. Iocoregional treatment of primary breast cancer: consensus recommendations from an International Expert Panel. Cancer 2010;116(5):1184-91.	Nein	Nein
Beslija S, Bonneterre J, Burstein HJ, Cocquyt V, Gnant M, Heinemann V, Jassem J, Kostler WJ, Krainer M, Menard S, Petit T, Petruzelka L, Possinger K, Schmid P, Stadtmayer E, Stockler M, Van BS, Vogel C, Wilcken N, Wiltschke C, Zielinski CC, Zwierzina H. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. Ann Oncol 2009; 20(11):1771-85.	Ja	Nein
Albanell J, Andreu X, Calasanz MJ, Concha A, Corominas JM, Garcia-Caballero T, Lopez JA, Lopez-Rios F, Cajal S, Vera-Sempere FJ, Colomer R, Martin M, Alba E, Gonzalez-Martin A, Llombart A, Lluch A, Palacios J. Guidelines for HER2 testing in breast cancer: a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). Clin Transl Oncol 2009;11(6):363-75.	Nein	Nein
Surgical guidelines for the management of breast cancer. Eur J Surg Oncol 2009;35 Suppl1:1-22.	Nein	Nein
Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, Plummer CJ, Wardley AM, Verrill MW. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. Br J Cancer 2009;100(5):684-92.	Nein	Nein
Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brunner N, Chan DW, Babaian R, Bast RC, Jr., Dowell B, Esteva FJ, Haglund C, Harbeck N, Hayes DF, Holten-Andersen M, Klee GG, Lamerz R, Looijenga LH, Molina R, Nielsen HJ, Rittenhouse H, Semjonow A, Shih I, Sibley P, Soletormos G, Stephan C, Sokoll L, Hoffman BR, Diamandis EP. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin Chem 2008;54(12):e11-e79.	Nein	Ja

Referenz	Einschlusskriterium 5a) Bei der Generierung und Formulierung der Leitlinie kam eine methodische Systematik zur Anwendung (systematische Recherche nach Primär- bzw. Sekundärliteratur)	Einschlusskriterium 5b) Die Kernempfehlungen der Leitlinie sind in ihrer Mehrheit mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär-/Sekundärliteratur hinterlegt
Mann RM, Kuhl CK, Kinkel K, Boetes C. Breast MRI: guidelines from the European Society of Breast Imaging. Eur Radiol 2008;18(7):1307-18.	Nein	Nein
Seifart U, Albert US, Heim ME, Hubner J, Jungkuntz W, Prokein R, Rick O, Hoffmann M, Engenhardt-Cabillic R, Kopp I, Wagner U, Kalder M. [Lymphedema in patients with breast cancer--a consensus regarding diagnostics and therapy in patients with postoperative lymphedema after primary breast cancer]. Rehabilitation (Stuttg) 2007;46(6):340-8.	Nein	Nein
Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastos G, Bernard-Marty C, Hurria A, Extermann M, Girre V, Brain E, Audisio RA, Bartelink H, Barton M, Giordano SH, Muss H, Aapro M. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol 2007;8(12):1101-15.	Ja	Nein
Kaufmann M, von MG, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, Colleoni M, Denkert C, Eiermann W, Jackesz R, Makris A, Miller W, Pierga JY, Semiglazov V, Schneeweiss A, Souchon R, Stearns V, Untch M, Loibl S. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. Ann Oncol 2007;18(12):1927-34.	Nein	Nein
Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, Waddington W, Maublant J, Prats E, Palmedo H, Schillaci O, Maffioli L, Lassmann M, Chiesa C, Bombardieri E, Chiti A. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34(12):2154-9.	Nein	Nein
Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Reginster JY, Rozenberg S, Kaufman JM. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer -- a consensus paper of the Belgian Bone Club. Osteoporos Int 2007;18(11):1439-50.	Ja	Nein
Baildam A, Bishop H, Boland G, Dalglish M, Davies L, Fatah F, Gooch H, Harcourt D, Martin L, Rainsbury D, Rayter Z, Sheppard C, Smith J, Weiler-Mithoff E, Winstanley J, Church J. Oncoplastic breast surgery--a guide to good practice. Eur J Surg Oncol 2007;33 Suppl 1:S1-23.	Nein	Nein
Wallis M, Tardivon A, Helbich T, Schreer I. Guidelines from the European Society of Breast Imaging for diagnostic interventional breast procedures. Eur Radiol 2007;17(2):581-8.	Nein	Nein
Becker E, Horn S, Irle H, Knorr I, Mai H, Pottins I, Rohwetter M, Schuhknecht P, Timmer K. [Guidelines for the	Nein	Nein

Referenz	Einschlusskriterium 5a) Bei der Generierung und Formulierung der Leitlinie kam eine methodische Systematik zur Anwendung (systematische Recherche nach Primär- bzw. Sekundärliteratur)	Einschlusskriterium 5b) Die Kernempfehlungen der Leitlinie sind in ihrer Mehrheit mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär-/Sekundärliteratur hinterlegt
sociomedical assessment of performance in patients suffering from breast cancer]. Gesundheitswesen 2006;68(7):403-20.		
Loibl S, von MG, Gwyn K, Ellis P, Blohmer JU, Schlegelberger B, Keller M, Harder S, Theriault RL, Crivellari D, Klingebiel T, Louwen F, Kaufmann M. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. Cancer 2006;106(2):237-46.	Nein	Ja
Buscombe J, Paganelli G, Burak ZE, Waddington W, Maublant J, Prats E, Palmedo H, Schillaci O, Maffioli L, Lassmann M, Chiesa C, Bombardieri E, Chiti A. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34(12):2154-9.	Nein	Nein
Kaufmann M, von MG, Bear HD, Buzdar A, McGale P, Bonnefoi H, Colleoni M, Denkert C, Eiermann W, Jackesz R, Makris A, Miller W, Pierga JY, Semiglazov V, Schneeweiss A, Souchon R, Stearns V, Untch M, Loibl S. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: new perspectives 2006. Ann Oncol 2007;18(12):1927-34.	Nein	Nein
Amant F, Deckers S, Van CK, Loibl S, Halaska M, Brepoels L, Beijnen J, Cardoso F, Gentilini O, Lagae L, Mir O, Neven P, Ottevanger N, Pans S, Peccatori F, Rouzier R, Senn HJ, Struikmans H, Christiaens MR, Cameron D, Du BA. Breast cancer in pregnancy: Recommendations of an international consensus meeting. Eur J Cancer 2010.	Ja	Nein
del Barco BS, Ciruelos GE, Tusquets Trias dB, I, Munoz MM, Sanchez RP, Rodriguez LA, Isla CD. SEOM clinical guidelines for the treatment of early breast cancer. Clin Transl Oncol 2010;12(11):711-8	Nein	Nein
Alvarez L, I, de la Haba RJ, Ruiz SA, Bellet EM, Calvo ML, Garcia EL, Rodriguez LA, Isla CD. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic breast cancer. Clin Transl Oncol 2010;12(11):719-23.	Nein	Nein
American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria® Clinical Condition: Palpable Breast Masses.	Ja	Nein
American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria: Bone Metastases 2009.	Nein	Nein
American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria® Clinical Condition: Stage I Breast Carcinoma 2009.	Nein	Nein
ACR-ACS-CAP-SSO Practice Guideline for the Management	Nein	Nein

Referenz	Einschlusskriterium 5a) Bei der Generierung und Formulierung der Leitlinie kam eine methodische Systematik zur Anwendung (systematische Recherche nach Primär- bzw. Sekundärliteratur)	Einschlusskriterium 5b) Die Kernempfehlungen der Leitlinie sind in ihrer Mehrheit mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär-/Sekundärliteratur hinterlegt
of Ductal Carcinoma in-situ of the breast (DCIS) 2006.		
BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines 2010.	Nein	Nein
Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines 2010.	Nein	Nein
Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2010.	Nein	Nein
Cancer, fertility and pregnancy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2010.	Nein	Nein
Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference 2010.	Ja	Nein
Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2010.	Nein	Nein
The role of complementary and alternative medicine in the management of early breast cancer: Recommendations of the European Society of Mastology (EUSOMA) 2006.	Nein	Nein
Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group 2010.	Nein	Nein
Diagnosis of Breast Disease, ICSI 2010.	Nein	Nein
BNMS Procedure Guidelines for Radionuclide Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Localisation in Breast Carcinoma 2009.	Nein	Nein
Recommendations for Aromatase inhibitors as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer 2006.	Nein	Ja
Recommendations for use of Trastuzumab (Herceptin®) for the treatment of HER2-positive breast cancer 2007.	Nein	Ja
NCCN Breast Cancer 2010.	Nein	Nein
NCCN: Breast Cancer Screening and Diagnosis 2010.	Nein	Nein
NZ: Suspected Cancer in Primary Care: Guidelines for investigation, referral and reducing ethnic disparities 2009.	Nein	Ja

Referenz	Einschlusskriterium 5a) Bei der Generierung und Formulierung der Leitlinie kam eine methodische Systematik zur Anwendung (systematische Recherche nach Primär- bzw. Sekundärliteratur)	Einschlusskriterium 5b) Die Kernempfehlungen der Leitlinie sind in ihrer Mehrheit mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär-/Sekundärliteratur hinterlegt
The pathology reporting of breast cancer A guide for pathologists, surgeons, radiologists and oncologists National Breast and Ovarian Cancer Centre and Australian Cancer Network 3rd edition 2008.	Nein	Nein
Supportive Therapie bei Tumorerkrankungen 2008	Nein	Nein

Tabelle 9: Eingeschlossene Leitlinien (Gruppe 1 und Gruppe 2).

Gruppe 1
Belkacemi Y, Fourquet A, Cutuli B, Bourcier C, Hery M, Ganem G, Marsiglia H, Namer M, Gligorov J, Azria D. Radiotherapy for invasive breast cancer: Guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. Crit Rev Oncol Hematol 2010.
Feyer P, Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Haase W, Harms W, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R. DEGRO Practical Guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer patients: brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis. Strahlenther Onkol 2010;186(2):63-9.
Souchon R, Wenz F, Sedlmayer F, Budach W, Dunst J, Feyer P, Haase W, Harms W, Sautter-Bihl ML, Sauer R. DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression (MSCC). Strahlenther Onkol 2009;185(7):417-24.
Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? Genet Med 2009;11(1):66-73.
NBOCC: Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer 2010.
NBOCC: Recommendations for use of Endocrine therapy for the treatment of hormone receptor-positive advanced breast cancer 2008.
NBOCC: Recommendations for Follow-up of women with early breast cancer 2010.
NBOCC: Recommendations for use of Taxane-containing chemotherapy regimens for the treatment of early (operable) breast cancer 2008.
NICE: Advanced breast cancer: diagnosis and treatment 2009.
NICE: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment 2009.
NZGG: Management of Early Breast Cancer 2009.
DRV-Bund: Reha-Therapiestandards Brustkrebs 2009.
Gruppe 2
Sautter-Bihl ML, Souchon R, Budach W, Sedlmayer F, Feyer P, Harms W, Haase W, Dunst J, Wenz F, Sauer R. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. Strahlenther Onkol 2008;184(7):347-53.
Sautter-Bihl ML, Budach W, Dunst J, Feyer P, Haase W, Harms W, Sedlmayer F, Souchon R, Wenz F, Sauer R. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breastconserving therapy. Strahlenther Onkol 2007;183(12):661-6.
Smith BD, Arthur DW, Buchholz TA, Haffty BG, Hahn CA, Hardenbergh PH, Julian TB, Marks LB, Todor DA, Vicini FA, Whelan TJ, White J, Wo JY, Harris JR. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(4):987-1001.
Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Malin J, Mamounas EP, Rowden D, Solky AJ, Sowers MR, Stearns V, Winer EP, Somerfield MR, Griggs JJ. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(23):3784-96.
American Society of Clinical Oncology Clinical Practice guideline Update on the Use of Pharmacologic Interventions Including Tamoxifen, Raloxifene, and Aromatase Inhibition for Breast Cancer Risk Reduction 2009
American Society of Clinical Oncology 2007 Update of recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer.
American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for

Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer.
CCO: The Role of Aromatase Inhibitors in Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-positive Breast Cancer: Guideline Recommendations 2008.
CCO: Fulvestrant for Systemic Therapy of Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: Guideline Recommendations 2008.
CCO: The Role of Gemcitabine in the Management of Metastatic Breast Cancer: A Clinical Practice Guideline 2007.
CCO: Adjuvant Ovarian Ablation in the Treatment of Premenopausal Women with Early Stage Invasive Breast Cancer 2010.
CCO: Adjuvant Taxane Therapy for Women with Early-stage, Invasive Breast Cancer: A Clinical Practice Guideline 2006.
CCO: The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/neu-overexpressing Breast Cancer: A Clinical Practice Guideline 2006.
NICE: Brachytherapy as the sole method of NICE: adjuvant radiotherapy for breast cancer after local excision 2008.
NICE Endoscopic mastectomy and endoscopic wide local excision for breast cancer 2009.
NICE: Image-guided radiofrequency excision biopsy of breast lesions 2009.

5.1.3.4. Extraktion der Empfehlungen

Für die Extraktion der Empfehlungen wurden zunächst für alle Leitlinien der Gruppen 1 und 2 festgestellt, zu welchen der prospektiv festgelegten Themen Empfehlungen vorlagen. Den einzelnen Themen wurden Leitlinien mit Empfehlungen zu diesen Themen zugeordnet. Wenn zu einem Thema weniger als drei Leitlinien der Gruppe 1 identifiziert werden konnten, wurden zusätzlich Empfehlungen aus Leitlinien der Gruppe 2 extrahiert. Dies war für die Themen Diagnostik/Staging, pathomorphologische Untersuchungen und Prognosefaktoren, operative Therapie, adjuvante endokrine Systemtherapie und adjuvante Antikörpertherapie der Fall.

Für das Thema adjuvante endokrine Systemtherapie konnten mehrere Leitlinien der Gruppe 2 identifiziert werden. Diese wurden alle extrahiert, da die entsprechenden Leitlinien unterschiedliche Interventionen adressierten.

Tabelle 10: Übersicht der adressierten Themen in den eingeschlossenen Leitlinien (G1 = Gruppe 1, G2 = Gruppe 2) (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) 2011).

Leitlinie	Patienteninformation/Aufklärung	Familiär bedingtes Mammakarzinom	Diagnostik/diagn. Sicherung/Staging	Pathomorphologische Untersuchungen&Prognosefaktoren	Operative Therapie	Strahlentherapie	Systemtherapie/Chemotherapie	Systemtherapie/endokrine Therapie	Systemtherapie/Antikörpertherapie	Neoadjuvante Systemtherapie	Sonderformen (DCIS, inflamm. MaCa, inoperables MaCa)	Lokalrezidiv	Fernmetastasen/Systemtherapie	Fernmetastasen/spezifische Diagnostik und Therapie	Psychosoziale Aspekte	Supportivtherapie	Rehabilitation	Nachsorge
Visvanathan, K.; American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Pharmacologic Interventions Including Tamoxifen, Raloxifene, and Aromatase Inhibition for Breast Cancer Risk Reduction 2009							G2			G2								
Harris, L.; American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer			G2				G2											G2
Hammond, M.E.; American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer				G2														
Belkacemi et al.. Radiotherapy for invasive breast cancer: Guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. Crit Rev Oncol Hematol 2011						G1												

Burstein HJ et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(23):3784-96								G2											
Eisen, A.; CCO: The Role of Aromatase Inhibitors in Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-positive Breast Cancer: Guideline Recommendations 2008								G2											
Flemming, J.; CCO: Fulvestrant for Systemic Therapy of Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer in Postmenopausal Women: Guideline Recommendations 2009								G2				G2							
CCO: The Role of Gemcitabine in the Management of Metastatic Breast Cancer: A Clinical Practice Guideline 2007												G2							
Eisen, A.; CCO: Adjuvant Ovarian Ablation in the Treatment of Premenopausal Women with Early Stage Invasive Breast Cancer 2010								G2											
Trudeau, M.; CCO: Adjuvant Taxane Therapy for Women with Early-stage, Invasive Breast Cancer: A Clinical Practice Guideline 2006							G2												
Trudeau, M.; CCO: The Role of Trastuzumab in Adjuvant and Neoadjuvant Therapy in Women with HER2/neu-overexpressing Breast Cancer: A Clinical Practice Guideline 2006									G2										
DRV-Bund: Reha-Therapiestandards Brustkrebs 2009																		G1	
Feyer P et al. DEGRO Practical Guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer patients: brain metastases and leptomeningeal carcinomatosis. Strahlenther Onkol 2010;186(2):63-9													G1						
NBOCC: Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer 2010												G1							

NBOCC: Recommendations for use of Endocrine therapy for the treatment of hormone receptor-positive advanced breast cancer 2008																G1			
NBOCC: Recommendations for Follow-up of women with early breast cancer 2010																			G1
NBOCC: Recommendations for use of Taxane-containing chemotherapy regimens for the treatment of early (operable) breast cancer 2008							G1			G1									
NICE: Brachytherapy as the sole method of adjuvant radiotherapy for breast cancer after local excision 2008						G2													
NICE: Advanced breast cancer: diagnosis and treatment 2009	G1		G1	G1										G1	G1	G1	G1		
NICE: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment 2009	G1		G1	G1	G1	G1	G1	G1	G1	G1	G1				G1				G1
NICE Endoscopic mastectomy and endoscopic wide local excision for breast cancer 2009						G2													
NICE: Image-guided radiofrequency excision biopsy of breast lesions 2009						G2													
NZGG: Management of Early Breast Cancer 2009	G1	G1	G1	G1	G1	G1	G1	G1	G1	G1	G1					G1			G1
EGAPP Working Group: Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? Genet Med 2009;11(1):66-73.						G2													
Sautter-Bihl ML et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer II. Postmastectomy radiotherapy, irradiation of regional lymphatics, and treatment of locally advanced disease. Strahlenther Onkol 2008;184(7):347-53.							G2												
Sautter-Bihl ML et al. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breast-conserving							G2												

therapy. Strahlenther Onkol 2007;183(12):661-6.																		
Smith et al. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74(4):987-1001.						G2												
Souchon et al. . DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression (MSCC). Strahlenther Onkol 2009;185(7):417-24														G1				

5.2. Identifizierung aggregierter Evidenzquellen aus der Cochrane-Datenbank

5.2.1. Recherche

Im Anschluss an die 1. Konsensuskonferenz wurde Dr. Nicole Skoetz (Köln) über die Steuergruppe beauftragt, Evidenztabellen anzufertigen, um den Primärrecherchebedarf, der aus der 1. Konsensuskonferenz konsentiert wurde, zu reduzieren und bisherige aber auch aktualisierte Statements entsprechend abzugleichen, zu prüfen und mit diesen aggregierten Evidenzquellen zu belegen. Diese Recherche wurde durchgeführt, um definierte Schlüsselfragen der 1. Konsensuskonferenz zu beantworten (siehe 5.3.3).

Hierbei erfolgte am 13.5.2011 in der Cochrane Library mit den Begriffen „breast cancer“ OR „breast neoplas*“ OR „dcis“ eine systematische Recherche.

Zusätzlich wurden in der Cochrane-Library alle Reviews gesichtet, die von der Reviewgruppe „Cochrane Breast Cancer Group“ publiziert wurden.

