

Kurzfassung der aktualisierten Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008

Summary of the Updated Stage 3 Guideline for Early Detection of Breast Cancer in Germany 2008

Autoren

U.-S. Albert, H. Altland, V. Duda, J. Engel, M. Geraedts, S. Heywang-Köbrunner, D. Hölzel, E. Kalbheim, M. Koller, K. König, R. Kreienberg, T. Kühn, A. Lebeau, I. Naß-Griegoleit, W. Schlake, R. Schmutzler, I. Schreer, H. Schulte, R. Schulz-Wendtland, U. Wagner, I. Kopp*

Institut

Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter der Konzentrierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland

Schlüsselwörter

- Leitlinie
- Brustkrebs
- Früherkennung
- Screening
- Qualitätsindikatoren

Key words

- guideline
- breast cancer
- diagnosis
- screening
- quality of care

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1038511
Geburtsh Frauenheilk 2008; 68:
251 – 261 © Georg Thieme
Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0016-5751

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Ute-Susann Albert
Koordination: Konzentrierte Ak-
tion Brustkrebs-Früherkennung
in Deutschland
c/o Universitätsklinikum
Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg
Klinik für Gynäkologie,
gynäkologische Endokrinologie
und Onkologie
Brustzentrum Regio
Baldingerstraße
35043 Marburg
albertu@med.uni-marburg.de

Zusammenfassung

Ziel der aktualisierten *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland* ist es, Ärzte sowie gesunde und betroffene Frauen durch evidenzbasierte und formal konzertierte Empfehlungen bei anstehenden medizinischen Entscheidungen im Rahmen der Diagnosekette zur Früherkennung von Brustkrebs zu unterstützen. Die aktualisierte Stufe-3-Leitlinie löst die 2003 erstellte Leitlinie ab. Die aktualisierte Stufe-3-Leitlinie dient als Grundlage für die Entwicklung eines effektiven und effizienten Brustkrebs-Früherkennungsprogramms, das die Anforderungen an Krebskontrollprogramme, wie sie vom Europarat und der WHO vorgegeben sind, erfüllt. Kernelement eines Früherkennungsprogramms ist die Mammografie, deren Ergebnisqualität durch Einbettung in eine qualitätsgesicherte Diagnosekette deutlich verbessert werden kann. Die Leitlinie vermittelt den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand in evidenz- und konsensbasierter Form, fachübergreifend für alle Teile der Diagnosekette, bestehend aus Anamnese und Risikoberatung sowie Information zum Gesundheitsverhalten, klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, interventioneller Gewebentnahmetechniken, operativer Abklärung und pathohistologischer Befundung. Sie enthält die als Messgrößen dienenden Qualitätsindikatoren für die Sicherung von Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität (Outcome) der Diagnosekette. Die Früherkennung von Brustkrebs ist momentan die aussichtsreichste Möglichkeit, Diagnose und Behandlung von Brustkrebskrankungen zu optimieren, in Folge die Brustkrebssterblichkeit zu senken, und die gesundheits- und krankheits-

* Ständige Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Abstract

The guideline *Early Detection of Breast Cancer in Germany* aims to assist physicians, healthy women and patients in their decision-making by providing information and formal consensus-based recommendations regarding the diagnostic chain for the early detection of breast cancer. This guideline updates the previous version published in 2003. The guideline is a precondition to establish an effective and efficient national early breast cancer detection program in accordance with the requirements for cancer control programs of the European Council and the WHO. The core imaging technique of an early detection program is mammography, used either in screening or diagnostic settings. Breast healthcare outcomes can be improved by embedding this imaging technology in a quality-assured diagnostic chain. The guideline offers state-of-the-art scientific and medical knowledge based on evidence and consensual recommendations covering all multidisciplinary aspects of the diagnostic chain including clinical history taking, risk consultation and risk communication, breast health awareness, physical breast examination, breast imaging, interventional guided biopsy, excision biopsy and breast pathology. The guideline includes formal measures such as quality indicators to assure resource availability, process quality and outcomes of the diagnostic chain. Early detection of breast cancer is at present the most promising means of optimizing the diagnosis and treatment of breast cancer and consequently of reducing mortality and morbidity while improving the quality of life of survivors. The aim is to detect breast cancer during the pre-invasive or early invasive stage to obtain a five-year survival rate of more than 90% with adequate treatment. Detecting more non invasive breast cancers might even help to reduce the incidence of disease. Within the scope of secondary prevention