5.2.2. Selektion

Im Ergebnis wurden insgesamt 63 Cochrane Reviews identifiziert, 43 wurden ausgeschlossen (siehe Tabelle 11), 20 Eingeschlossene (siehe Tabelle 12) wurden in Evidenztabellen dargestellt.

Tabelle 11: Ausgeschlossene Cochrane Reviews.

nicht primär Mammakarzinom untersucht
Martinelli Boneschi F, Rovaris M, Capra R, Comi G. Mitoxantrone for multiple sclerosis. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
Edwards Adrian GK, Evans R, Dundon J, Haigh S, Hood K, Elwyn Glyn J. Personalised risk communication for informed decision making about taking screening tests. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
Lee Sue J, Thomas J. Antenatal breast examination for promoting breastfeeding. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
Boehm K, Borrelli F, Ernst E, et al. Green tea (<i>Camellia sinensis</i>) for the prevention of cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
Cody June D, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener Cathryn MA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling Jane A, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> .

Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
Ma C, Kuang A, Xie J. Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma with thyroglobulin positive and radioactive iodine negative metastases. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
Williams C, Simera I, Bryant A. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Vinceti M, Zeegers Maurice PA, Horneber M. Selenium for preventing cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011.
Suchzeitraum vor 2005
Rojas Maria Paulina MP, Telaro E, Moschetti I, et al. Follow-up strategies for women treated for early breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2000.
Bonfill Cosp X, Marzo Castillejo M, Pladevall Vila M, Marti J, Emparanza José I. Strategies for increasing the participation of women in community breast cancer screening. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001.
Sze Wai M, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002.
Badger Caroline MA, Preston Nancy J, Seers K, Mortimer Peter S. Benzo-pyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
Carrick S, Gherzi D, Wilcken N, Simes J. Platinum containing regimens for metastatic breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
Gherzi D, Wilcken N, Simes J, Donoghue E. Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
Clarke Mike J. Tamoxifen for early breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
Clarke Mike J. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
Clarke Mike J. Radiotherapy for early breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
Supportivmaßnahmen
Preston Nancy J, Seers K, Mortimer Peter S. Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
Bunn F, Cunningham Melanie E, Handscomb K. Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
Markes M, Brockow T, Resch K-L. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. In:

<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
Adderley Una J, Smith R. Topical agents and dressings for fungating wounds. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
Zhang M, Liu X, Li J, He L, Tripathy D. Chinese medicinal herbs to treat the side-effects of chemotherapy in breast cancer patients. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
Clarke Mike J. Ovarian ablation for early breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
Cramp F, Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
Cruickshank S, Kennedy C, Lockhart K, Dosser I, Dallas L. Specialist breast care nurses for supportive care of women with breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
Horneber M, Bueschel G, Huber R, Linde K, Rostock M. Mistletoe therapy in oncology. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
Robb Karen A, Bennett Michael I, Johnson Mark I, Simpson Karen J, Oxberry Stephen G. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
van Dalen Elvira C, Caron Huib N, Dickinson Heather O, Kremer Leontien CM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
Badger Caroline MA, Preston Nancy J, Seers K, Mortimer Peter S. Antibiotics / anti-inflammatories for reducing acute inflammatory episodes in lymphoedema of the limbs. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al. Erythropoietin or Darbepoetin for patients with cancer - meta-analysis based on individual patient data. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
Chin J, Konje Justin C, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
Kassab S, Cummings M, Berkovitz S, van Haselen R, Fisher P. Homeopathic medicines for adverse effects of cancer treatments. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
McNeely Margaret L, Campbell K, Ospina M, et al. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
Peuckmann-Post V, Elsner F, Krumm N, Trottenberg P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
diagnostische Fragestellungen
Kösters Jan P, Gøtzsche Peter C. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.

Lockhart K, Dosser I, Cruickshank S, Kennedy C. Methods of communicating a primary diagnosis of breast cancer to patients. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
Sivell S, Iredale R, Gray J, Coles B. Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
Miller D, Livingstone V, Herbison GP. Interventions for relieving the pain and discomfort of screening mammography. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.
Gøtzsche Peter C, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011.

Tabelle 12: Eingeschlossene Cochrane Reviews.

eingeschlossene Cochrane Reviews
Pavlakis N, Schmidt Robert L, Stockler Martin R. Bisphosphonates for breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
Rauschecker Helmut HF, Clarke Mike J, Gatzemeier W, Recht A. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001.
Wilcken N, Hornbuckle J, Gherzi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
Lord S, Gherzi D, Gattellari M, et al. Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
Farquhar C, Marjoribanks J, Basser R, Hetrick Sarah E, Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
Farquhar C, Marjoribanks J, Basser R, Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Gherzi D, Nowak Anna K. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
van der Hage Jos H, van de Velde Cornelis CJH, Mieog Sven JSD. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
Carrick S, Parker S, Thornton Charlene E, Gherzi D, Simes J, Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. In: <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.

Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.

Butters Daria J, Ghersi D, Wilcken N, Kirk Steven J, Mallon Peter T. Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.

Williams C, Bryant A. Short versus long duration infusions of paclitaxel for any advanced adenocarcinoma. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011.

Hind D, Wyld L, Beverley C, Reed Malcolm W. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.

Lostumbo L, Carbine Nora E, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.

Samuel M, Wai Khin L, Brennan Victoria K, Yong Wei S. Timing of breast surgery in premenopausal breast cancer patients. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011.

Edwards Adrian GK, Hulbert-Williams N, Neal Richard D. Psychological interventions for women with metastatic breast cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008.

Hickey Brigid E, Francis Daniel P, Lehman M. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.

Goodwin A, Parker S, Ghersi D, Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.

James Melissa L, Lehman M, Hider Phil N, Jeffery M, Hickey Brigid E, Francis Daniel P. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010.

5.2.3. Bewertung

Insgesamt wurden die Reviews zu den folgenden offenen Schlüsselfragen der 1. Konsensuskonferenz zugeordnet:

Einteilung der identifizierten Cochrane Reviews

1. DCIS
Nutzenabwägung von Tamoxifen beim DCIS
(Kein Cochrane Review zu dieser Fragestellung vorhanden)
2. Indikationen zur Mastektomie
(3 potentiell relevante Reviews (Cochrane: Hind, D et al. 2006; Cochrane: Lostumbo, L et al. 2010; Cochrane: Samuel, M et al. 2011))
3. Nutzen der Axilladissektion bei positivem Sentinelnode
(Kein Cochrane Review zu dieser Fragestellung vorhanden)
4. Nutzen der Bestimmung von Ki-67 und uPA/PAI1 für Therapientscheidung!
(Kein Cochrane Review zu dieser Fragestellung vorhanden)
5. Bestrahlung (3 relevante Reviews (Cochrane: Goodwin, A et al. 2009; Cochrane: Hickey, BE et al. 2006; Cochrane: James, ML et al. 2010))
 - a) Nutzen der alleinigen IORT ohne darauf folgende Bestrahlung
 - b) Nutzen der Teilbrustbestrahlung als alleinige intra- oder postoperative Bestrahlungsbehandlung unter Verzicht auf eine Homogenbestrahlung
 - c) Nutzen der Radiotherapie nach Mastektomie in Abhängigkeit des Nodalstatus
 - d) Nutzen der Radiotherapie des regionalen Lymphabflusses (Cochrane: Goodwin, A et al. 2009; Cochrane: Hickey, BE et al. 2006; Cochrane: James, ML et al. 2010)
6. Chemotherapie (13 relevante Reviews)
 - a) Nutzen der Dosissteigerung für erhöhte Effektivität (Cochrane: Farquhar, C et al. 2005b; Cochrane: Farquhar, C et al. 2005a)
 - b) Nutzen einer adjuvanten Kombinationstherapie mit Taxanen bei positivem Nodalstatus
 - c) Optimale Dauer der neoadjuvanten (und adjuvanten) Therapie mit Anthrazyklinen und Taxanen
 - d) Nutzen einer Therapie mit Bisphosphonaten in der adjuvanten Situation (Cochrane: Pavlakis, N et al. 2005)
 - e) Nutzen verschiedener Kombinationstherapien in der Adjuvanz (Cochrane: Ferguson, T et al. 2007; Cochrane: Goel, S et al. 2009)

weitere potentiell relevante Reviews (Cochrane: Butters, DJ et al 2010; Cochrane: Carrick, S et al. 2009; Cochrane: Gibson, L et al. 2009; Cochrane: Lord, S et al. 2004; Cochrane: Rauschecker, H et al. 2001; Cochrane: van der Hage, JA et al. 2007; Cochrane: Wilcken, N et al. 2003; Cochrane: Williams, C et al. 2011)
7. Psychoonkologie (Cochrane: Edwards, AG et al. 2008)

5.2.4. **Synthese**

Die inhaltlich relevanten Cochrane Reviews wurden in Form von Evidenztabelle(n) (siehe Tabelle 13) dargestellt, deren Inhalte im späteren Verlauf durch die Arbeitsgruppen und die Steuergruppe eingearbeitet und bestehende Statements mit den Aussagen aus den identifizierten Cochrane Reviews abgeglichen. Dabei zeigten sich keine inhaltlichen Diskrepanzen, die Cochrane Reviews konnten herangezogen werden, um die Belastbarkeit der Statements zu erhöhen.

Tabelle 13: Evidenztabelle der identifizierten Cochrane-Reviews: Indikationen zur Mastektomie.

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
Hind D, Wyld L, et al. (2006) <i>Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus)</i> . Cochrane Database of Systematic Reviews.	Systematischer Review/ Meta-Analyse von RCTs Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (11.2007)	7 Studien, von denen 6 als Volltext publiziert wurden, eine als Abstract mit unbrauchbaren Daten 1571 Frauen	Frauen \geq 70 Jahre mit operablem Mammakarzinom (TNM Klassifikation T1-3 und T4b wenn Haut nur gering betroffen ist)	a) Primär endokrine Therapie versus Operation (Mastektomie oder lokale Exzision mit/ohne Strahlentherapie) mit adjuvanter endokriner Therapie b) Primär endokrine Therapie versus Operation (Mastektomie oder lokale Exzision mit/ohne Strahlentherapie) ohne adjuvanter endokriner Therapie In allen eingeschlossenen Studien wurde Tamoxifen als endokrine Therapie angewendet	<u>Gesamtüberleben:</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied; HR = 0,98 (95% CI 0,74 bis 1,30) für Vergleich a) HR = 0,86 (95% CI 0,73 bis 1,00) für Vergleich b) <u>Progressionsfreies Überleben (PFS):</u> Statistisch signifikanter Vorteil für OP HR= 0,55 (95% CI 0,39 bis 0,77) für Vergleich a) (1 Studie) HR = 0,65 (95% CI 0,53 bis 0,81) für Vergleich b) (1 Studie) <u>In Beziehung zu Tamoxifen stehende Nebenwirkungen:</u> Deskriptiv Hitzewallungen, Hautausschlag, Scheidenausfluss, Verdauungsstörungen, Brustschmerzen, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Juckreiz, Haarausfall, Zystitis, Thrombophlebitis, Übelkeit. <u>In Beziehung zur OP stehende Nebenwirkungen:</u> Deskriptiv Parästhesien des ipsilateralen	

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					Arms und der lateralen Thoraxwand	
<p>Lostumbo L, Carbine NE et al. (2010) <i>Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer</i>. Cochrane Database of Systematic Reviews.</p>	<p>Systematischer Review über Beobachtungsstudien; ohne Meta-Analyse</p> <p>CENTRAL (2002) MEDLINE (1966 bis 2006) Cancerlit (1966 bis 2006) EMBASE (1974 bis 2006) WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) (2006)</p> <p>Nur englische Studien sind eingeschlossen.</p>	<p>Keine RCTS</p> <p>39 Beobachtungsstudien</p> <p>7384 Frauen mit einer breiten Streuung hinsichtlich des Mammakarzinomrisikos</p>	<p>Frauen mit einem erhöhten Mammakarzinomrisiko in mindestens einer Brust</p>	<p>Alle Arten einer Mastektomie zur Prävention eines Mammakarzinoms</p> <p>a) bilaterale prophylaktische Mastektomie (BPM)</p> <p>b) kontralaterale prophylaktische Mastektomie (CPM)</p>	<p>Gesamtüberleben Deskriptiv BPM reduziert die Rate an Tod durch Mammakarzinom</p> <p>Krankheitsfreies Überleben Unzureichende Evidenz zur Beurteilung des Einflusses von auf das krankheitsfreie Überleben</p> <p>Mammakarzinominzidenz Deskriptiv BPM und CPM senken die Mammakarzinominzidenz</p> <p>Psychosoziale Ergebnisse Deskriptiv Die meisten Frauen sind zufrieden mit ihrer Entscheidung zur Mastektomie, aber weniger zufrieden mit den kosmetischen Ergebnissen</p> <p>Nebenwirkungen Deskriptiv Unerwartete Re-operationen bei 4% bis 49% der Patientinnen</p>	<p>Die Evidenz ist schwach und die eingeschlossenen Studien haben methodologische Mängel.</p> <p>Das individuelle Risiko der Frau, ein Mammakarzinom zu entwickeln, ist entscheidend für die potentielle Risikoreduktion .</p>
<p>Samuel M, Wai Khin L et al. (2011) <i>Timing of breast surgery in</i></p>	<p>Systematischer Review über Beobachtungsstudien,</p>	<p>Keine beendeten RCTS</p> <p>Eine laufende RCT in</p>	<p>Prämenopausale Frauen mit operablem</p>	<p>Zeitpunkt der Operation (Mastektomie, Lumpektomie,</p>	<p>Gesamtüberleben Deskriptiv Kein statistisch signifikanter</p>	<p>Evidenz ist schwach und nur Beobachtungs-</p>

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
<i>premenopausal breast cancer patients</i> . Cochrane Database of Systematic Reviews.	mit Meta-Analyse Cochrane Breast Cancer Group Trials Register (01.2009), CENTRAL (01.2009) MEDLINE (1966 bis 01,2009) EMBASE (1974 bis 09.2006) WHO International Clinical Trials Registry Platform (07.2010).	Italien 3 prospektive Beobachtungsstudien 1602 Frauen	Mammakarzinom	Quadrantektomie) in Abhängigkeit von dem Menstruationszyklus: a) in der folliculären Phase (Tag 0 bis 14) b) in der lutealen Phase (Tag 15 bis 35)	Unterschied in Einzelstudien sichtbar, Studien nicht gepoolt <u>Krankheitsfreies Überleben</u> Deskriptiv Kein statistisch signifikanter Unterschied in Einzelstudien sichtbar, Studien nicht gepoolt	studien sind eingeschlossen

Tabelle 14: Evidenztabelle der identifizierten Cochrane-Reviews: Bestrahlung.

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
Hickey BE, Francis DP et al. (2006) <i>Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer</i> . Cochrane Database of Systematic Reviews.	Systematischer Review/ Meta-Analyse von RCTs Cochrane Breast Cancer Group Specialized Register (03.2005)	3 RCTs 1097 Frauen	Frauen mit einem Mammakarzinom im Frühstadium, die operiert sind und einer Strahlen- und Chemotherapie bedürfen	Einfluss der Sequenzierung von Chemotherapie und Strahlentherapie nach einer brusterhaltenden Operation a) gleichzeitig b) nacheinander (Chemotherapie vor Strahlentherapie) c) nacheinander (Strahlentherapie vor Chemotherapie)	<p>Gesamtüberleben Deskriptiv Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen a) und b) (1 Studie) und zwischen b) und c) (1 Studie)</p> <p>Lokalrezidiv Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen a) und b) (2 Studien) OR = 1,30 (95%CI 0,45 bis 3,77)</p> <p>Fernmetastasen Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen a) und b) (2 Studien) OR = 1,43 (95% CI 0,86 bis 2,37)</p> <p>Nebenwirkungen Hämatologische Toxizität: Statistisch signifikant erhöht bei b) versus a) (1 Studie) ORR = 1,43 (95% CI 1,01 bis 2,03) Ösophageale Toxizität: Statistisch signifikant erhöht bei b) versus a) (1 Studie) ORR = 1,44 (95% CI 1,03 bis 2,02) Übelkeit, Erbrechen: Statistisch signifikant erniedrigt bei b) versus a) (1 Studie)</p>	Die Studien wurden vor ca. 10 Jahren durchgeführt, die angewendeten Chemotherapeutika (keine Taxane, kein Herceptin) und Strahlentherapie entsprechen daher nicht mehr dem aktuellen Standard

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					<p>ORR = 0,70 (95%, CI 0,50 bis 0,98).</p> <p>Sepsis in Neutropenie Statistisch signifikant erhöht bei c) versus b) (1 Studie) ORR = 2,96 (95%CI 1,26 bis 6,98)</p>	
James ML, Lehman M et al. (2010) <i>Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer.</i> Cochrane Database of Systematic Reviews.	Systematischer Review/ Meta-Analyse von RCTs Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (06.2009), MEDLINE (06.2009), EMBASE (06.2009), WHO ICTRP (06.2009)	4 RCTs 7095 Frauen	Frauen mit einem Mammakarzinom im Frühstadium nach brusterhaltender Operation	Unkonventionelle (höhere Einzeldosis (mehr als 2 Gy) und geringe Anzahl der Bestrahlungstage) versus konventionelle Fraktionierung der Strahlentherapie	<p>Gesamtüberleben nach 5 Jahren Kein statistisch signifikanter Unterschied RR = 0,89 (95% CI 0,77 bis 1,04)</p> <p>Lokalrezidiv Kein statistisch signifikanter Unterschied RR = 0,97 (95% CI 0,76 bis 1,22)</p> <p>Aussehen der Brust Kein statistisch signifikanter Unterschied RR = 1,17 (95% CI 0,98 bis 1,39)</p> <p>Nebenwirkungen Akute Hauttoxizität: Statistisch signifikant erniedrigt bei unkonventioneller Fraktionierung RR = 0,21 (95% CI 0,07 bis 0,64)</p>	<p>Die 4 Studien sind von geringer bis mittlerer methodischer Qualität</p> <p>Hochselektierte Patientengruppe: 79% Lymphknoten-negative Tumoren; 90% Tumoren kleiner als 3 cm. Sofern die Brustgröße bekannt war, war sie zu 87% klein oder mittelgroß.</p>
Goodwin A, Parker S et al. (2009)	Systematischer Review/ Meta-	4 RCTs	Frauen mit der Erstdiagnose primär	Anschließende Strahlentherapie versus	Gesamtüberleben: Deskriptiv	

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
<i>Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast.</i> Cochrane Database of Systematic Reviews.	Analyse von RCTs Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (01.2008), CENTRAL (Issue 1 2008), MEDLINE (02.2008), EMBASE (02.2008). Handsuche Konferenzbände: ASCO (2007), ESMO (2002 bis 2007), St Gallen (2005 bis 2007)	3925 Frauen	duktales Karzinom in situ (kein invasives Karzinom) nach brusterhaltender Operation	keiner Strahlentherapie	Kein statistisch signifikanter Unterschied in Einzelstudien sichtbar, Studien nicht gepoolt <u>Gesamtereignisse an der ipsilateralen Brust (sowohl DCIS als auch invasives Karzinom)</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Strahlentherapie HR = 0,49 (95% CI 0,41 bis 0,58)	

Tabelle 15: Evidenztabelle der identifizierten Cochrane-Reviews: Chemotherapie – Nutzen der Dosissteigerung für erhöhte Effektivität.

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
Farquhar C, Marjoribanks J et al. (2005) <i>High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer</i> . Cochrane Database of Systematic Reviews.	Systematischer Review/ Meta-Analyse von RCTs Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (09.2010), MEDLINE (bis 09.2010), EMBASE (bis 09.2010), The Cochrane Library (08.2010), ASCO (American Society of Clinical Oncology) (1995 bis 2010)	6 RCTs 850 Frauen	Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom (sowohl bei der Primärdiagnose als auch im Rezidiv)	Hochdosis Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation verglichen mit konventioneller Chemotherapie-	<p>Gesamtüberleben Kein statistisch signifikanter Unterschied <u>3 Jahre:</u> RR = 1,10 (95% CI 0,86 bis 1,42). <u>5 Jahre:</u> RR = 1,50 (95% CI 0,96 bis 2,34)</p> <p>Ereignisfreies Überleben Statistisch signifikanter Vorteil für die Hochdosischemotherapie nach 5 Jahren, nicht nach 3 Jahren <u>3 Jahre:</u> RR = 2,35 (95% CI 0,86 bis 6,41) (2 Studien) hohe Heterogenität vorhanden <u>5 Jahre:</u> RR = 2,84 (95% CI 1,07 bis 7,50)</p> <p>Therapieassoziierte Sterblichkeit Statistisch signifikanter Nachteil für die Hochdosischemotherapie RR = 4,08 (95% CI 1,40 bis 11,93)</p> <p>Nebenwirkungen: Deskriptiv Nachteil für die Hochdosischemotherapie Die meisten Nebenwirkungen waren temporär und von</p>	

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					begrenzter Zeitdauer, es traten mehr schwere hämatologische Toxizitäten, Sepsis, gastro-intestinale Toxizitäten und Organtoxizitäten auf	
Farquhar C, Marjoribanks J et al. 2005) <i>High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer.</i> Cochrane Database of Systematic Reviews.	Systematischer Review/ Meta-Analyse von RCTs Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register, CENTRAL (Issue 2, 2006), MEDLINE (1966 bis 09.2006), EMBASE (1980 bis 09.2006), PsycINFO (1984 bis 09.2006), Cinahl (1982 bis 09.2006), ASCO (American Society of Clinical Oncologists) (1995 bis 2006)	13 RCTS 5064 Frauen	Frauen mit einem Mammakarzinom mit frühzeitig schlechter Prognose, sowohl bei der Primärdiagnose als auch im Rezidiv (mehrere Lymphknoten befallen)	Hochdosis Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation verglichen mit konventioneller Chemotherapie	Gesamtüberleben Kein statistisch signifikanter Unterschied <u>3 Jahre:</u> RR = 1,06 (95% CI 0,98 bis 1,14) hohe Heterogenität vorhanden <u>5 Jahre:</u> RR = 1,01 (95% CI 0,97 bis 1,06) Ereignisfreies Überleben Statistisch signifikanter Vorteil für die Hochdosischemotherapiegruppe <u>nach 3 Jahren:</u> RR = 1,19 (95% CI 1,06 bis 1,34) <u>nach 4 Jahren:</u> RR = 1,24 (95% CI 1,03 bis 1,50) <u>nach 5 Jahren:</u> RR = 1,06 (95% CI 1,00 bis 1,13) Therapieassoziierte Sterblichkeit Statistisch signifikanter Nachteil für die Hochdosischemotherapie RR = 8,58 (95% CI 4,13 bis 17,80) Nebenwirkungen:	

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					<p>Deskriptiv... Mehr und teilweise schwere Nebenwirkungen bei Hochdosischemotherapie (insbesondere Neutropenien) häufiger, aber meist reversibel: kardiale, pulmonale, renale, hepatische und neurologische Toxizität</p> <p><u>Sekundärneoplasien:</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied nach 7 Jahren follow-up RR = 1,24 (95% CI 0,87 bis 1,76).</p> <p><u>Lebensqualität:</u> Deskriptiv: Nachteil für die Hochdosischemotherapie im Anschluß an die Therapie in 4 von 5 Studien, kein relevanter Unterschied nach 1 Jahr</p>	

Tabelle 16: Evidenztabelle der identifizierten Cochrane-Reviews: Chemotherapie – Nutzen einer Therapie mit Bisphosphonaten in der adjuvanten Situation.

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
Pavlakis N, Schmidt R et al. (2005) <i>Bisphosphonates for breast cancer.</i> Cochrane Database of Systematic Reviews.	Systematischer Review/ Meta-Analyse von RCTs Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (01.2007)	21 RCTs	Frauen mit Mammakarzinom	a) Bisphosphonate versus Plazebo oder keiner weiteren Therapie b) verschiedene Bisphosphonate untereinander	<p>Gesamtüberleben Keine Daten berichtet</p> <p>Skelettereignisse Statistisch signifikanter Vorteil für Bisphosphonate bei Knochenmetastasen RR = 0,83 (95% CI 0,78 bis 0,89).</p> <p>Größter Vorteil mit <u>iv Pamidronate 90 mg:</u> RR = 0,77 (95% CI 0,69- bis 0,87), <u>iv Zolendronate 4mg:</u> RR = 0,59 (95% CI 0,42 bis 0,82) <u>orales Clodronate 1 600 mg:</u> RR = 0,84 (95% CI 0,72-bis 0,98).</p> <p>Knochenschmerzen Deskriptiv: In allen Studien signifikanter Vorteil für Bisphosphonate</p> <p>Nebenwirkungen: Deskriptiv Selten und meistens mild: Darmreaktionen, Hypokalzämie, transientes Fieber. Osteonekrose des Kieferknochens kann mit</p>	Der optimale Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und die Behandlungsdauer sind unklar

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					Biphosphonaten assoziiert sein. <u>Lebensqualität:</u> Deskriptiv Unterschiedliche Ergebnisse.: Sowohl statistisch signifikanter Vorteil für Biphosphonate in Einzelstudien (insbesondere mit Ibandronat), als auch kein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen	

Tabelle 17: Evidenztabelle der identifizierten Cochrane-Reviews: Chemotherapie – Nutzen verschiedener Kombinationstherapien in der Adjuvanz.

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
Ferguson T, Wilcken N et al. (2007) <i>Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer</i> . Cochrane Database of Systematic Reviews.	Systematischer Review/ Meta-Analyse von RCTs Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (01.2007)	12 RCTs 21191 Frauen	Prä- und postmenopausale Frauen mit einem operablen Mammakarzinom im Frühstadium. Frauen, die neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben, wurden ausgeschlossen	Chemotherapie mit Taxanen verglichen mit Chemotherapie ohne Taxanen	<p><u>Gesamtüberleben</u> Statistisch signifikanter Vorteil für taxanhaltige Regime (auch in allen Subgruppenanalysen) HR = 0,81 (95% CI 0,75 bis 0,88)</p> <p><u>Taxantyp</u> <u>Docetaxel:</u> HR = 0,76 (95% CI 0,67 bis 0,86) <u>Paclitaxel:</u> HR = 0,85 (95% CI 0,76 bis 0,94)</p> <p><u>Sequentielle oder gleichzeitige Taxan- und Anthracyclingabe:</u> <u>Sequentiell:</u> HR = 0,82 (95% CI 0,75 bis 0,90) <u>Zeitgleich:</u> HR = 0,79 (95% CI 0,66 bis 0,94)</p> <p><u>Lymphknotenstatus</u> <u>Axillärer Lymphknotenbefall:</u> HR = 0,81 (95% CI 0,74 bis 0,89) <u>Ohne Lymphknotenbefall:</u> HR = 0,81 (95% CI 0,75 bis 0,88)</p> <p><u>Taxan zusätzlich zur Chemotherapie oder im Austausch im anderen Substanzen:</u> <u>Zusätzlich Taxan:</u></p>	Die optimale Dosierung und das Behandlungsschema sind noch unklar. Subgruppenanalysen wurden post hoc durchgeführt

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					<p>HR = 0,84 (95% CI 0,70 bis 0,93)</p> <p><u>Taxan ersetzt andere Substanz:</u> HR = 0.76 (95% CI 0,67 bis 0,87)</p> <p>Krankheitsfreies Überleben Statistisch signifikanter Vorteil für taxanhaltige Regime (auch in allen Subgruppenanalysen) HR = 0,81 (95% CI 0,77 bis 0,86)</p> <p><u>Taxantyp</u> <u>Docetaxel:</u> HR = 0,80 (95%CI 0,74 bis 0,87) <u>Paclitaxel:</u> HR = 0,82 (95% CI 0,76 bis 0,89)</p> <p><u>Sequentielle oder gleichzeitige Taxan- und Anthracyclingabe:</u> <u>Sequentiell:</u> HR = 0,81 (95% CI 0,76 bis 0,88) <u>Zeitgleich:</u> HR = 0,79 (95% CI 0,70 bis 0,90)</p> <p><u>Lymphknotenstatus</u> <u>Axilliärer Lymphknotenbefall:</u> HR = 0,81 (95% CI 0,76 bis 0,87) <u>Ohne Lymphknotenbefall:</u> HR = 0,80 (95% CI 0,71 bis 0,91)</p> <p><u>Taxan zusätzlich zur Chemotherapie oder im Austausch</u></p>	

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					<p><u>im anderen Substanzen:</u> <u>Zusätzlich Taxan:</u> HR = 0,82 (95% CI 0,76 bis 0,89) <u>Taxan ersetzt andere Substanz:</u> HR = 0,78 (95% CI 0,71 bis 0,86)</p> <p><u>Dauer der Chemotherapie</u> <u>Taxan-Arm länger als</u> <u>Kontrollarm:</u> HR = 0,83 (95% CI 0,77 bis 0,90) <u>Beide Therapiearme gleiche</u> <u>Dauer:</u> HR = 0,77 (95% CI 0,70 bis 0,85)</p> <p><u>Anzahl Zyklen mit Taxan:</u> <u>3 Zyklen:</u> HR = 0,79 (95% CI 0,68 bis 0,91) <u>4 oder mehr Zyklen:</u> HR = 0,81 (95% CI 0,75 bis 0,87)</p> <p><u>Therapieassoziierte</u> <u>Sterblichkeit</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied OR = 1,00 (95% CI 0,33 bis 3,04)</p> <p><u>Sekundärneoplasien</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied OR = 1,06 (95% CI 0,59 bis 1,89)</p> <p><u>Nebenwirkungen:</u></p>	

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					<p>Kardiotoxizität Kein statistisch signifikanter Unterschied OR = 0,90 (95% CI 0,53 bis 1,55)</p> <p>Febrile Neutropenie Statistisch signifikanter Nachteil für taxanhaltige Regime OR = 2,51 (95% CI 1,11 bis 5,66).</p> <p>Übelkeit/Erbrechen Statistisch signifikanter Vorteil für taxanhaltige Regime OR = 0,55 (95% CI 0,39 bis 0,77)</p> <p>Fatigue Kein statistisch signifikanter Unterschied OR = 1,55 (95% CI 0,83 bis 2,89)</p> <p>Lebensqualität: Deskriptiv (2 Studien) Bei Therapieende leichte Reduktion im taxanhaltigen Arm, beim ersten Follow-up kein statistisch signifikanter Unterschied sichtbar</p>	
Goel, S, Sharma, R et al. (2009) <i>LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women</i> . Cochrane	Systematischer Review über RCTs/ ohne Meta-Analyse, da für die meisten Vergleiche zu wenig Studien vorhanden	14 RCTs 13478 Frauen	Prämenopausale Frauen (<50 Jahre) mit operablem Mammakarzinom im Frühstadium	Einfluss des luteinisierenden Hormon Releasing Hormons (LHRH) Agonisten a) LHRH Agonisten	Vergleich a): Deskriptiv <u>LHRH Agonist versus Tamoxifen</u> 3 Studien Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Armen in Einzelstudien für	Die meisten Frauen waren Östrogen-Rezeptor-positiv Der am meisten untersuchte LHRH Agonist in diesen

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
Database of Systematic Reviews.	waren Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (02.2009), MEDLINE (bis 08.2008)			<p>versus einer anderen Behandlung</p> <p>b) LHRH Agonisten + Anti-Östrogen versus einer anderen Behandlung</p> <p>c) LHRH Agonisten + Chemotherapie versus einer anderen Behandlung</p> <p>d) LHRH Agonisten + Anti-Östrogen + Chemotherapie versus einer anderen Behandlung</p>	<p>rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben</p> <p><u>LHRH Agonist versus Chemotherapie</u> 4 Studien Ergebnisse hinsichtlich Gesamtüberleben und krankheitsfreiem Überleben uneinheitlich (§ Studien berichten keine Unterschied, 1 Studie Nachteil durch LHRH Agonist</p> <p>Vergleich b): Deskriptiv <u>LHRH Agonist + Tamoxifen versus Tamoxifen</u> 2 Studien Sowohl signifikanter Vorteil für rezidivfreies Überleben als auch für Gesamtüberleben in einer Studie. 2. Studie vorzeitig abgebrochen, keine Ergebnisse berichtet.</p> <p><u>LHRH Agonist + Tamoxifen versus LHRH Agonist</u> 3 Studien In 2 Studien signifikanter Vorteil für rezidivfreies Überleben mit LHRH-Therapie in einer der beiden Studien auch für Gesamtüberleben. 2. Studie vorzeitig abgebrochen, keine Ergebnisse berichtet.</p>	<p>Studien ist Goserelin.</p> <p>Die Evidenz ist schwach und die eingeschlossenen Studien waren nicht miteinander zu poolen.</p>

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					<p><u>LHRH Agonist + Tamoxifen versus Chemotherapie</u> 2 Studien In beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben.</p> <p><u>LHRH Agonist + Aromataseinhibitoren versus LHRH + Tamoxifen</u> 1 Studie Kein statistisch signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben oder rezidivfreiem Überleben</p> <p>Vergleich c): Deskriptiv <u>LHRH Agonist + Chemotherapie versus LHRH</u> 1 Studie Kein statistisch signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben oder krankheitsfreiem Überleben</p> <p><u>LHRH Agonist + Chemotherapie versus Chemotherapie</u> 5 Studien In 4 Studien kein statistisch signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben oder krankheitsfreiem Überleben. In der größten Studie statistisch signifikanter Vorteil durch LHRH</p>	

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					<p>Agonist für Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben</p> <p>Deskriptiv Vergleich d): <u>LHRH Agonist + Tamoxifen + Chemotherapie versus Chemotherapie</u> 3 Studien Kein statistisch signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben oder krankheitsfreiem Überleben in einer Studie, für andere Studien Ergebnisse unzureichend berichtet</p>	

Tabelle 18: Evidenztabelle der identifizierten Cochrane-Reviews: Chemotherapie allgemein.

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
Rauschecker HHF, Clarke MJ et al. (2001) <i>Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer</i> . Cochrane Database of Systematic Reviews	Systematischer Review über RCTs und quasi RCTs/ ohne Meta-Analyse, da Studien klinisch zu heterogen und die Patientenzahl zu klein ist Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (05.2008), The Cochrane Library (2001), MEDLINE (2001), EMBASE (2001) Early Breast Cancer Trialists & acute Collaborative Group (2001)	3 RCTs, die insgesamt 4 Vergleiche evaluieren 3 laufenden Studien identifiziert, die Chemotherapie versus Beobachtung evaluieren 292 Frauen	a) Frauen mit einem potentiell resektablem Lokalrezidiv, die keine Fernmetastasen hatten oder haben b) Frauen mit einem inoperablen Lokalrezidiv und/ oder klavikulärem Lymphknotenbefall, unabhängig von früheren oder aktuellen Fernmetastasen	Chemotherapie versus Beobachtung	Deskriptiv <u>Studie 1:</u> Actinomycin-D versus Beobachtung (32 Patienten) Chemotherapie hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, verbesserte aber die Ansprechrates <u>Studie 2:</u> Alpha-Interferon versus Beobachtung (32 Patienten) Alpha-Interferon hatte keinen statistisch signifikanten Effekt auf den weiteren Krankheitsverlauf <u>Studie 3:</u> Tamoxifen versus Beobachtung für Patienten mit einer guten Prognose (178 Patienten); Vincristin, Doxorubicin und Cyclophosphamid versus Beobachtung für Patienten mit einer schlechten Prognose (50 Patienten) Tamoxifen hatte keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, verbesserte aber das krankheitsfreie Überleben statistisch signifikant Für die 50 Patienten mit schlechter Prognose keine Ergebnisse verfügbar.	Die Evidenz ist schwach und die eingeschlossenen Studien waren nicht miteinander zu poolen.

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
Wilcken N, Hornbuckle J et al. (2003) <i>Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer</i> . Cochrane Database of Systematic Reviews.	Systematischer Review/ Meta-Analyse von RCTs Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (08.2006), Handsuche: American Society of Clinical Oncology (2005 bis 2006), San Antonio Breast Cancer Symposium (2005)	10 RCTs Gesamtzahl Frauen nicht berichtet	Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom, unabhängig von Alter, Hormonstatus und menopausalem Status	Chemotherapie versus endokrine Therapie	Gesamtüberleben Kein statistisch signifikanter Unterschied HR = 0,94 (95% CI 0,79 bis 1,12) Ansprechrate Statistisch signifikanter Vorteil für Chemotherapie RR = 1,25 (95% CI 1,01 bis 1,54), hohe Heterogenität vorhanden (P = 0,0009) Nebenwirkungen: Deskriptiv Erhöhte Toxizität im Chemotherapiearm: Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall Lebensqualität: Deskriptiv Uneinheitliche Ergebnisse für Lebensqualität: in einer Studie keine signifikanten Unterschiede, in einer Vorteil durch endokrine Therapie, in einer Nachteil	Die meisten Studien sind älter (publiziert zwischen 1963 und 1995) und relativ klein (Median 70 Patienten)
Lord S, Ghersi D et al. (2004) <i>Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer</i> . Cochrane Database of	Systematischer Review/ Meta-Analyse von RCTs Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register	34 RCTs, die insgesamt 46 Vergleiche evaluieren 5605 Frauen 30 RCTs evaluierten anthrazyklinhaltige	Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom	Chemotherapie mit antitumoralen Antibiotika versus Chemotherapie ohne antitumoralen Antibiotika	Gesamtüberleben Kein statistisch signifikanter Unterschied HR = 0,96 (95% CI 0,90 bis 1,02) Anthrazyklin: HR = 0,97 (95% CI 0,91 bis	

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
Systematic Reviews,	(10.2006)	Regime 4 RCTs evaluierten amitoxantronhaltige Regime			<p>1,04) Signifikanter Vorteil für Subgruppe: Anthrazykline versus CMF+: HR = 0,84 (95% CI 0,72 bis 0,99) Übrige Subgruppenanalysen nicht signifikant</p> <p><u>Mitoxantron:</u> HR = 0,95 (95% CI 0,81 bis 1,12)</p> <p><u>Zeit bis zum Progress</u> Statistisch signifikanter Vorteil für antitumorale antibiotikahaltige Regimen HR = 0,84 (95% CI 0,77 bis 0,91) hohe Heterogenität vorhanden</p> <p><u>Anthrazyklin:</u> HR = 0,76 (95% CI 0,69 bis 0,83) Signifikanter Vorteil für Subgruppen: Anthrazykline versus CMF: HR = 0,82 (95% CI 0,72 bis 0,93) Anthrazykline versus CMF+: HR = 0,72 (95% CI 0,57 bis 0,90) Anthrazykline versus Taxane: HR = 0,55 (95% CI 0,44 bis 0,68)</p>	