bezogene Lebensqualität von Frauen zu verbessern. Das Ziel dabei ist, die Entdeckung von Mammakarzinomen als präinvasive Form oder als frühes invasives Stadium, in dem die 5-Jahres-Überlebensrate bei adäquater Therapie über 90% liegt. Der zunehmende Nachweis präinvasiver Befunde lässt dabei auf einen präventiven Beitrag zur Senkung der Inzidenz hoffen. Die mit der sekundären Prävention mögliche Verbesserung der Heilungschancen ist im frühen Tumorstadium durch weniger radikale und damit weniger belastende Therapieansätze möglich.

it offers the chance of cure during the early stage of disease with less radical and thus less straining modes of treatment..

Einleitung

Rationale und Ziele der aktualisierten Leitlinie

Die Brustkrebserkrankung der Frau ist, trotz zwischenzeitlich erzielter medizinischer Fortschritte, weiterhin ein ungelöstes Problem der onkologischen Gesundheits- und Krankenversorgung in Deutschland. Die Krankheitsinzidenz ist steigend [1,2], bei hoher, wenn auch rückläufiger Mortalität [3]. Die hohe Krankheitslast in der Bevölkerung und die negativen Folgen einer Brustkrebserkrankung auf nahezu alle Lebensbereiche betroffener Frauen beschreiben das Problem hinreichend.

Die Früherkennung von Brustkrebs ist momentan die aussichtsreichste Möglichkeit, Diagnose und Behandlung von Brustkrebserkrankungen zu optimieren, in Folge die Brustkrebssterblichkeit zu senken, und die gesundheits- und krankheitsbezogene Lebensqualität von Frauen zu verbessern. Das Ziel dabei ist die Entdeckung von Mammakarzinomen als präinvasive Form oder als frühes invasives Stadium, in dem die 5-Jahres-Überlebensrate bei adäquater Therapie über 90% liegt. Der zunehmende Nachweis präinvasiver Befunde lässt dabei auf einen präventiven Beitrag zur Senkung der Inzidenz hoffen. Die mit der sekundären Prävention mögliche Verbesserung der Heilungschancen ist im frühen Tumorstadium durch weniger radikale und damit weniger belastende Therapieansätze möglich.

Die 2003 erstmalig publizierte *Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland* hat nachweislich Eingang in neue Versorgungskonzepte gefunden, die zu einer Qualitätsentwicklung der frauenspezifischen Gesundheitsversorgung in Deutschland beigetragen haben: Zertifizierung und Audit von Brustzentren, Qualitätsanforderungen an die Screening-Mammografie, externe stationäre Qualitätssicherung durch die Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung (BQS), Disease-Management-Programm (DMP) „Brustkrebs“, Modellprojekt Schleswig-Holstein „Qualitätsgesicherte Mammadiagnostik (QuaMaDi). Die im Rahmen der Leitlinien-Aktualisierung erhobene Bestandsanalyse zur Leitlinienimplementierung weist nach, dass die Anwendung der Leitlinie in der klinischen Praxis zu einer Verbesserung der Versorgung führt [4]. Sie zeigt aber auch bestehende defizitäre Versorgungsbereiche auf. Hierzu zählen:

- ▶ Unausgewogenheit in der Gesundheits- und Krankenversorgung.
- ▶ Strukturelle Defizite im Versorgungssystem: flächendeckende Versorgungsangebote, sektorübergreifende Versorgungs-koordination, funktionierende vollständige Krebsregister.
- ▶ Prozessdefizite in Teilbereichen der Diagnosekette, in der fach- und professionsübergreifenden Vernetzung.
- ▶ Unzureichende Wahrung der Patientenrechte und Gewährleistung der informierten Selbstbestimmung der Frau.
- ▶ Mangel an qualifizierten, zielgruppenorientierten Informationsmaterialien für Frauen.