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					<p>Übrige Subgruppenanalysen nicht signifikant</p> <p><u>Mitoxantron:</u> HR = 0,84 (95% CI 0,72 bis 0,98)</p> <p><u>Ansprechrate</u> Statistisch signifikanter Vorteil für antitumorale antibiotikahaltige Regimen OR = 1,33 (95% CI 1,21 bis 1,48) hohe Heterogenität vorhanden</p> <p><u>Therapieassoziierte Sterblichkeit</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR = 1,18 (95% CI 0,77 bis 1,83)</p> <p><u>Nebenwirkungen:</u> Statistisch signifikanter Nachteil für anthrazyklinhaltige Regime <u>Kardiotoxizität</u> OR = 5,17 (95% CI 3,16 bis 8,48) <u>Leukopenie</u> OR = 1,25 (95% CI 1,10 bis 1,41) <u>Übelkeit/Erbrechen</u> OR = 1,98 (95% CI 1,62 bis 2,41)</p>	
Carrick S, Parker S et al. (2009) <i>Single agent versus</i>	Systematischer Review/ Meta-	43 RCTs, die insgesamt 48	Frauen mit metastasiertem	Chemotherapie (eine Substanz) versus Kombinationschemother	<u>Gesamtüberleben</u> Statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie	55% der Frauen erhielten eine

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
<i>combination chemotherapy for metastatic breast cancer</i> . Cochrane Database of Systematic Reviews.	Analyse von RCTs Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (11.2008)	Vergleiche evaluieren 9742 Frauen	Mammakarzinom	apie	<p>HR = 0,88 (95% CI 0,83 bis 0,93)</p> <p><u>Subgruppen:</u> <u>Nur Erstlinientherapie:</u> HR = 0,88 (95% CI 0,81 bis 0,94)</p> <p><u>Einzelsubstanz Taxan:</u> HR= 0,82 (95% CI 0,75 bis 0,89)</p> <p><u>Einzelsubstanz Anthrazyklin:</u> kein statistisch signifikanter Unterschied zu Kombinationstherapie HR = 0,94 (95% CI 0,86 bis 1,02).</p> <p><u>Zeit bis zum Progress</u> Statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie HR = 0,78 (95% CI 0,74 bis 0,82) hohe Heterogenität vorhanden</p> <p><u>Ansprechrates</u> Statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie RR = 1,29 (95% CI 1,14 bis 1,45) hohe Heterogenität vorhanden</p> <p><u>Nebenwirkungen:</u> <u>Leukopenie</u> Statistisch signifikanter Nachteil für die Kombinationstherapie RR = 1,49 (95% CI 1,24 bis 1,79)</p> <p><u>Übelkeit/Erbrechen</u></p>	Erstlinientherapie

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					<p>Kein statistisch signifikanter Unterschied RR = 1,49 (95% CI 1,24 bis 1,79)</p> <p>Lebensqualität: Uneinheitliche Ergebnisse, nicht gepoolt</p>	
Gibson L, Lawrence D et al. (2009) <i>Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women</i> . Cochrane Database of Systematic Reviews.	<p>Systematischer Review/ Meta-Analyse von RCTs</p> <p>Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (06.2008)</p> <p>Nur englische Studien sind eingeschlossen.</p>	<p>37 RCTs</p> <p>14060 Frauen</p>	Postmenopausale Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom	<p>Aromataseinhibitoren (AIs) versus andere endokrine Therapie</p> <p><u>Ausgeschlossen:</u> Vergleiche zwischen Aromataseinhibitoren in verschiedenen Dosierungen, Studien mit Aromataseinhibitoren als neoadjuvante Therapie</p>	<p>Gesamtüberleben Statistisch signifikanter Vorteil für Aromataseinhibitoren HR = 0,90 (95% CI 0,84 bis 0,97) Subgruppenanalyse für die 3 überwiegend angewendeten AIs (Anastrozole, Exemestane, Letrozole) zeigen ähnlichen Überlebensvorteil.</p> <p>Krankheitsfreies Überleben Kein statistisch signifikanter Unterschied HR = 0,98 (95% CI 0,84 bis 1,13).</p> <p>Ansprechrate Kein statistisch signifikanter Unterschied OR = 0,88 (95% CI 0,77 bis 1,01)</p> <p>Nebenwirkungen: Vaginale Blutung Statistisch signifikanter Vorteil für Aromataseinhibitoren verglichen mit Megestrol Azetat</p>	

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					OR = 0,29 (95% CI 0,13 bis 0,65) <u>Thromboembolische Ereignisse:</u> Statistisch signifikanter Vorteil für Aromataseinhibitoren verglichen mit Tamoxifen OR = 0,48 (95% CI 0,27 bis 0,85)	
Butters DJ, Ghersi D et al. (2010) <i>Addition of drug/s bis a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer.</i> Cochrane Database of Systematic Reviews.	Systematischer Review/ Meta-Analyse von RCTs Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (08.2009)	17 RCTs, die insgesamt 22 Vergleiche evaluieren 2674 Frauen	Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom	Primärtherapie mit mindestens zwei chemotherapeutischen Substanzen versus den gleichen Substanzen plus mindestens einer weiteren Substanz	<u>Gesamtüberleben</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR = 0,96 (95% CI 0,87 bis 1,07) <u>Progressionsfreies Überleben</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR = 0,93 (95% CI 0,81 bis 1,07) <u>Ansprechrate</u> Statistisch signifikanter Vorteil bei Gabe zusätzlicher Substanzen OR = 1,21 (95% CI 1,01 bis 1,44) hohe Heterogenität vorhanden <u>Nebenwirkungen:</u> Statistisch signifikanter Nachteil bei Gabe zusätzlicher Substanzen <u>Leukopenie:</u> OR = 1,51 (95% CI 1,17 bis 1,95) <u>Übelkeit/Erbrechen</u>	

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					OR = 1,76 (95% CI 1,25 bis 2,46)	
Williams C and Bryant A (2011) <i>Short versus long duration infusions of paclitaxel for any advanced adenocarcinoma.</i> Cochrane Database of Systematic Reviews.	Systematischer Review/ Meta-Analyse von RCTs Cochrane Gynaecological Cancer Review Group Specialised Register, CENTRAL Issue 1, 2009, MEDLINE (bis 03.2009), EMBASE (bis 03.2009), registers of clinical trials	6 RCTs 2065 Patienten insgesamt 3 RCTs mit 1310 Frauen mit Mammakarzinom	Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom	Kurz dauernde versus lange dauernde Infusion von Paclitaxel (Pacitaxel) sowohl als Einzelsubstanz als auch in Kombination mit anderen Chemotherapeutika; der einzige Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen durfte die Infusionsdauer sein) Die Studien evaluieren 3h, 24h und 96h Infusion	Gesamtüberleben Kein statistisch signifikanter Unterschied <u>3h versus 24 h</u> HR = 0,97 (95% CI 0,78 bis 1,20) <u>24h versus 96 h</u> HR = 1,17 (95% CI 0,90 bis 1,52) Progressionsfreies Überleben Kein statistisch signifikanter Unterschied <u>3h versus 24 h</u> HR = 0,84 (95% CI 0,58 bis 1,23) <u>24h versus 96 h</u> HR = 1,00 (95% CI 0,78 bis 1,28) Nebenwirkungen: Statistisch signifikanter Nachteil für die 24h Dauer verglichen mit der 3h Dauer Schwere Hypersensitivität: RR = 0,32 (95% CI 0,22 bis 0,47) Febrile Neutropenie: RR = 0,06 (95% CI 0,02 bis 0,17) Diarrhoe: RR = 0,52 (95% CI 0,28 bis 0,97) Statistisch signifikanter Vorteil für die 24h Dauer verglichen	Die Evidenz ist schwach, da nur wenig Studien für die Analyse identifiziert wurden. Außerdem wurden 2 Studien nur als Abstract publiziert sind Nicht alle der Studien haben Patientinnen mit Brustkrebs eingeschlossen.

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					<p>mit der 3h Dauer <u>Neurosensorische</u> <u>Veränderungen:</u> RR = 1,26 (95% CI 1,09 bis 1,46)</p>	
<p>van der Hage JH, van de Velde CCJH et al (2007) <i>Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer.</i> Cochrane Database of Systematic Reviews.</p>	<p>Systematischer Review/ Meta- Analyse von RCTs Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (08.2005)</p>	<p>14 RCTs 5500 Frauen</p>	<p>Frauen mit operablem Mammakarzinom oder im Frühstadium</p>	<p>Präoperative Chemotherapie versus postoperativer Chemotherapie</p>	<p><u>Gesamtüberleben</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR = 0,98 (95% CI 0,87 bis 1,09)</p> <p><u>Krankheitsfreies Überleben</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied HR = 0,97 (95% CI 0,89 bis 1,07)</p> <p><u>Brusterhaltende Operation</u> Statistisch signifikanter Vorteil bei präoperativer Chemotherapie RR = 0,82 (95% CI 0,76 bis 0,89)</p> <p><u>Lokalrezidivrate</u> Statistisch signifikanter Nachteil bei präoperativer Chemotherapie HR = 1,12 (95% CI 0,92 bis 1,37)</p> <p><u>Nebenwirkungen:</u></p> <p><u>Leukopenie/Infektionen</u> Statistisch signifikanter Vorteil bei präoperativer Chemotherapie</p>	

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
					RR = 0,69 (95% CI 0,56 bis 0,84) Kardiotoxizität Kein statistisch signifikanter Unterschied RR = 0,74 (95% CI 0,53 bis-1,04)	

Tabelle 19: Evidenztabelle der identifizierten Cochrane-Reviews: Psychoonkologie.

Referenz	Studientyp Datenbanken	Anzahl Studien Anzahl Patienten	Patienten- charakteristika	Untersuchte Interventionen	Ergebnisse	Bemerkungen
Edwards AGK, Hulbert-W et al. (2008) <i>Psychological interventions for women with metastatic breast cancer</i> . Cochrane Database of Systematic Reviews.	Systematischer Review/ Meta-Analyse von RCTs Cochrane Breast Cancer Group Specialised Register (09,2007), MEDLINE (1966 bis 09.2006), CINAHL (1982 bis 09.2006), PsycInfo (1974 bis 09.2006), SIGLE (1980 bis 09.2006).	5 RCTs 511 Frauen	Frauen mit metastasiertem Mammakarzinom	Psychologische Interventionen (Aufklärend, kognitiv behavioral, psychotherapeutisch, jeweils als Einzel- oder Gruppentherapie) Alle 5 Studien untersuchten Gruppentherapie, 2 Studien kognitiv behaviorale Therapie, 3 Studien unterstützende Psychotherapie. In der Kontrollgruppe wurden entweder unterstützende Broschüren ausgegeben, keine weiteren Maßnahmen durchgeführt oder bestand Unklarheit über die Maßnahmen in der Kontrollgruppe	Gesamtüberleben Kein statistisch signifikanter Unterschied <u>nach 1 Jahr:</u> OR = 0,86 (95%CI 0,32 bis- 2,3) <u>nach 5 Jahren:</u> OR = 0,83 (95% CI 0,53 bis 1,28) <u>nach 10 Jahren:</u> OR = 0,78 (95% CI 0,28 - 2,37) Psychologische Outcomes Deskriptiv Ein kurzfristiger positiver Effekt ist in einigen Studien zu erkennen, bereits nach wenigen Monaten ist dieser Effekt aber nicht mehr nachzuweisen	Auch Studien, die nicht nach dem Intention-to-treat Prinzip ausgewertet wurden, wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Kontrollgruppe ist nicht sehr genau definiert, was die Aussagekraft der Meta-Analyse eingrenzen kann.

5.3. **De-Novo-Recherche (externer Evidenzreport zur Klärung der Frage Sentinel-Node-Biopsie und Nutzen der nachfolgenden Axilladisektion)**

Im Verlauf der Aktualisierungsverfahren konnten alle Fragen, die initial aus einem Recherchebedarf konsentiert wurden, über die aggregierten Evidenzquellen beantwortet werden. Lediglich eine Fragestellung blieb bis zum Ende offen, für die von Seiten der Steuergruppe eine systematische Literaturrecherche für nötig empfunden wurde. Hierbei ging es um die Frage einer Nutzen-Schaden-Abwägung für eine Axilladisektion bei Vorliegen eines positiven Sentinel-Lymphknotens. Hierfür wurde das Institut für Epidemiologie von Prof. Gartlehner, Krimms/Österreich zur Durchführung eines Evidenzreportes beauftragt. Die Beschreibung der Methodik wird in großen Teilen aus dem Report von Gartlehner 2011 entnommen (Gartlehner, G et al. 2011).

Fragestellung

Unter Einbeziehung der Steuergruppe wurde folgende Fragestellung vor Durchführung der Literaturrecherche definiert:

Gibt es Evidenz dafür, dass bei Patientinnen mit Mammakarzinom nach brusterhaltender Therapie und Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (mit histologisch positiven Lymphknoten) eine komplette Axilladisektion im Vergleich zu keiner weiteren spezifischen axillären Therapie:

- a) zu keinem signifikantem Unterschied im Hinblick auf Overall Survival, rezidivfreies Überleben, Rezidivhäufigkeit oder Metastasierung führt?
- b) zu einer erhöhten Anzahl an Nebenwirkungen, sowie zu Unterschieden in der Lebensqualität führt?

Abbildung 3 stellt die Fragestellung grafisch dar.

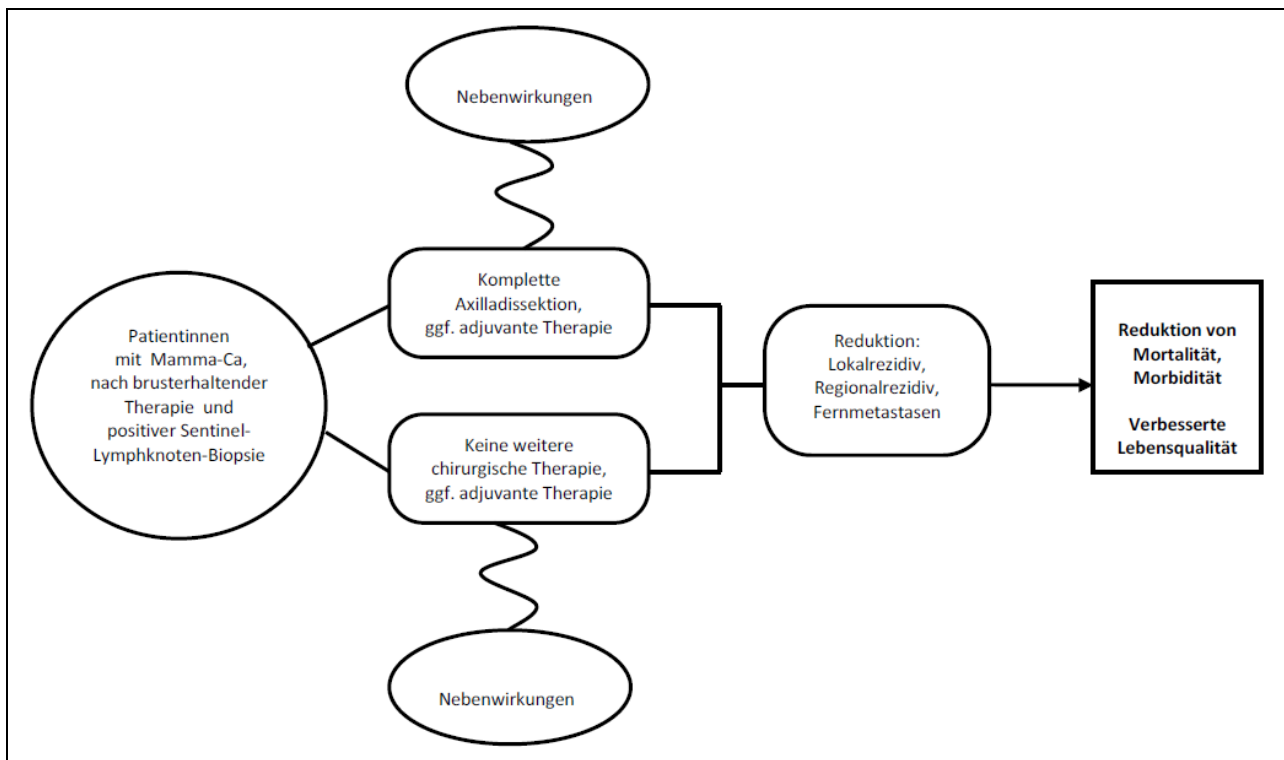


Abbildung 3: Analytisches Rahmenwerk der Fragestellung.

5.3.1. Recherche

Für die Identifikation von relevanter Literatur zur Beantwortung der Fragestellung wurden folgende elektronische Literaturdatenbanken durchsucht: PubMed, EMBASE und die Cochrane Library. Die Suche wurde mit Hilfe einer Kombination aus relevanten Schlüsselwörtern (Keywords) und, wenn anwendbar, mit sogenannten MeSH (Medical Subject Headings)-Begriffen durchgeführt. Dabei wurden jeweils Schlüsselwörter oder MeSH-Begriffe zur Intervention und Kontrolle sowie zu möglichen Endpunkten kombiniert. Die Suche wurde auf Humanstudien im Suchzeitraum 2006 bis August 2011 limitiert.

Die erste Datenbankabfrage erfolgte am 23. August 2011. In den Tabellen (Tabelle 20, Tabelle 21, Tabelle 22) findet sich die detaillierte Suchstrategie. In der PubMed-Suche wurden 188 Titel gefunden, in der Cochrane Library 25 und in EMBASE 78; vor dem Löschen der Duplikate.

Tabelle 20: Detaillierte Suchstrategie für PubMed-Suche am 23.08.2011.

ID	Suche	Ergebnisse
#1	Search invasive[All Fields] AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast neoplasms"[All Fields] OR "breast cancer"[All Fields])	15033
#2	Search "Carcinoma, Lobular"[Mesh]	3008
#3	Search "lobular neoplasia"	167
#4	Search "infiltrating lobular carcinoma"	254
#5	Search "Breast Neoplasms"[Mesh]	183800
#6	Search #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	185445
#7	Search #6 Limits: Humans	176167
#8	Search ((#7) AND "2006/01/01"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]) AND "0"[Publication Date] : "3000"[Publication Date]	48352
#9	Search "sentinel lymph node biopsy"[MeSH Terms] OR "sentinel lymph node biopsy"[All Fields] OR "sentinel node biopsy"[All Fields] OR ("Sentinel Lymph Node" OR "Sentinel Node") AND "Biopsy"[MeSH]	7446
#10	Search #8 AND #9	1690
#11	Search "Axillary node dissection" OR ("axilla"[MeSH Terms] OR "axilla"[All Fields] OR "axillary"[All Fields]) AND node[All Fields] AND ("dissection"[MeSH Terms] OR "dissection"[All Fields])	3503
#12	Search "Lymph Node Excision"[Mesh]	29914
#13	Search #10 AND #11 AND #12	629
#14	Search "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh]	453403
#15	Search "meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields]	49529
#16	Search "Comparative Study"[Publication Type] OR "comparative study"	1543046
#17	Search ("review"[Publication Type] AND "systematic"[tiab]) OR "systematic review"[All Fields] OR ("review literature as topic"[MeSH AND "systematic"[tiab])	42225
#18	Search #13 AND (#14 OR #15 OR #16 OR #17)	146

ID	Suche	Ergebnisse
#19	Search #13 Limits: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study	172
#20	Search #18 OR #19	188

Tabelle 21: Detaillierte Suchstrategie für Cochrane-Suche am 23.08.2011.

ID	Suche	Ergebnisse
#1	invasive[All Fields] AND ("breast neoplasms"[MeSH Terms] OR "breast neoplasms"[All Fields] OR "breast cancer"[All Fields])	571
#2	"Carcinoma, Lobular"[Mesh]	73
#3	"lobular neoplasia"	3
#4	"infiltrating lobular carcinoma"	1
#5	"Breast Neoplasms"[Mesh]	7374
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	7533
#7	"Humans"[Mesh]	412673
#8	(#6 AND #7)	6867
#9	(#8), from 2006 to 2011	2185
#10	"Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh]	345131
#11	"meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[All Fields]	17428
#12	("review"[Publication Type] AND "systematic"[tiab]) OR "systematic review"[All Fields] OR ("review literature as topic"[MeSH AND "systematic"[tiab])	27396
#13	"Comparative Study"[Publication Type]	136470
#14	(#9 AND (#10 OR #11 OR #12 OR #13))	1886
#15	"sentinel lymph node biopsy"[MeSH Terms] OR "sentinel lymph node biopsy"[All Fields] OR "sentinel node biopsy"[All Fields] OR (("Sentinel Lymph Node" OR "Sentinel Node") AND "Biopsy"[MeSH])	267
#16	"Axillary node dissection" OR ("axilla"[MeSH Terms] OR "axilla"[All Fields] OR "axillary"[All Fields]) AND node[All Fields] AND ("dissection"[MeSH Terms] OR "dissection"[All Fields])	361
#17	"Lymph Node Excision"[Mesh]	749
#18	(#14 AND #15 AND #16 AND #17)	25

Tabelle 22: Detaillierte Suchstrategie für Cochrane-Suche am 23.08.2011.

ID	Suche	Ergebnisse
#1	'breast cancer'/exp AND 'sentinel lymph node biopsy'/exp AND ([embase]/lim OR [embase classic]/lim)	2848
#2	'lymph node dissection'/exp AND 'axillary lymph node'/exp AND ([embase]/lim OR [embase classic]/lim)	2797
#3	'axillary lymph node'/exp AND 'dissection'/exp AND ([embase]/lim OR [embase classic]/lim)	171
#4	#2 OR #3	2921
#5	'lymphadenectomy'/exp OR ('excision'/exp AND 'lymph node'/exp) AND [embase]/lim OR [embase classic]/lim)	28947
#6	#1 AND #4 AND #5	817
#7	#1 AND #4 AND #5 AND 'human'/de AND (2006:py OR 2007:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py) AND ('article'/it OR 'review'/it)	379
#8	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'randomization'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'comparative study'/exp OR 'systematic review'/exp	1297421
#9	#7 AND #8	78

Die systematische Suche in Datenbanken wurde um eine umfassende Handsuche ergänzt. Dabei wurden die Referenzlisten von relevanten Primär- und Sekundärstudien kontrolliert.

Alle Literaturstellen wurden in eine elektronische Datenbank importiert (EndNote X.4) und mit diesem Programm verwaltet.

5.3.2. Selektion der Literatur

Die Literaturselektion erfolgte in zwei aufeinanderfolgenden Schritten (Erst- und Zweitselektion) und wurde jeweils durch zwei Methodiker unabhängig voneinander durchgeführt. Bei der Erstselektion wurden alle Abstracts (bzw. die Titel, wenn kein Abstract vorhanden war) auf Basis der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Wenn sich beide BegutachterInnen einig waren, dass die Studie nicht den Auswahlkriterien entspricht, wurde sie ausgeschlossen. Bei Unsicherheiten über den Ein- oder Ausschluss eines Abstracts wurde der Abstract eingeschlossen und der Zweitselektion zugeführt.

Für die Zweitselektion wurden die Volltexte der potentiell relevanten Publikationen bestellt. Studien, die den Einschlusskriterien nicht entsprachen, wurden in diesem Schritt nur dann ausgeschlossen, wenn zwei BegutachterInnen der gleichen Meinung waren. Bei Uneinigkeiten wurde eine dritte Person herangezogen.

Für die Auswahl der Studien entwickelte das Forschungsteam in Zusammenarbeit mit den Auftraggebern a priori definierte Einschlusskriterien. Diese sind in Tabelle 23 zusammengefasst.

Tabelle 23: Einschlusskriterien für Auswahl der Studien.

Einschlusskriterien	
Population	Patientinnen mit invasivem Mammakarzinom nach brusterhaltender Therapie, Tangentialfeldbestrahlung der Brust und positiver Sentinel-Lymphknoten-Biopsie
Intervention	Komplette Axilladisektion*
Kontrollintervention	Keine weitere spezifische axilläre Therapie
Outcomes	5-Jahres Überlebensrate, rezidivfreies Überleben, Rezidivhäufigkeit, Metastasierung, Nebenwirkungen, Lebensqualität
Studiendesigns	Randomisierte Kontrollierte Studien (RCTs), Systematische Reviews und Meta-Analysen von RCTs, kontrollierte Beobachtungsstudien mit niedrigem Bias Risiko, falls keine RCTs gefunden werden können; Studiendauer mind. 1 Jahr

* optional adjuvante Chemotherapie

5.3.3. Bewertung der Literatur

Für die Datenextraktion wurde ein standardisiertes Formular entwickelt, das in einer Pilotphase getestet und überarbeitet wurde. Alle Personen, die Daten extrahierten, nahmen an einer Schulung teil, um eine konsistente Beschreibung aller Studien sicherzustellen. Die Angaben zur Datenextraktion sowie zur Beurteilung der internen Validität (Qualität der Studien) eines Begutachters/einer Begutachterin wurden von einer weiteren Person kontrolliert. Unterschiedliche Beurteilungen und Diskrepanzen bei der Datenextraktion wurden mittels Diskussion und Konsens zwischen den zwei BegutachterInnen der Studie oder über die Beziehung einer dritten, unabhängigen Person gelöst.

Für jede inkludierte Studie galt es folgende Charakteristika und Inhalte der Studien zu beschreiben: Beurteilung der internen Validität, detaillierte Informationen zur Studie (Autor, Jahr, Land/Setting der Studie, Finanzierung), Forschungsziel und Hypothese, Dauer der Studie bzw. Beobachtungszeitraum, Studiendesign und Stichprobengröße, Ein- und Ausschlusskriterien, Beschreibung der Messung der Zielparameter und der Intervention, Beschreibung der Studienpopulation hinsichtlich Alter, ethnischem Hintergrund und Stichprobengrößen der Gruppen und die Resultate der Studie.

Beurteilung der methodischen Validität

Analog zur Vorgehensweise bei der Datenextraktion lagen auch für die Beurteilung des Bias-Risikos (interne Validität) der inkludierten Studien standardisierte Beurteilungsfomulare vor. Das Instrument zur Beurteilung von RCTs basiert auf dem Cochrane Risk of Bias Tool (The Cochrane Library 2011). Die Beurteilung der

Beobachtungsstudien orientiert sich an einer Arbeit von Deeks et al (Deeks, JJ et al. 2003). Die Beurteilung der einzelnen Kriterien wurde von zwei BegutachterInnen unabhängig voneinander durchgeführt und resultiert in einer zusammenfassenden Bewertung des Bias-Risikos der Studie in den Kategorien niedriges, unklares und hohes Biasrisiko. Unstimmigkeiten in der Beurteilung lösten die BegutachterInnen via Diskussion und Konsens.

Beurteilung der Stärke der Evidenz

Die Beurteilung der Stärke der Evidenz basiert auf dem Schema der GRADE (Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group (Falck-Ytter, Y et al. 2004). Die Stärke der Evidenz wurde getrennt für wesentliche Endpunkte, die mit den Auftraggebern abgestimmt wurden, bewertet. Folgende vier Bereiche wurden für die Bewertung der Stärke der Evidenz berücksichtigt: Biasrisiko, Konsistenz der Ergebnisse, Direktheit und Präzision der Ergebnisse. Die Bewertung des Biasrisiko beinhaltet eine Einschätzung des Studiendesigns und der aggregierten Qualität der einzelnen Studien. Wenn Studien mit guter Qualität vorhanden waren, wurde die Evidenz mit einem geringen Biasrisiko eingeschätzt. Die Evidenz wurde als konsistent bewertet, wenn die Effektstärken über die einzelnen Studien hinweg ähnlich und in die gleiche Richtung gingen. Wenn die Evidenz die Intervention unmittelbar mit einem Gesundheitsendpunkt in Verbindung gebracht hat und die Studienergebnisse auf die Population übertragbar sind, dann wurde sie als direkt eingeordnet. Die Evidenz wurde als präzise beurteilt, wenn die Studienergebnisse einen geringen Grad an Unsicherheit aufwiesen.

Für die gesammelte Beurteilung der Stärke der Evidenz werden vier Stufen in Anspruch genommen:

Hohe Qualität = Es ist sehr unwahrscheinlich, dass zukünftige Forschungsergebnisse unsere Einschätzung des Effekts verändern.

Mittlere Qualität = Es ist wahrscheinlich, dass zukünftige Forschungsergebnisse einen wichtigen Einfluss auf unsere Einschätzung des Effekts haben werden und sich der Effekt möglicherweise verändert.

Geringe Qualität = Es ist sehr wahrscheinlich, dass zukünftige Forschungsergebnisse einen entscheidenden Einfluss auf unsere Einschätzung des Effekts haben werden und sich der Effekt wahrscheinlich verändert.

Sehr geringe Qualität = Jegliche Einschätzung des Effekts ist sehr unsicher.

5.3.4. Synthese der Literatur

Meta-Analysen konnten mit dem vorhandenen Datenmaterial nicht durchgeführt werden, zu wenige vergleichbare Studien für die jeweiligen Endpunkte und Interventionen standen zur Verfügung. Demgemäß wurde die vorhandene Evidenz deskriptiv zusammengefasst. Dabei wurde darauf geachtet, dass alle Studien, die die gleiche Fragestellung beantworten, gemeinsam dargestellt werden. In der Darstellung werden neben Informationen zu Studiengröße, Studiendauer und interner Validität auch Effektmaße, die Konsistenz der Resultate der verschiedenen Studien und Faktoren, die die externe Validität einschränken können, erläutert. Wenn mehrere Studien vorhanden waren, wurde der Fokus auf die Studie mit der höchsten Aussagekraft gelegt und genauer beschrieben.

Resultate

Insgesamt identifizierten die Literatursuchen 309 relevante Abstracts. Von diesen wurden 84 als Volltexte akquiriert und einer genaueren Begutachtung unterzogen. Drei Studien (fünf Artikel) (Bilimoria, KY et al. 2009; Giuliano, AE et al. 2010; Giuliano, AE et al. 2011; Lucci, A et al. 2007; Yi, M et al. 2010) entsprachen den a priori definierten Einschlusskriterien. Folgende Abbildung stellt den Verlauf der Literaturdurchsicht grafisch dar.

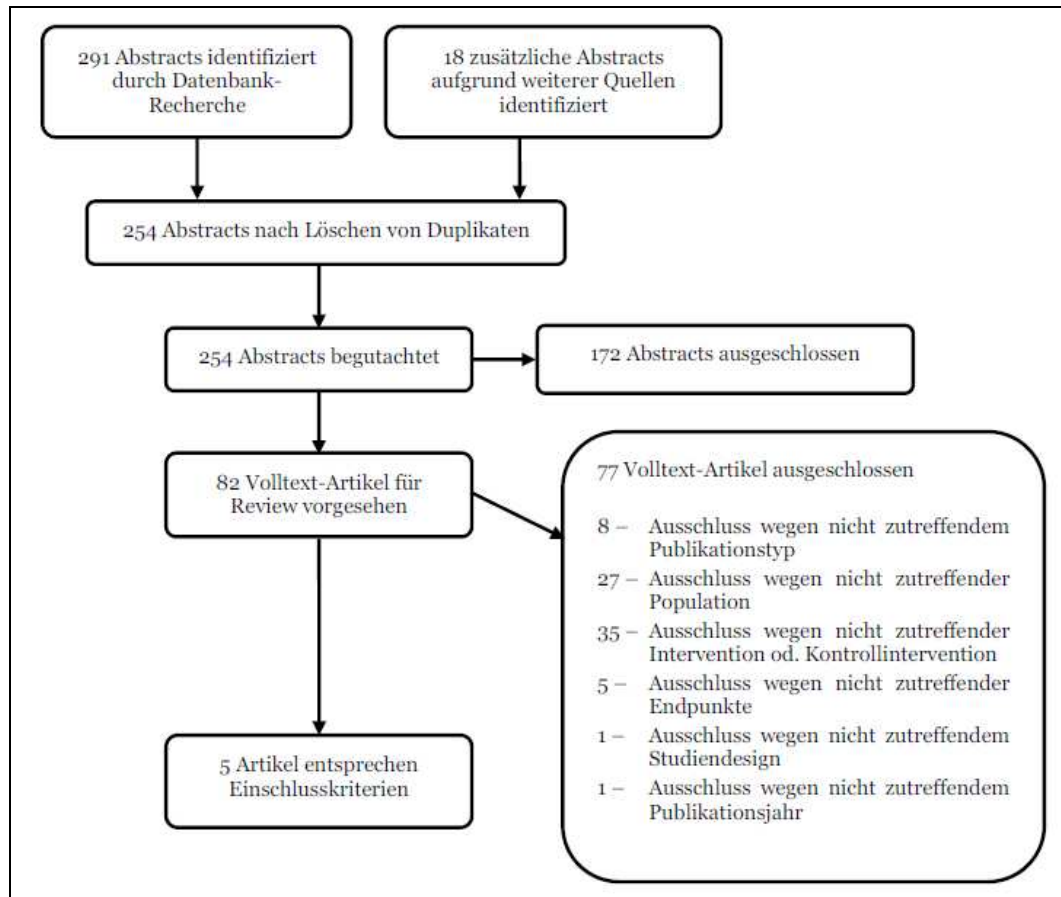


Abbildung 4: Darstellung der Durchsicht der Literatur.

Tabelle 24: Darstellung der wesentlichsten Charakteristika der eingeschlossenen Studien.

Autor, Jahr, Design	Population (n), Durchschnittsalter	Studiendauer (+Follow-Up)	Endpunkte
Bilimoria et al. 2009 Retrospektive Kohortenstudie	Pat. mit Sentinel-pos.- LK, 56 Jahre - SNB+ALND: n = 77.097 - SNB: n = 20.217	Diagnose zw. 1998 und 2000, Median Follow-Up: 63 Monate	- Mortalität - Rezidivrate
Chen et al. 2009 Prospektive Kohortenstudie	Pat. mit Sentinel-pos. LK, 48 Jahre - Level I & II ALND: n = 81 Pat. mit Sentinel-neg. LK, 49 Jahre - SNB: n = 140	16 Monate, Follow-up: 12 Monate	- QoL - Lymphödem - Bewegungs- einschränkung
Dabakuyo et al. 2009 Prospektive Kohortenstudie	K.A. zu Sentinel-LK-Status, 59 Jahre ALND: n = 235 SNB: n = 222 SNB+ALND: n = 61	12 Monate	QoL
Fleissig et al. 2006 RCT	Pat. mit Sentinel-neg. + pos. LK, 57 Jahre - ALND: n = 405 Pat. mit Sentinel-neg. LK, 57 Jahre - SNB: n = 424	18 Monate, Follow-Up bis zu 18 Monaten	- QoL - Bewegungs- einschränkung - Schulterschmerzen - Parästhesien
(Z0011) Giuliano et al. 2010+2011 RCT	Pat. mit Sentinel-pos.- LK, 55 Jahre - SNB+ALND: n = 420 - SNB: n = 436	Rekrutiert 1999 - 2004, Follow-Up: 6,3 Jahre	- Mortalität - Rezidivrate
Int. BCA Study Group: Rudenstam, 2006 RCT	K.A. zu Sentinel-LK-Status, 74 Jahre - SNB+ ALND: n = 234 - SNB: n = 239	9 Jahre, Follow-Up bis zu 24 Monaten	- Bewegungs- einschränkung -Schulterschmerzen
Kell at al., 2010 Metaanalyse: 7 RCT´s	Pat. mit Sentinel-neg. + pos. LK, 56 Jahre - ALND: n = 4.389 - SNB+ALND: n = 3.828 Pat. mit Sentinel-neg. LK, 56 Jahre - SNB: n = 636	Inkludierte Studien von 1998 - 2005	- Lymphödem - Parästhesie - OP-Komplikationen
Kootstra et al, 2008 Prospektive Kohortenstudie	K.A. zu Sentinel-LK-Status, 56 Jahre - ALND: n = 75 Pat. mit Sentinel-neg. LK, 58 Jahre - SNB: n = 61	2 Jahre, Follow-Up bis zu 24 Monate	- QoL - Operations- komplikationen

Autor, Jahr, Design	Population (n), Durchschnittsalter	Studiendauer (+Follow-Up)	Endpunkte
	Pat. mit Sentinel-pos. LK, 53 Jahre - SNB+ALND: n = 59		
(Z0011) Lucci et al., 2007 RCT	Pat. mit Sentinel-pos.- LK , 55 Jahre - SNB+ALND: n = 445 - SNB: n = 446	Rekrutiert zw. Mai 1999 und Dez. 2004 Follow-Up: bis zu 12 Monate	- Lymphödem - Parästhesie - OP-Komplikationen
Yi et al, 2010 Retrospektive Kohortenstudie	Pat. mit Sentinel-pos.- LK , 57 Jahre - SNB+ALND: n = 16,432 - SNB: n = 3,240	Diagnose 1998 - 2004, Follow-Up: 50 Monate	- Mortalität - Rezidivrate

5.4. Zusammenfassung der Evidenzgrundlagen zu den einzelnen Statements

Die jeweiligen Quellen, die im Aktualisierungsverfahren genutzt wurden, um die Evidenzbasierung zu sichern, werden in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Quellen des Aktualisierungsverfahrens.