Methodik

Prozess der Aktualisierung

Der Prozess der Leitlinien-Aktualisierung wurde zeitgerecht und formal entsprechend den Anforderungen der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlich Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) eingeleitet. Da keine Vorerfahrungen zur Aktualisierung von Stufe-3-Leitlinien vorlagen, wurde ein methodologisches Konzept entwickelt, das die Leitlinienüberarbeitung nach den Kriterien gemäß den Vorgaben der AWMF und dem Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) mit allen Elementen der systematischen Erstellung [5] in einen Qualitätsmanagementzyklus einbindet.

Ziel der Überarbeitung war es, Rationale und Ziele der Leitlinie im Hinblick auf ihre aktuelle Gültigkeit zu prüfen, die erfolgreichen Interventionen im Umgang mit der Leitlinie weiterzufolgen, obsolete Interventionen zu beschreiben und zu eliminieren und für eine Anwendung verfügbare neue, relevante wissenschaftliche Erkenntnisse zu integrieren.

Kernelemente des Konzeptes sind:

- ▶ Bewertung der Erstfassung der Leitlinie mit dem Deutschen Leitlinien-Bewertungsinstrument DELBI [6,7], um Verbesserungspotenziale zu identifizieren, die bei der aktuellen Leitlinienerstellung berücksichtigt werden können.
- ▶ Evaluation der bisher gültigen Leitlinie unter Darlegung einer Bestandsanalyse der Leitlinienimplementierung: Erfassung des Bekanntheits- und Anwendungsgrades der Leitlinienumsetzung in der Gesundheits- und Krankenversorgung.
- ▶ Darlegung einer Bedarfsanalyse unter Priorisierung der zu aktualisierenden Themen und des einzusetzenden methodischen Verfahrens: Neue Wissensgenerierung mit Erstellung von Evidenzberichten zu speziellen Fragestellungen, Nutzung von bereits aufbereitetem medizinischen Wissen durch internationale Leitlinienadaptation unter Erstellung einer aktuellen Leitliniensynopse oder Darlegung des Kenntnisstandes und Bewertung der Studienlage nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin durch Experten der Arbeitsgruppen.
- ▶ Ausarbeitung der Qualitätssicherung einschließlich der als Messgrößen dienenden Qualitätsindikatoren auf der Basis des aktuellen medizinischen Wissens in evidenz- und konsensbasierter Form.

Dieser Mehrschrittprozess wurde flankiert von zwei Konsensuskonferenzen unter Mitwirkung von 31 Organisationen (☛ **Tab. 1:** Beteiligte an der Leitlinien-Aktualisierung). Die finale Konferenz schloss mit 92% Konsens den Prozess der Aktualisierung ab. Konzeptrealisierung und Hintergrundinformation sind im Leitlinien-Methodenreport 2007 dargelegt [4]. Der Evidenzbericht 2007 zur Leitlinie ist ebenfalls hinterlegt [8] (<http://www.awmf-leitlinien.de>, <http://www.senologie.org>).