Statement	NZGG	NICE	Cochrane	systematische Recherche	GCP	bestätigende Literatur aus der Handrecherche keine inhaltliche Änderung	keine Änderungen
Info-1					X	X	
Info-2		X					
Info-3	X				X		
Früh-1 *							Übernahme aus S3 Früherkennung
Früh-2 *							Übernahme aus S3 Früherkennung
Früh-3 *							Übernahme aus S3 Früherkennung

Statement	NZGG	NICE	Cochrane	systematische Recherche	GCP	bestätigende Literatur aus der Handrecherche keine inhaltliche Änderung	keine Änderungen
Risk-1					X		
Risk-2a							X
Risk-2b					X		X
Risk-3					X		X
Risk-4					X		X
Risk-5 *	X					X	
Stag-1a	X	X					
Stag-1b *							X
Stag-1c						X	
Stag-2a	X	X					
Stag-2b *						X	
Stag-3a	X	X					
Stag-3b *		X					
Stag-3c *						X	

Statement	NZGG	NICE	Cochrane	systematische Recherche	GCP	bestätigende Literatur aus der Handrecherche keine inhaltliche Änderung	keine Änderungen
Stag-3d					X	X	
Stag-4a	X	X				X	
Stag-4b					X		
Stag-5a *		X				X	
Stag-5b *		X				X	
Stag-5c *		X				X	
Stag-5d *							X
Stag-5e					X		
Stag-5f					X	X	
Stag-5g					X	X	
Stag-5h *		X					
Stag-6a					X	X	
Stag-6b *						X	
Stag-6c *						X	

Statement	NZGG	NICE	Cochrane	systematische Recherche	GCP	bestätigende Literatur aus der Handrecherche keine inhaltliche Änderung	keine Änderungen
Stag-6d					X	X	
Stag-6e					X	X	
Stag-7 *	X	X					
Präinv-1					X	X	
Präinv-2		X			X	X	
Präinv-3a *		X				X	
Präinv-3b						X	
Präinv-4a			X			X	
Präinv-4b			X			X	
Präinv-5					X		
Operativ-1a					X		
Operativ-1b						X	
Operativ-2 **						X	
Operativ-3a						X	

Statement	NZGG	NICE	Cochrane	systematische Recherche	GCP	bestätigende Literatur aus der Handrecherche keine inhaltliche Änderung	keine Änderungen
Operativ-3b					X	X	
Operativ-4 *						X	
Operativ-5		X				X	
Operativ-6a		X			X	X	
Operativ-6b						X	
Operativ-6c		X					
Operativ-6d					X		
Operativ-6e						X	
Operativ-6f					X		
Operativ-6g					X		
Operativ-6h					X		
Operativ-7		X			X		
Patho-1					X	X	
Patho-2					X	X	
Patho-3					X	X	

Statement	NZGG	NICE	Cochrane	systematische Recherche	GCP	bestätigende Literatur aus der Handrecherche keine inhaltliche Änderung	keine Änderungen
Patho-4a *	X	X				X	
Patho-4b	X	X			X	X	
Patho-4c						X	
Patho-4d	X	X			X	X	
Patho-5.1a	X					X	
Patho-5.1b	X	X				X	
Patho-5.1c *	X					X	
Patho-5.1d *	X					X	
Patho-5.1e	X					X	
Patho-5.1f					X		
Patho-5.1g						X	
Patho-5.1h						X	
Patho-5.1i	X	X				X	
Patho-5.1j						X	

Statement	NZGG	NICE	Cochrane	systematische Recherche	GCP	bestätigende Literatur aus der Handrecherche keine inhaltliche Änderung	keine Änderungen
Patho-5.1k					X	X	
Patho-5.1l					X	X	
Patho-5.2						X	
Patho-6	X				X		
Patho-7	X				X		
RT-1	X					X	
RT-2a	X	X				X	
RT-2b						X	
RT-2c						X	
RT-2d						X	
RT-2e	X					X	
RT-3 **						X	
RT-4a	X	X				X	
RT-4b	X	X				X	
RT-4c	X	X				X	

Statement	NZGG	NICE	Cochrane	systematische Recherche	GCP	bestätigende Literatur aus der Handrecherche keine inhaltliche Änderung	keine Änderungen
RT-4d **						X	
RT-5a *		X				X	
RT-5b *	X	X				X	
RT-5c *						X	
RT-5d	X	X			X		
RT-5e *	X	X				X	
RT-5f *						X	
RT-5g					X		
RT-6a		X				X	
RT-6b						X	
RT-7		X	X			X	
RT-8					X	X	
RT-9							X
Adj-1					X		

Statement	NZGG	NICE	Cochrane	systematische Recherche	GCP	bestätigende Literatur aus der Handrecherche keine inhaltliche Änderung	keine Änderungen
Adj-2							X
Adj-3						X	
Adj-4		X			X		
Adj-5						X	
Adj-6a		X				X	
Adj-6b		X				X	
Adj-7						X	
Adj-8	X					X	
Adj-9a	X	X				X	
Adj-9b						X	
Adj-9c							X
Adj-10						X	
Adj-11	X		X			X	
Adj-12			X				
Adj-13					X	X	

Statement	NZGG	NICE	Cochrane	systematische Recherche	GCP	bestätigende Literatur aus der Handrecherche keine inhaltliche Änderung	keine Änderungen
Adj-14a						X	
Adj-14b						X	
Adj-14c						X	
Adj-15					X		
Adj-16					X	X	
Adj-17a	X	X					
Adj-17b						X	
Adj-17c					X		
Rez-1a					X		
Rez-1b							X
Rez-1c					X		
Rez-1d					X		
Rez-2					X		
Rez-3					X		
Rez-4			X		X		

Statement	NZGG	NICE	Cochrane	systematische Recherche	GCP	bestätigende Literatur aus der Handrecherche keine inhaltliche Änderung	keine Änderungen
Rez-5a					X		
Rez-5b					X		
Met-1		X			X		
Met-2					X		
Met-3		X					
Met-4		X					
Met-5		X					
Met-6			X				
Met-7		X				X	
Met-8		X					
Met-9		X	X			X	
Met-10					X		
Met-11					X		
Met-12					X		
Met-13					X		

Statement	NZGG	NICE	Cochrane	systematische Recherche	GCP	bestätigende Literatur aus der Handrecherche keine inhaltliche Änderung	keine Änderungen
Met-14a			X				
Met-14b			X				
Met-15			X		X		
Met-16						X	
Met-17			X				
Met-18		X			X		
Met-19a					X	X	
Met-19b						X	
Met-20					X		
Met-21					X	X	
Met-22		X					
Met-23					X		
Met-24					X		
Met-25		X			X		
Met-26 *		X					

Statement	NZGG	NICE	Cochrane	systematische Recherche	GCP	bestätigende Literatur aus der Handrecherche keine inhaltliche Änderung	keine Änderungen
Met-27 **			X				
Met-28					X		
Met-29					X		
Psych-1a		X	X				
Psych-1b		X					
Psych-2					X		
Psych-3		X			X		
Psych-4							X
Supp-1			X				
Reha-1					X		
Reha-2						X	
Reha-3			X				
Reha-4			X				
Reha-5					X	X	
Nach-1			X		X	X	

Statement	NZGG	NICE	Cochrane	systematische Recherche	GCP	bestätigende Literatur aus der Handrecherche keine inhaltliche Änderung	keine Änderungen
Nach-2					X	X	
Nach-3					X		
Nach-4					X		
Nach-5			X		X		
Nach-6		X					
Nach-7					X		
Nach-8					X	X	
Nach-9					X		
Pall-1					X		
Pall-2					X		
Kompl-1					X		
Kompl-2					X		
Kompl-3					X	X	
Kompl-4			X				
Kompl-5					X		

Statement	NZGG	NICE	Cochrane	systematische Recherche	GCP	bestätigende Literatur aus der Handrecherche keine inhaltliche Änderung	keine Änderungen
Doku-1					X		

Bei einzelnen Empfehlungen dieser Leitlinie findet sich eine deutliche Diskrepanz zwischen Evidenzlevel und Empfehlungsstärke. Dies betrifft zum einen adaptierte Empfehlungen, wobei aus der Synopse entsprechende Level und Empfehlungsstärken direkt von einer Quell-Leitlinie in diese Leitlinie übernommen wurden (diese sind mit einem * versehen). Zum anderen betrifft dies Empfehlungen, deren Empfehlungsstärke innerhalb der S3-Konsensustreffen abgestimmt wurde (diese sind mit zwei ** versehen). So zeigt sich für manche diagnostische und therapeutische Verfahren zwar eine geringe methodische Studienqualität, jedoch eine hohe Empfehlungsstärke. Dies ist darin begründet, dass neben der zugrunde liegenden Evidenz auch die in Kapitel 5.5 dargelegten Konsensusaspekte mit berücksichtigt wurden.

5.5. Formulierung der Empfehlung und formale Konsensusfindung: 2. Konsensusprozess

Der zweite Konsensusprozess diente der inhaltlichen Konsentierung und Graduierung der Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie.

Die Grundlage bildeten 2 strukturierte Konsensuskonferenzen mit Moderation durch eine neutrale, in den Konsensustechniken geschulte und erfahrene Vertreterin der AWMF (I. Kopp), durchgeführt am 31.10.2011 bis 01.11.2011 in Berlin und am 23.11.2011 in Frankfurt. Hier wurden alle Statements und Empfehlungen entsprechend der Ergebnisse der Überarbeitung vorgestellt (Expertenkonsens, Leitlinienadaption, aggregierte Evidenzquellen aus der Cochrane Library, Evidenzbericht). Der Ablauf der Konsensuskonferenzen gestaltete sich wie folgt:

Teil I: Kurzvorträge und Diskussion

- Einführung in die Technik der formalem Konsensusverfahren
- Diskussion potentieller Interessenskonflikte der Abstimmungsberechtigten und des Umgangs damit (siehe Kap. 7)
- Darstellung des medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstandes für jeden Themenkomplex
- Gelegenheit zu Rückfragen zum methodischen Vorgehen, zur Begründung der Ergebnisse im Plenum.

Teil 2: Strukturierte Konsensusfindung

- Kapitelweises Vorgehen, Aufruf jeder Kernaussage bzw. jeder Empfehlung einzeln durch den Moderator
- Registrierung von Stellungnahmen und Änderungsanträgen aus dem Plenum durch den Moderator
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge
- Vorherabstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen
- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens
- Debattieren und Diskutieren
- Endgültige Abstimmung und Feststellung der Konsensusstärke

Definition der Konsensusstärke

1. Starker Konsens	≥ 95 bis 100 % der Teilnehmer
2. Konsens	≥ 75 bis < 95 % der Teilnehmer
3. Mehrheitliche Zustimmung	≥ 50 bis < 75 % der Teilnehmer
4. Kein Konsens	< 50 % der Teilnehmer

Eine letzte Überarbeitung noch nicht konsensfähiger Statements, der Hintergrundtexte zu den Empfehlungen, der Algorithmen und der Anforderungen zur Qualitätssicherung sowie der Qualitätsindikatoren erfolgte nach dem 2. Konsensustreffen. Die endgültige

Abstimmung erfolgte im Delphi-Verfahren. Adressaten waren alle Mitglieder der Leitliniengruppe.

Bei der Delphi-Technik handelt es sich um eine mehrstufige Befragungsmethode. Durch einen entstehenden Rückkopplungsprozess durch die Information der Teilnehmer über die Gruppenantwort wird versucht, den Gruppenmitgliedern die Möglichkeit einer Überprüfung bzw. eines Vergleichs ihrer Aussagen zu geben.

Ablauf:

- Einholen der Beiträge schriftlich mittels strukturierter Fragebögen
Dabei wurden zu jedem Kapitel folgende Angaben erfragt:
 - Zustimmung
 - Keine Zustimmung
 - Konkrete und begründete Änderungsvorschläge.
- Zusammenfassung der Beiträge und Rückmeldung an die Gruppe
- Fortführung der Befragungsrunden bis zum Erreichen einer Gruppenantwort (Konsens oder begründeter Dissens).

Die Abstimmungsverläufe wurden mit allen inhaltlichen Beiträgen, Abstimmungsergebnissen und Bewertung der Stärke des Konsens, einschließlich der Bereiche, in denen kein Konsensus erzielt wurde und Darstellung der Gründe für Minderheitsmeinungen dokumentiert und protokolliert.

Ein Antrag auf Einsichtnahme in die vollständige Dokumentation zu den Konsensusverfahren und deren Protokolle kann schriftlich an den Leitlinienkoordinator gestellt werden.

5.6. Formulierung und Graduierung von Aussagen und Empfehlungen

Die vorliegende Leitlinie orientiert sich bei der Darlegung der Evidenzstärke am Schema des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (vollständig verfügbar unter: www.cebm.net, Version 2009).

Die Stärke der Evidenz ist kennzeichnend für die methodische Validität der einer Aussage oder Empfehlung zugrunde liegenden Studien. Dabei wird neben dem Studiendesign auch die Durchführungs- und Auswertungsqualität der Studien betrachtet. Bei Feststellung eines Risikos für systematische Verzerrungen der Ergebnisse aufgrund methodischer Mängel erfolgt eine Abstufung um einen Level, bei erheblichen Mängeln ein Ausschluss der Studie.

Level of Evidence (LOE)		Studien zu Therapie, Prävention, Ätiologie	Studien zur Güte diagnostischer Testverfahren
1	1a	Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) mit geringem Risiko für Verzerrungen	Qualitativ hochwertiger Systematischer Review (SR) von Validierungs-Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen
	1b	Einzelne RCT mit geringem Risiko für Verzerrungen	Einzelne Validierungs-Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen
	1c	„Alle oder Keiner“-Prinzip*	Absolute SpPins und SnNouts **
2	2a	SR von Kohortenstudien mit geringem Risiko für Verzerrungen	SR von explorativen Kohortenstudien
	2b	Einzelne Kohortenstudie mit geringem Risiko für Verzerrungen	Explorative Kohortenstudie
	2c	Ergebnisforschung; ökologische Studien	-
3	3a	SR von Fallkontrollstudien	SR von 3b 3 und besseren Studien
	3b	Einzelne Fallkontrollstudie	Kohortenstudie Studie mit Risiko für Verzerrungen (nicht-konsekutiv oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards)
4		Fallserie	Diagnostische Fallkontrollstudie
5		Expertenmeinung oder basierend auf pathophysiologischen Modellen oder experimenteller Grundlagenforschung oder „Grundprinzipien“	

* Dramatische Effekte, z.B. alle Patienten starben, bevor die Therapie verfügbar war und nach Einführung der Therapie überlebten einige

** „Absolute SpPin“: Spezifität des Tests ist so hoch, dass ein positives Ergebnis die Diagnose sicher einschließt. „Absolute SnNout“: Sensitivität des Tests ist so hoch, dass ein negative Ergebnis die Diagnose ausschließt.

In den Quell-Leitlinien, den Quellen aggregierter Evidenz und im beauftragten Evidenzreport, die für die Aktualisierung der Inhalte der Leitlinie genutzt wurden, wurden unterschiedliche Schemata zur Graduierung der Evidenzstärke verwendet. Um dem Leser die Orientierung zu erleichtern und eine komplette Neubewertung der den Quellen zugrundeliegenden Studien zu vermeiden, wurde entschieden, das vorliegende, einheitliche, wenngleich nicht perfekte Schema zur Darlegung der Evidenzstärken zu verwenden und die Angaben aus den Quellen entsprechend zu übersetzen. Bei der Übersetzung wurde Sorge getragen, dass die Angaben der Evidenzstärken nicht geändert wurden (siehe Kapitel 4.3).

Die Stärke einer Empfehlung korrespondiert mit dem Ergebnis der klinischen Beurteilung der Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der methodisch aufgearbeiteten Evidenzen, im englischen auch considered judgement genannt. Die Vergabe der Empfehlungsgrade enthält explizit Elemente und erfolgte im Rahmen des strukturierten Konsensusverfahrens. Sie berücksichtigt neben der zugrunde liegenden Evidenz die folgenden Aspekte:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Schaden-Verhältnis
- ethische und rechtliche Verpflichtungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit auf die Patientenzielgruppe und das Deutsche Gesundheitssystem
- Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag, insbesondere in verschiedenen Versorgungsbereichen.

Die Empfehlungsgrade drücken kurz gefasst den Grad der Sicherheit aus, dass der erwartbare Nutzen der Intervention den möglichen Schaden aufwiegt (Netto-Nutzen) und die erwartbaren positiven Effekte ein für die Patienten relevantes Ausmaß erreichen. Im Fall von Negativempfehlungen (soll nicht) wird entsprechend die Sicherheit über einen fehlenden Nutzen bzw. möglichen Schaden ausgedrückt.

Die Empfehlungen werden nach Möglichkeit entsprechend der Graduierung formuliert.

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Negative Empfehlungen werden sprachlich ausgedrückt (nicht).

In der Leitlinie werden alle evidenzbasierten Kernaussagen und Empfehlungen hinsichtlich der Evidenzstärke und Empfehlungen zusätzlich mit dem Grad der Empfehlung ausgewiesen. In der Regel bestimmt die Evidenzstärke die Stärke der Empfehlung, Abweichungen des Evidenzgrades und des Empfehlungsgrades aufgrund der oben genannten Aspekte der klinischen Beurteilung werden entsprechend begründet (siehe auch Tabelle 25).

Statements/Empfehlungen, für die eine Überarbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als solche ausgewiesen mit der Graduierung „GCP“. Für die Graduierung wurden keine Symbole verwendet, die Stärke der Empfehlung ergibt sich implizit aus der Syntax (soll/sollte/kann).

Alle Empfehlungen und ihre Graduierung wurden im Rahmen des zweiten, formalen Konsensusprozesses verabschiedet.

5.7. Maßnahmen zur Qualitätssicherung der Leitlinienaktualisierung

Zur Unterstützung inhaltlicher Arbeit in den themenspezifischen Arbeitsgemeinschaften und zur Qualitätssicherung der Prozesse wurden von der Steuergruppe folgende Maßnahmen eingesetzt:

1. Bereitstellung von Arbeitsmaterial einschließlich Anleitungen, DVD, PDF-Bibliothek mit allen Volltexten aus der orientierenden Literaturrecherche durch das Leitlinien-Sekretariat, Leitliniensynopse des ÄZQ, Evidenztabelle zu Cochrane-Reviews (siehe Kap. 5.2), Evidenzreport (siehe Kap. 5.3)
2. Formalisierte, gelenkte Korrespondenz (Rückbestätigung, Änderungssystem)
3. Protokollierung zu den Abstimmungen (schriftlich)
4. Vorab festgelegte Verfahrensabläufe
 - Konzept zur Aktualisierung
 - Zeit-Verantwortlichkeiten- und Finanzierungsplan
5. Transparenz zu Entwicklungsprozess und Verantwortlichkeiten (Leitlinienreport)
6. Schriftliches Einverständnis der beteiligten Organisationen und der Autoren zur Publikation
8. Archivierung der Dokumente für 10 Jahre.

Ein Antrag auf die Einsichtnahme in die Gesamtdokumentation der Leitlinienentwicklung bzw. des Aktualisierungsverfahrens kann schriftlich an den Koordinator gestellt werden.

6. Implementierung und Evaluierung, Qualitätsindikatoren

Die Verbreitung der in Kapitel 1 aufgeführten Elemente der Leitlinie, einschließlich der Patientinnenleitlinien, sind Bestandteile der Implementierungsstrategie. Es wird explizit angeregt, unter Bezugnahme auf diese Publikationen die Leitlinie in die Anwendung zu überführen. Hierzu zählen z. B.:

- Umsetzung in Klinik und Praxis im Rahmen des Qualitätsmanagements z. B. über klinische lokale Behandlungspfade, Schulungen, lokale Entwicklung von Hilfsmitteln wie Kitteltaschenformate und Einbindung in Klinik- und Praxis-Informationssysteme
- Umsetzung der Fraueninformation z.B. durch Postkartenformate, Internetdarstellungen, Broschüren, die lokal für die betroffenen verfügbar sind.

Die Verbreitung und Implementierung der Leitlinie wird weiterhin unterstützt durch:

- Öffentlichkeitswirksame Darstellung durch das Leitlinienprogramm Onkologie
- Pressemeldung an den Informationsdienst Wissenschaft idw (idw-online.de)
- Pressekonferenzen
- Beiträge zu Fachzeitschriften, Fachbüchern, Kongressen, Seminaren
- Erstellung von Materialien für die Fort- und Weiterbildung (CME-Beiträge).

Die Evaluierung ist an den Zielen der Leitlinie auszurichten. Darüber hinaus sind die in der Leitlinie dargelegten Qualitätsindikatoren geeignete Messgrößen für die Evaluation. Forschungsbedarf und Forschungsfragen, die sich im Rahmen der Erstellung und Überarbeitung der Leitlinie ergaben, sind in der aktualisierten Langfassung der Leitlinie ausgewiesen. Die Auswirkungen der Implementierung, insbesondere die Fragen zur Effektivität und Effizienz der Versorgung sind weiter zu untersuchen. Hier besteht Forschungsbedarf auf dem Gebiet der Versorgungsforschung. Die begleitende Evaluierung im Rahmen der Versorgungsforschung ist ein wichtiges Anliegen. Förderungen sind z. B. im Rahmen von Projekt-Ausschreibungen anzuregen.

Demgegenüber ist die Einführung einer datensparsamen, einheitlichen Tumordokumentation eine Kernforderung des Nationalen Krebsplans (BMG 2012).

Nach Einschätzung der Leitliniengruppe gehen die derzeit vorgegebenen Dokumentationen zum Versorgungsaspekt Mammakarzinom weit über das hinaus, was für die Organisation der komplexen Versorgungskette sowie für die Qualitätsoptimierung und -transparenz tatsächlich erforderlich wäre. Im Rahmen der Aktualisierung der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau wurden daher die in der letzten Version der Leitlinie vorgeschlagenen und die aktuell im Rahmen verschiedener Qualitätssicherungssysteme erfassten klinischen Messgrößen (Qualitätsindikatoren, Kennzahlen) kritisch bewertet.

Der Überarbeitungsprozess umfasst im Grundsatz fünf Schritte:

1. Prüfung der Notwendigkeit bestehender, bereits eingesetzter Qualitätsindikatoren in Hinblick auf ein noch weiterhin bestehendes Verbesserungspotential für die Versorgung anhand gemessener Ergebnisse.
2. Prüfung der Notwendigkeit von Überarbeitungen bestehender Qualitätsindikatoren aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse anhand der aktualisierten Leitlinienempfehlungen mit hoher Empfehlungsstärke.
3. Bewertung der Relevanz, Wissenschaftlichkeit und Praktikabilität.
4. Zuordnung der nach den Schritten 1-3 eingeschlossenen Qualitätsindikatoren zu bestehenden QS-Systemen.
5. Abschließende Konsentierung durch die Mitglieder der Expertengruppe Qualitätsindikatoren und durch die Leitliniengruppe.

Zur Umsetzung des methodischen Konzepts wurde eine Expertengruppe mit Beteiligung von Vertretern der auf nationaler Ebene mit der Qualitätssicherung befassten Organisationen und auf dem Gebiet erfahrenen Wissenschaftlern etabliert (siehe Kap. 3.1.1).

Im Rahmen der Planung der Überarbeitung wurde zunächst eine Liste zu prüfender Indikatoren erstellt. Dabei wurden folgende bestehende Qualitätsindikatoren und Dokumentationsanforderungen tabellarisch gelistet:

- In der Version des Jahres 2008 der S3 Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms vorgeschlagene Qualitätsindikatoren
- Kennzahlen der zertifizierten Brustkrebszentren (DKG 2012)
- Kennzahlen des AQUA-Instituts für die sektorenübergreifende Qualitätssicherung (AQUA 2011)
- Dokumentationsanforderungen im Rahmen der Disease Management-Programme (DMP)
- Basisdatensatz der klinischen und epidemiologischen Krebsregister (ADT 2008).

Zusätzlich wurden für die Prüfung der Notwendigkeit von Überarbeitungen bestehender Qualitätsindikatoren aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse aus den starken Empfehlungen (graduiert mit „A“, Syntax „soll“) der aktualisierten Leitlinienversion Vorschläge für Qualitätsindikatoren mit Definition von Zähler und Nenner abgeleitet. Hierbei wurden sowohl evidenzbasierte als auch Expertenkonsensbasierte Empfehlungen berücksichtigt. Daraus wurde eine Liste neuer potentieller und zu prüfender Qualitätsindikatoren (QI) erstellt.

Im Januar 2012 erfolgte ein Treffen der Expertengruppe Qualitätsindikatoren mit

- Einführung in das methodische Konzept zur Überarbeitung der Qualitätsindikatoren.
- Präsentation der Ergebnisse für bestehende QI aus Zertifizierungsverfahren der Deutschen Krebsgesellschaft.
- Berücksichtigung der Ergebnisse für QI aus den weiteren bestehenden Qualitätssicherungsverfahren.
- Feststellung, ob anhand der Ergebnisse noch ein Verbesserungspotential der Versorgung für die bestehenden QI zu erwarten ist.

- Feststellung des Überarbeitungsbedarfs bestehender Qualitätsindikatoren aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse durch Vergleich mit der Liste neuer, potentiell zu prüfender Indikatoren auf der Grundlage der aktualisierten Leitlinienempfehlungen.
- Feststellung des Bedarfs der Vereinheitlichung der Formulierung und Definition von Qualitätsindikatoren zur Vermeidung von Doppeldokumentationen.

Indikatoren, für die kein Verbesserungspotential mehr angenommen wurde, wurden aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Zusätzlich wurden Neuformulierungen von Qualitätsindikatoren aufgrund eines festgestellten Überarbeitungsbedarfs beschlossen. Schließlich wurde eine einheitliche Formulierung und Definition der aktualisierten Qualitätsindikatoren konsentiert, um Mehrfachdokumentationen zu vermeiden. Dazu wurden im Nachgang des Treffens die Listen bestehender und potentiell neuer Indikatoren zusammengefasst.

Das resultierende Indikatorset wurde hinsichtlich Relevanz, Wissenschaftlichkeit und Praktikabilität schriftlich durch die Expertengruppe bewertet.

Die Bewertung erfolgte mithilfe des QUALIFY-Instruments (BQS 2007) durch die Expertengruppe Qualitätsindikatoren. Aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse neu generierte Indikatoren QI wurden anhand 5 ausgewählter Kriterien des Instruments bewertet:

- Bedeutung für das Versorgungssystem
- Klarheit der Definitionen
- Beeinflussbarkeit der Indikatoreausprägung
- Risiko für Fehlsteuerung
- Evidenz- und Konsensbasierung des Indikators.

Die Bewertung der bereits bestehenden Indikatoren wurde durch die Expertengruppe über eine vollständige QUALIFY-Bewertung durchgeführt. Grundlage dieser Bewertung war die qualitative Kenntnis der zugrunde liegenden Daten durch die Experten. Eine statistische Prüfung der QUALIFY-Bewertungen innerhalb der Gruppe, beispielsweise der Reliabilität, erfolgte nicht.

Die am besten bewerteten QI wurden als finales Set von der Expertengruppe Qualitätsindikatoren im Rahmen einer Telefonkonferenz nochmals diskutiert und konsentiert. Das konsentierte Set wurde an das AQUA-Institut gesandt mit der Bitte um Überprüfung, ob die überarbeiteten Qualitätsindikatorformulierungen und Definitionen auch für die externe vergleichende Qualitätssicherung nach §137 SGB V übernommen werden können. Aus der Überprüfung durch die Fachgruppe am AQUA-Institut ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen, die umgesetzt wurden.

Das Indikatorenset wurde durch die gesamte Leitliniengruppe im Rahmen der Verabschiedung des Gesamtmanuskripts im schriftlichen Umlaufverfahren konsentiert.

Eine Auflistung der so konsentierten Messgrößen und Qualitätsindikatoren, die im Rahmen der externen vergleichenden Qualitätssicherung nach §137a SGBV, der Zertifizierungsverfahren der Deutschen Krebsgesellschaft und den klinischen Krebsregistern zur Qualitätsmessung genutzt werden, findet sich in der Langversion der Leitlinie. Die detaillierte Dokumentation des o.g. Prozesses und die Bewertungsbögen kann auf Anfrage beim Leitlinienkoordinator eingesehen werden.

7. Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Aktualisierung der S3-Leitlinie wurde durch die Deutsche Krebshilfe e.V. im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie mit 104.258 Euro gefördert. Diese Mittel wurden eingesetzt für Personalkosten, im Rahmen der Planungstreffen und Konsensusverfahren angefallene Kosten (Reisekosten für alle Teilnehmer, Saalmieten, Technik und Catering), Kosten für Büromaterial und Aufwandsentschädigungen für den Einsatz externer Experten zur methodischen Unterstützung. Die Erstellung, bzw. Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation.

Die Mitglieder der Leitliniengruppe legten eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenskonflikten, vor allem gegenüber der Industrie, vor. Erhoben wurden die Konflikterklärungen mit dem zum Zeitpunkt des Aktualisierungsverfahrens gültigen Formblatt des Leitlinienprogramms Onkologie und der AWMF.

Tabelle 26 zeigt eine tabellarische Zusammenfassung dieser Konflikterklärungen.

Tabelle 26: Erklärungen über Interessenkonflikte: Tabellarische Zusammenfassung.

		Prof. Dr. U.-S. Albert	PD Dr. M. Angele	Prof. Dr. H.H. Bartsch	Prof. Dr. A. Baum
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	nein	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	ja	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja	nein	ja	ja
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

		Prof. Dr. M.W. Beckmann	Prof. Dr. U. Bick	Prof. Dr. J.-U. Blohmer	Prof. Dr. A. Buck
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	ja	ja	ja
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja	ja	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	ja	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	ja	nein	nein	ja
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja	ja	ja	ja
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

		Prof. Dr. W. Budach	Dr. S. Bungard	Prof. Dr. F. Degenhardt	Prof. Dr. M. Dietel
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja	nein	ja
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	nein	nein	ja
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	nein	nein	ja
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja	nein	nein	ja
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

		Prof. Dr. J. Dunst	Prof. Dr. G. Emons	Prof. Dr. J. Engel	Dr. B. Ernst
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	ja	nein	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	ja	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja	ja	ja	ja
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

		A. Feller	Dr. M. Follmann MPH MSc	Dr. J. Gärtner	Prof. Dr. M. Geraedts
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	ja	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	ja	ja
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	ja	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	nein	ja	ja
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	ja	nein

		Prof. Dr. B. Gerber	Dr. C. Gerlach	Prof. Dr. N. Harbeck	Prof. Dr. C. Heitmann
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	nein	ja	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	ja	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	ja	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja	ja	ja	nein
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

		U. Henscher	Prof. Dr. S. Heywang-Köbrunner	Prof. Dr. D. Hölzel	Dr. J. Hübner
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	ja
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja	nein	ja	nein
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

		Prof. Dr. C. Jackisch	Prof. Dr. W. Janni	Dr. M. Klinkhammer-Schalke	Dr. K. Knauth
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	ja	nein	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	ja	nein	nein
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

		Prof. Dr. I. Kopp	Dr. K. König	Prof. Dr. R. Kreienberg	Prof. Dr. H. Kreipe
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	ja	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	ja	ja
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	ja
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja	nein	ja	ja
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	ja	nein	nein	nein

		Prof. Dr. T. Kühn	Prof. Dr. H. Link	PD Dr. A. Lebeau	Prof. Dr. N. Maass
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	ja	ja	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	ja	nein	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja	ja	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	ja	ja	ja
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

		Dr. H. Madjar	Dr. N. Marschner	Dr. M. Marx	Prof. Dr. A. Meindl
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja	nein	ja
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja	nein	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	ja	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja	nein	ja	nein
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

		Prof. Dr. G. Minckwitz	Prof. Dr. V. Möbus	I. Naß-Griegoleit	K. Paradies
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	nein	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	ja	nein	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	ja	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	nein	nein	nein
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

		Prof. Dr. K. Possinger	K. Pottkämper	PD Dr. K. Rhiem	H. Ruppert
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	nein	ja	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	nein	nein	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja	nein	nein	ja
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

		Prof. Dr. A. Scharl	Prof. Dr. W. Schlake	Prof. Dr. R. Schmutzler	Prof. Dr. A. Schneeweiss
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	ja	ja	ja
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	nein	ja	ja
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	ja	ja
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja	ja	ja	ja
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

		Prof. Dr. I. Schreer	H. Schulte	Dr. N. Skoetz	Prof. Dr. R. Souchon
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja	ja	nein	ja
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein	nein	nein

		Prof. Dr. C. Thomssen	Prof. Dr. M. Untch	Prof. Dr. U. Wagner	Prof. Dr. J. Weis
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	ja	nein	ja
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	ja	ja	ja
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	ja	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein	ja	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja	ja	ja	ja
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	ja	nein	nein	nein

		PD Dr. A. Wöckel	T. Zemmler
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	ja	nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	nein	nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	nein	nein
5	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	nein	nein
6	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	nein	nein
7	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	ja	nein
8	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	nein	nein

Im Folgenden wurden die Interessenkonflikterklärungen der Mitglieder der Leitliniengruppe durch den Koordinator bewertet (Tabelle 27). Bei Vorliegen von Interessenkonflikten mit erheblicher Relevanz für das Thema der Leitlinie (Rang 4) wurde der Teilnehmer vom Abstimmungsverfahren ausgeschlossen.

Tabelle 27: Interessenkonflikte.

Funktion	Fachgesellschaft	Name	Bemerkung *
Steuergruppe		U.S. Albert	3
AG-Mitglied	Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie(CAO-V)	M. Angele	2
AG-Mitglied	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS); Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW) e.V.	H.H. Bartsch	2
AG-Mitglied	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	E. Baum	1
Experte	Deutsche Krebsgesellschaft	M.W. Beckmann	3 (Verträge CHT)
AG-Mitglied	Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	U. Bick	3 (Bildgeb. Syst.)
AG-Mitglied	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	J. Blohmer	3 (Vorträge CHT)
Experte	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	A. Buck	3 (Bildgebung)
AG-Mitglied	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	W. Budach	3
AG-Mitglied	BQS Institut für Qualität und Patientensicherheit	S. Bungard	1
AG-Mitglied	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	F. Degenhardt	2
AG-Mitglied	Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	M. Dietel	3 (Berater)
AG-Mitglied	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	J. Dunst	3 (Vorträge, Forschung)
AG-Mitglied	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	G. Emons	3 (Vorträge, Forschung)
AG-Mitglied	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT); Tumorregister München (TRM)	J. Engel	2
AG-Mitglied	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	B. Ernst	2

Funktion	Fachgesellschaft	Name	Bemerkung *
Experte	AQUA Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung	A. Feller	1
Steuergruppe	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.	M. Follmann	1
AG-Mitglied	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	J. Gärtner	3 (Vorträge)
Experte	Institut für Gesundheitssystemforschung	M. Geraedts	2 (Vorträge)
AG-Mitglied	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	B. Gerber	3 (Vorträge)
AG-Mitglied	Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	C. Gerlach	1
AG-Mitglied	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	N. Harbeck	3 (Vorträge, Gutachten, Beratung)
AG-Mitglied	Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgie (DGPRÄC)	C. Heitmann	2
AG-Mitglied	Deutscher Verband für Physiotherapie, Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK)	U. Henscher	1
Experte	Mammographiescreening	S. Heywang-Köbrunner	3 (Bildgebung)
Experte	Institut für Med. Informationsbearbeitung	D. Hölzel	2
AG-Mitglied	AG Prävention und integrative Medizin in der Onkologie (PRIO)	J. Hübner	3 (Vorträge)
Experte	AGO	C. Jackisch	3 (Vorträge)
AG-Mitglied	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	W. Janni	3 (Vorträge)
Experte	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister	M. Klinkhammer-Schalke	2
AG-Mitglied	Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW) e.V.	K. Knauth	2
AG-Mitglied	Berufsverband der Frauenärzte e.V.	K. König	2
Steuergruppe	AWMF Institut für med. Wissensmanagement	I. Kopp	2
Steuergruppe		R. Kreienberg	3 (Vorträge, Beratung)
AG-Mitglied	Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	H. Kreipe	3 (Vorträge, Forschung)

Funktion	Fachgesellschaft	Name	Bemerkung *
Steuergruppe		T. Kühn	3 (Vorträge)
AG-Mitglied	Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	A. Lebeau	3 (Vorträge, Forschung)
AG-Mitglied	Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin (ASORS)	H. Link	3 (Vorträge, Forschung)
Experte	AGO	N. Maass	2
AG-Mitglied	Arbeitsgemeinschaft für Ultraschalldiagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe (ARGUS)	H. Madjar	2
AG-Mitglied	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO + DGHO)	N. Marschner	3 (Beratung, Vorträge, Forschung)
AG-Mitglied	Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgie (DGPRÄC)	M. Marx	2
Experte		A. Meindl	3 (Beratung)
Experte	AGO	V. Möbus	3 (Vorträge, Forschung)
AG-Mitglied	Women's Health Coalition e.V. (WHC)	I. Naß-Griegoleit	2
AG-Mitglied	Sprecher KOK	K. Paradies	2
AG-Mitglied	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO + DGHO)	K. Possinger	3 (Beratung, Vorträge)
Experte	AQUA Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung	K. Pottkämper	1
Experte		K. Rhiem	3 (Beratung)
AG-Mitglied	Deutscher Verband für Physiotherapie, Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK)	H. Ruppert	1
AG-Mitglied	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)	A. Scharl	3 (Vorträge)
AG-Mitglied	Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.	W. Schlake	3 (Beratung)
AG-Mitglied	Familiärer Brust- und Eierstockkrebs	R. Schmutzler	3 (Beratung, Vorträge)
Experte	AGO	A. Schneeweiss	3 (Vorträge, Wissenschaft)
Experte		I. Schreer	3 (Vorträge)

Funktion	Fachgesellschaft	Name	Bemerkung *
AG-Mitglied	Frauenselbsthilfe nach Krebs	H. Schulte	1
Experte	Cochrane Reviewgruppe für Hämato-Onkologische Erkrankungen (CHMG)	N. Skoetz	1
AG-Mitglied	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)	R. Souchon	2
AG-Mitglied	Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	C. Thomssen	3
Experte		M. Untch	3 (Beratung, Vorträge, Wissenschaft)
Experte	GermanBreastGroup - AGO	G. von Minckwitz	3 (Vorträge, Beratung, Forschung)
Experte		U. Wagner	3 (Vorträge)
AG-Mitglied	Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie (PSO)	J. Weis	3 (Beratung, Vorträge)
Steuergruppe		A. Wöckel	3 (Vorträge)
Steuergruppe		T. Zemmler	1

- * 1 = Keine Konflikte
- 2 = Angaben ohne Relevanz zur Leitlinie
- 3 = Angaben mit geringer Relevanz
- 4 = Konflikt mit erheblicher Relevanz

8. Verabschiedung, Gültigkeitsdauer und Aktualisierung

Im Frühjahr 2012 erfolgte die endgültige Verabschiedung der Langversion der Leitlinie durch die Mitglieder der Leitliniengruppe im schriftlichen Umlaufverfahren. Abschließend erfolgte die formale Verabschiedung durch die Vorstände aller in Kapitel 3.1.2, Tabelle 2 aufgeführten beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen.

Zusätzlich war die Gesellschaft für Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. (GMDS) zur Beteiligung an der Leitlinienentwicklung eingeladen und hatte einen Mandatsträger (Prof. Dr. W. Sauerbrei, Freiburg) in die Leitliniengruppe entsandt. Die GMDS trägt jedoch aufgrund von Kritik an der Vorgehensweise bei der Literaturrecherche bzw. -aufarbeitung die Leitlinie in der Endversion nicht mit.

Die weitere, bedarfsgerechte Aktualisierung der S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms erfolgt in Abstimmung mit dem Leitlinienprogramm Onkologie. Über die genaue Ausarbeitung und das Update-Vorgehen wird noch diskutiert. Daher kann momentan noch keine Gültigkeitsdauer der Leitlinie festgelegt werden.