Tab. 1 Beteiligte an der Leitlinien-Aktualisierung

Konzertierte Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland	Gesellschaften und Organisationen
Koordinatoren ▶ K.-D. Schulz †, Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. ▶ U.-S. Albert, Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. Mitglieder der Planungskommission und Arbeitsgruppenleiter ▶ H. Altland, Berufsverband der Deutschen Radiologen e. V. ▶ V. F. Duda, Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie u. Onkologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg ▶ J. Engel, Tumorregister München Klinikum Großhadern, München ▶ M. Geraedts, Public Health, Klinikum der Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf ▶ S. Heywang-Köbrunner, Referenzzentrum Mammographie München ▶ D. Hölzel, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, Klinikum Großhadern, München ▶ E. Kalbheim, Deutsche Krebshilfe e. V. ▶ M. Koller, Zentrum für Klinische Studien, Klinikum der Universität Regensburg ▶ K. König, Berufsverband der Frauenärzte e. V. ▶ R. Kreienberg, Universitätsfrauenklinik Ulm ▶ T. Kühn, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Esslingen ▶ A. Lebeau, Institut für Pathologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf ▶ I. Naß-Griegolet, Women's Health Coalition e. V. ▶ W. Schlake, Berufsverband der Pathologen e. V. ▶ R. Schmutzler, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Molekulare Gynäko-Onkologie, Universitätsklinikum Köln ▶ I. Schreier, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Mammazentrum ▶ H. Schulte, Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V. ▶ R. Schulz-Wendland, Institut für Diagnostische Radiologie Gynäkologische Radiologie, Universität Erlangen ▶ U. Wagner, Klinik für Gynäkologie, gynäkologische Endokrinologie und Onkologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg Moderation der Konsensuskonferenz ▶ I. Kopp, Ständige Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. ▶ K. P. Hellriegel, Berlin	Berufsverbände und medizinisch-wissenschaftliche Organisationen 1. Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. 2. Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. 3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. 4. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) 5. Berufsverband der Deutschen Radiologen e. V. 6. Berufsverband der Frauenärzte e. V. 7. Berufsverband Deutscher Pathologen e. V. 8. Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung gGmbH 9. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie e. V. 10. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. 11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. 12. Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. 13. Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e. V. 14. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe e. V. 15. Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. 16. Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention e. V. 17. Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e. V. 18. Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin e. V. 19. Deutsche Krebsgesellschaft e. V. 20. Deutsche Krebshilfe e. V. 21. Deutsche Menopause Gesellschaft e. V. 22. Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung e. V. 23. Deutsche Röntgengesellschaft e. V. 24. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 25. Gesellschaft für Qualitätsmanagement in der Gesundheitsversorgung e. V. 26. Österreichische Gesellschaft für Senologie e. V. 27. SOPHIA e. V. Nichtärztliche Organisationen 1. Aktion Bewusstsein für Brustkrebs e. V. 2. Bundesverband Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V. 3. Komen Deutschland e. V. 4. Women's Health Coalition e. V.

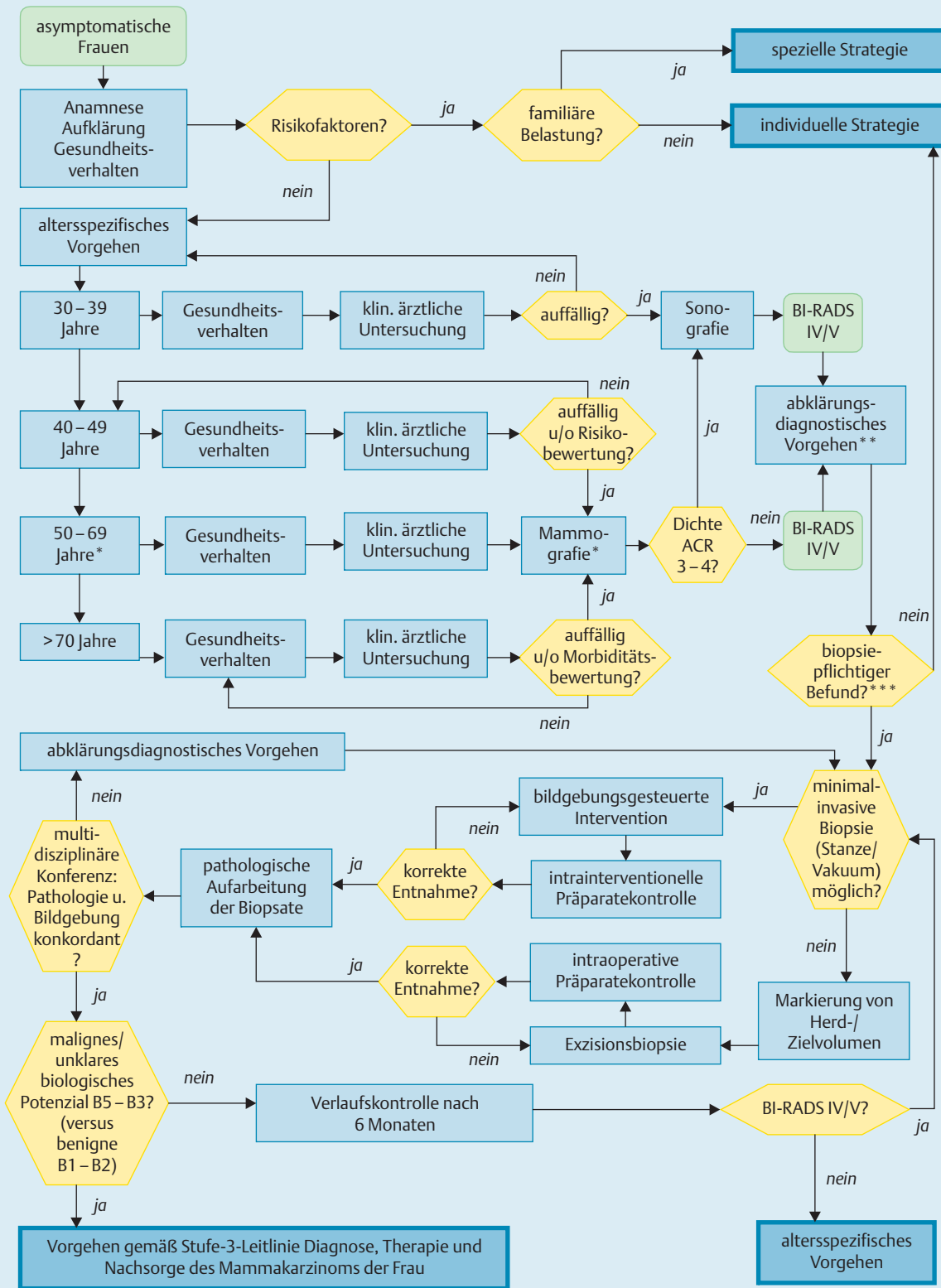
Tab. 2 Ergebnis der Teilnahme an dem Früherkennungsprogramm