Erkenntnisse, die eine Aktualisierung einzelner Abschnitte oder Empfehlungen erforderlich machen können, werden inzwischen von der Leitliniengruppe beobachtet. Entsprechende Hinweise an die unten genannten Ansprechpartner durch die Adressaten der Leitlinie sind ausdrücklich erwünscht.

Das Datum der Veröffentlichung, die Anmeldung der geplanten Aktualisierung sowie ggf. zwischenzeitliche Teil-Aktualisierungen (Amendments) werden im öffentlich zugänglichen Leitlinienregister der AWMF (<http://www-awmf-leitlinien.de>) ausgewiesen. Gültig ist nur die jeweils neueste Version gemäß des AWMF-Registers.

Ansprechpartner für die Aktualisierung der Leitlinie:

Prof. Dr. Rolf Kreienberg / PD Dr. Achim Wöckel
Universitätsfrauenklinik
Prittwitzstr. 43
89075 Ulm

Tel.: 0731 500-58500
Fax: 0731 500-58502
E-Mail: rolf.kreienberg@uniklinik-ulm.de

9. Literaturverzeichnis

- ADT (Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren), Arbeitsgruppe Datensätze, Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch Klinische Krebsregister, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Onkologischer Basisdatensatz der ADT/GEKID. 2008. Verfügbar: <http://www.koqk.de/onkologische-basisdatensatz.html> (Zugriff am 14.06.2012).
- Albert U. S., Schulz K., Alt D., et al. Eine Leitlinie für Leitlinien: methodische Erstellung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation. Zentralbl Gynaekol 2003; 125:484-493.
- Albert US, und die Mitglieder der Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland. Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008. München: Zuckschwerdt Verlag, 2008.
- AQUA (Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH (Hrsg.)). Qualitätsreport 2010. Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin. 2011. Verfügbar: <http://www.sqg.de/sqg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2010/AQUA-Qualitaetsreport-2010.pdf> (Zugriff am 15.06.2012).
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Synopse evidenzbasierter Leitlinien-Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. Berlin: 2011.
- Barlag H, Döbler K, Fischer B, Geraedts M, Jäckel WH, Kötting J et al. QUALIFY: ein Instrument zur Bewertung von Qualitätsindikatoren. <http://www.bqs-institut.de/images/stories/doc/106-qualify-down.pdf> - Zugriff am 20.05.2012. 2007.
- Belkacemi Y., Fourquet A., Cutuli B., Bourgier C., Hery M., Ganem G., Marsiglia H., Namer M., Gligorov J., Azria D. Radiotherapy for invasive breast cancer: guidelines for clinical practice from the French expert review board of Nice/Saint-Paul de Vence. Crit Rev Oncol Hematol 2011; 79(2):91-102.
- Bilimoria K. Y., Bentrem D. J., Hansen N. M., Bethke K. P., Rademaker A. W., Ko C. Y., Winchester D. P., Winchester D. J. Comparison of sentinel lymph node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2009; 27(18):2946-2953.
- BMG (Bundesministerium für Gesundheit) (Hrsg.). Nationaler Krebsplan - Handlungsfelder, Ziele und Umsetzungsempfehlungen. Deutsche Krebshilfe, DKG, ADT 2012. Verfügbar: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Praevention/Broschueren/120223_NationalerKrebsplan_2012.pdf (Zugriff am 14.06.2012).
- BQS (Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung GGmbH). QUALIFY: Ein Instrument zur Bewertung von Qualitätsindikatoren. 2007. Verfügbar: <http://www.bqs-institut.de/images/stories/doc/106-qualify-down.pdf> (Zugriff am 14.06.2012).
- Burstein H. J., Prestrud A. A., Seidenfeld J., Anderson H., Buchholz T. A., Davidson N. E., Gelmon K. E., Giordano S. H., Hudis C. A., Malin J., Mamounas E. P., Rowden D., Solky A. J., Sowers M. R., Stearns V., Winer E. P., Somerfield M. R., Griggs J. J. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(23):3784-3796.
- CCO. The Role of Gemcitabine in the Management of Metastatic Breast Cancer. 2007.
- Chen J. J., Huang X. Y., Liu Z. B., Chen T. W., Cheng J. Y., Yang W. T., Xu W. P., Shao Z. M., Shen Z. Z., Wu J. Sentinel node biopsy and quality of life measures in a Chinese population. Eur J Surg Oncol 2009; 35(9):921-927.
- Cochrane: Butters D. J., Ghersi D., Wilcken N., Kirk S. J., Mallon P. T. Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010;(11):CD003368.
- Cochrane: Carrick S., Parker S., Thornton C. E., Ghersi D., Simes J., Wilcken N. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD003372.
- Cochrane: Edwards A. G., Hulbert-Williams N., Neal R. D. Psychological interventions for women with metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2008;(3):CD004253.
- Cochrane: Farquhar C., Marjoribanks J., Basser R., Hetrick S., Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005a;(3):CD003142.

- Cochrane: Farquhar C., Marjoribanks J., Basser R., Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005b;(3):CD003139.
- Cochrane: Ferguson T., Wilcken N., Vagg R., Ghersi D., Nowak A. K. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD004421.
- Cochrane: Gibson L., Lawrence D., Dawson C., Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD003370.
- Cochrane: Goel S., Sharma R., Hamilton A., Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD004562.
- Cochrane: Goodwin A., Parker S., Ghersi D., Wilcken N. Post-operative radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD000563.
- Cochrane: Gotzsche P. C., Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(1):CD001877.
- Cochrane: Hickey B. E., Francis D., Lehman M. H. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005212.
- Cochrane: Hind D., Wyld L., Beverley C. B., Reed M. W. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004272.
- Cochrane: James M. L., Lehman M., Hider P. N., Jeffery M., Hickey B. E., Francis D. P. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD003860.
- Cochrane: Lord S., Ghersi D., Gattellari M., Wortley S., Wilcken N., Simes J. Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003367.
- Cochrane: Lostumbo L., Carbine N. E., Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD002748.
- Cochrane: Pavlakis N., Schmidt R., Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003474.
- Cochrane: Rauschecker H., Clarke M., Gatzemeier W., Recht A. Systemic therapy for treating locoregional recurrence in women with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD002195.
- Cochrane: Samuel M., Wai K. L., Brennan V. K., Yong W. S. Timing of breast surgery in premenopausal breast cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD003720.
- Cochrane: van der Hage J. A., Mieog J. S., van de Velde C. J. Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005002.
- Cochrane: Wilcken N., Hornbuckle J., Ghersi D. Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002747.
- Cochrane: Williams C., Bryant A. Short versus long duration infusions of paclitaxel for any advanced adenocarcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD003911.
- Dabakuyo T. S., Fraise J., Causeret S., Gouy S., Padeano M. M., Loustalot C., Cuisenier J., Sauzedde J. M., Smail M., Combier J. P., Chevillote P., Rosburger C., Boulet S., Arveux P., Bonnetain F. A multicenter cohort study to compare quality of life in breast cancer patients according to sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection. *Ann Oncol* 2009; 20(8):1352-1361.
- Deeks J. J., Dinnes J., D`Amico R. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess* 2003; 7(27:iii-x):1-173.
- DKG (Deutsche Krebsgesellschaft) (Hrsg.) in Zusammenarbeit mit OnkoZert Neu-Ulm. Benchmarking 2011 - Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren. 2012. Verfügbar: http://onkozert.de/downloads/bz_allgemeiner_benchmarking2011%28110517%29.pdf (Zugriff am 15.06.2012).
- DRV Bund. Deutsche Rentenversicherung Bund. Reha-Therapiestandards Brustkrebs. Leitlinie für die medizinische Rehabilitation der Rentenversicherung. 2009.
- EGAPP Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: can tumor gene expression profiling improve outcomes in patients with breast cancer? *Genet Med* 2009; 11(1):66-73.
- Eisen A, Messersmith H, Franek J, Trudeau M, Breast Cancer Disease Site Group. Adjuvant Ovarian Ablation in the Treatment of Premenopausal Women with Early Stage Invasive Breast Cancer. 2010.

- Eisen A, Trudeau M, Shelley W, Sinclair S, and the Breast Cancer Disease Site Group. The Role of Aromatase Inhibitors in Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women with Hormone Receptor-positive Breast Cancer: Guideline Recommendations. 2008.
- Encke A., Kopp I., Selbmann H. K., Hoppe J., Köhler A., Ollenschläger G., Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Ärztliches Z. f. Q. u. i. d. M. Ä. H. Deutsches Instrument zur methodischen Bewertung von Leitlinien: DELBI. Dtsch Arztebl 2007; 102:A1912-A1913.
- 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 Arztl Fortbild Qualitätssich 2002; 96(Suppl III):1-60.
- Falck-Ytter Y, Antes G, Oxman A, Guyatt G, Schünemann H, GRADE Working Group. Qualität der Evidenz und Stärke von Empfehlungen für medizinische Entscheidungen. 2004.
- Fleissig A., Fallowfield L. J., Langridge C. I., Johnson L., Newcombe R. G., Dixon J. M., Kissin M., Mansel R. E. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2006; 95(3):279-293.
- Flemming J., Madarnas Y., Franek J. A. Fulvestrant for systemic therapy of locally advanced or metastatic breast cancer in postmenopausal women: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2009; 115(2):255-268.
- Garlehner, G., Chapman, A., Strobelberger, M., Kerschner, B., Thaler, K., Griebler, U., and Glechner, A. Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von alleiniger Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder kompletter Axilladisektion bei Sentinel-positivem Mammakarzinom: Systematische Übersichtsarbeit. 2011.
- Giuliano A. E., Hunt K. K., Ballman K. V., Beitsch P. D., Whitworth P. W., Blumencranz P. W., Leitch A. M., Saha S., McCall L. M., Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 2011; 305(6):569-575.
- Giuliano A. E., McCall L., Beitsch P., Whitworth P. W., Blumencranz P., Leitch A. M., Saha S., Hunt K. K., Morrow M., Ballman K. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Ann Surg 2010; 252(3):426-432.
- Hammond M. E., Hayes D. F., Dowsett M., Allred D. C., Hagerty K. L., Badve S., Fitzgibbons P. L., Francis G., Goldstein N. S., Hayes M., Hicks D. G., Lester S., Love R., Mangu P. B., McShane L., Miller K., Osborne C. K., Paik S., Perlmutter J., Rhodes A., Sasano H., Schwartz J. N., Sweep F. C., Taube S., Torlakovic E. E., Valenstein P., Viale G., Visscher D., Wheeler T., Williams R. B., Wittliff J. L., Wolff A. C. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol 2010; 28(16):2784-2795.
- Harris L., Fritsche H., Mennel R., Norton L., Ravdin P., Taube S., Somerfield M. R., Hayes D. F., Bast R. C., Jr. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25(33):5287-5312.
- IBCSG: Rudenstam C. M., Zahrieh D., Forbes J. F., Crivellari D., Holmberg S. B., Rey P., Dent D., Campbell I., Bernhard J., Price K. N., Castiglione-Gertsch M., Goldhirsch A., Gelber R. D., Coates A. S. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. J Clin Oncol 2006; 24(3):337-344.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Brustkrebs. Abschlussbericht V06-05. Köln: IQWiG. 2008.
- Kell M. R., Burke J. P., Barry M., Morrow M. Outcome of axillary staging in early breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2010; 120(2):441-447.
- Kootstra J., Hoekstra-Weebers J. E., Rietman H., de Vries J., Baas P., Geertzen J. H., Hoekstra H. J. Quality of life after sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection in stage I/II breast cancer patients: a prospective longitudinal study. Ann Surg Oncol 2008; 15(9):2533-2541.
- Kreienberg R, Kopp I, Lorenz W, Budach W, Dunst J, Lebeau A. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms. München: Zuckschwerdt-Verlag, 2008.

- Lucci A., McCall L. M., Beitsch P. D., Whitworth P. W., Reintgen D. S., Blumencranz P. W., Leitch A. M., Saha S., Hunt K. K., Giuliano A. E. Surgical complications associated with sentinel lymph node dissection (SLND) plus axillary lymph node dissection compared with SLND alone in the American College of Surgeons Oncology Group Trial 20011. *J Clin Oncol* 2007; 25(24):3657-3663.
- NBOCC. National Breast and Ovarian Cancer Center: Recommendations for use of Endocrine therapy for the treatment of hormone receptor-positive advanced breast cancer. 2008a.
- NBOCC. National Breast and Ovarian Cancer Center: Recommendations for use of Taxane-containing chemotherapy regimens for the treatment of early (operable) breast cancer. 2008b.
- NBOCC. National Breast and Ovarian Cancer Center: Recommendations for use of Chemotherapy for the treatment of advanced breast cancer, NBOCC, Surry Hills. 2010a.
- NBOCC. National Breast and Ovarian Cancer Centre. Recommendations for follow-up of women with early breast cancer, NBOCC, Surry Hills. 2010b.
- NICE. Brachytherapy as the sole method of NICE: adjuvant radiotherapy for breast cancer after local excision. 2008.
- NICE. Endoscopic mastectomy and endoscopic wide local excision for breast cancer. 2009a.
- NICE. Image-guided radiofrequency excision biopsy of breast lesions. 2009b.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009c.
- NICE. National Institute for Clinical Excellence (NICE): Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. 2009d.
- NZGG. New Zealand Guidelines Group: Management of early breast cancer. Wellington: 2009.
- Sautter-Bihl M. L., Budach W., Dunst J., Feyer P., Haase W., Harms W., Sedlmayer F., Souchon R., Wenz F., Sauer R. DEGRO practical guidelines for radiotherapy of breast cancer I: breast-conserving therapy. *Strahlenther Onkol* 2007; 183(12):661-666.
- Selbmann H. K., Kopp I. Implementierung von Leitlinien in den Versorgungsalltag. *Die Psychiatrie* 2005; 1(2):33-38.
- Smith B. D., Arthur D. W., Buchholz T. A., Haffty B. G., Hahn C. A., Hardenbergh P. H., Julian T. B., Marks L. B., Todor D. A., Vicini F. A., Whelan T. J., White J., Wo J. Y., Harris J. R. Accelerated partial breast irradiation consensus statement from the American Society for Radiation Oncology (ASTRO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74(4):987-1001.
- Souchon R., Wenz F., Sedlmayer F., Budach W., Dunst J., Feyer P., Haase W., Harms W., Sautter-Bihl M. L., Sauer R. DEGRO practice guidelines for palliative radiotherapy of metastatic breast cancer: bone metastases and metastatic spinal cord compression (MSCC). *Strahlenther Onkol* 2009; 185(7):417-424.
- The Cochrane Library. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions - Version 5.1.0 (updated March 2011). <http://www.cochrane-handbook.org>. 2011.
- Trudeau M, Eisen A, Messersmith H, Pritchard KI, Breast Cancer Disease Site Group. Adjuvant Taxane Therapy for Women with Early-stage, Invasive Breast Cancer: A Clinical Practice Guideline. 2006.
- Trudeau M, McCready D. The role of trastuzumab in adjuvant and neoadjuvant therapy in women with HER2/neu-overexpressing breast cancer: a clinical practice guideline, Cancer Care Toronto. 2007.
- Visvanathan K., Chlebowski R. T., Hurley P., Col N. F., Ropka M., Collyar D., Morrow M., Runowicz C., Pritchard K. I., Hagerty K., Arun B., Garber J., Vogel V. G., Wade J. L., Brown P., Cuzick J., Kramer B. S., Lippman S. M. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009; 27(19):3235-3258.
- Yaziji H., Taylor C. R., Goldstein N. S., Dabbs D. J., Hammond E. H., Hewlett B., Floyd A. D., Barry T. S., Martin A. W., Badve S., Baehner F., Cartun R. W., Eisen R. N., Swanson P. E., Hewitt S. M., Vyberg M., Hicks D. G. Consensus recommendations on estrogen receptor testing in breast cancer by immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2008; 16(6):513-520.
- Yi M., Giordano S. H., Meric-Bernstam F., Mittendorf E. A., Kuerer H. M., Hwang R. F., Bedrosian I., Rourke L., Hunt K. K. Trends in and outcomes from sentinel lymph node biopsy (SLNB) alone vs. SLNB with axillary lymph node dissection for node-positive breast cancer patients: experience from the SEER database. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 Suppl 3:343-351.

10. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Arbeitsschritte des Aktualisierungsverfahrens.	16
Abbildung 2: Übersicht der Leitlinienrecherche und des Auswahlprozesses.	35
Abbildung 3: Analytisches Rahmenwerk der Fragestellung.	85
Abbildung 4: Darstellung der Durchsicht der Literatur.	92

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Experten in beratender Funktion.	9
Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen, stimmberechtigte Autoren.	11
Tabelle 3: Arbeitsgruppen, Sprecher und stellvertretende Sprecher.	13
Tabelle 4: Expertengruppe Qualitätsindikatoren.	15
Tabelle 5: Bewertung der identifizierten Literaturstellen.	19
Tabelle 6: Quantitativer Selektionsprozess der methodisch belastbaren Literatur von den einzelnen Arbeitsgruppen zu den einzelnen Statements.	20
Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien der Leitlinien-Recherche.	31
Tabelle 8: Ausgeschlossene Leitlinien aufgrund methodischer Kriterien.	37
Tabelle 9: Eingeschlossene Leitlinien (Gruppe 1 und Gruppe 2).	42
Tabelle 10: Übersicht der adressierten Themen in den eingeschlossenen Leitlinien (G1 = Gruppe 1, G2 = Gruppe 2) (Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) 2011).	44
Tabelle 11: Ausgeschlossene Cochrane Reviews.	48
Tabelle 12: Eingeschlossene Cochrane Reviews.	51
Tabelle 13: Evidenztabelle der identifizierten Cochrane-Reviews: Indikationen zur Mastektomie.	55
Tabelle 14: Evidenztabelle der identifizierten Cochrane-Reviews: Bestrahlung.	58
Tabelle 15: Evidenztabelle der identifizierten Cochrane-Reviews: Chemotherapie – Nutzen der Dosissteigerung für erhöhte Effektivität.	61
Tabelle 16: Evidenztabelle der identifizierten Cochrane-Reviews: Chemotherapie – Nutzen einer Therapie mit Bisphosphonaten in der adjuvanten Situation.	64
Tabelle 17: Evidenztabelle der identifizierten Cochrane-Reviews: Chemotherapie – Nutzen verschiedener Kombinationstherapien in der Adjuvanz.	66
Tabelle 18: Evidenztabelle der identifizierten Cochrane-Reviews: Chemotherapie allgemein.	73
Tabelle 19: Evidenztabelle der identifizierten Cochrane-Reviews: Psychoonkologie.	83
Tabelle 20: Detaillierte Suchstrategie für PubMed-Suche am 23.08.2011.	86
Tabelle 21: Detaillierte Suchstrategie für Cochrane-Suche am 23.08.2011.	88
Tabelle 22: Detaillierte Suchstrategie für Cochrane-Suche am 23.08.2011.	89
Tabelle 23: Einschlusskriterien für Auswahl der Studien.	90
Tabelle 24: Darstellung der wesentlichsten Charakteristika der eingeschlossenen Studien.	93
Tabelle 25: Quellen des Aktualisierungsverfahrens.	95
Tabelle 26: Erklärungen über Interessenkonflikte: Tabellarische Zusammenfassung.	120

Tabelle 27: Interessenkonflikte	137
---------------------------------------	-----