Ergebnis	Handlungsempfehlung
spezielle Strategie	Vorgehen gemäß Algorithmus zur Versorgungskoordination bei familiärer Belastung mit Beratung und Betreuung in spezialisierten Zentren für familiäre Brust- und Eierstockkreberkrankung und Teilnahme am strukturierten Früherkennungsprogramm.
individuelle Strategie	Vorgehen bei speziellem Risikoprofil, z. B.: modifizierte Maßnahmen und Methoden zur Früherkennung, modifizierte Zeitintervalle, Indikationen für bildgebende Verfahren zur Diagnostik von Brusterkrankungen, Studienteilnahme.
altersspezifisches Vorgehen	Vorgehen bei Vorliegen eines unauffälligen Normalbefundes entsprechend dem Algorithmus mit Empfehlung zur Weiterführung der Früherkennung entsprechend der Leitlinie.
Vorgehen bei Brustkrebs oder Befunden mit unklarem biologischem Potenzial	Vorgehen gemäß der Stufe-3-Leitlinie Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau.

Ergebnis

Die vorliegende aktualisierte *Kurzfassung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2008* hat das Ziel, interessierten Ärztinnen und Ärzten in Praxis und Klinik eine rasche Übersicht über den Gesamtkomplex zu verschaffen, wobei sie nicht als Ersatz für die Detaildarstellung der aktualisierten Langversion gedacht ist. Die Kurzfassung enthält die Leitlinien-Statements und stellt die wichtigsten Handlungsempfehlungen im

Algorithmus der Diagnosekette dar (Abb. 1). Das Ergebnis der Teilnahme an der Brustkrebs-Früherkennung führt zu vier Handlungsoptionen, die in der Tab. 2 gelistet sind. Die zugrunde liegenden Evidenzlevel (LoE) und Empfehlungsgrade (A, B, O) der Leitlinien-Statements sind markiert. Die Tab. 3 gibt die Kriterien der Klassifizierung von Evidenzlevel und Grade der Empfehlungen wieder. Die als Messinstrumente zur Qualitäts-



* bei asymptomatischen Frauen Durchführung innerhalb eines Programmes nach den Krebsfrüherkennungsrichtlinien möglich
 ** Basisdiagnostik (klinische Untersuchung/Mammografie/Sonografie) liegt vollständig vor
 *** akzeptierte Gründe für die Ablehnung der minimalinvasiven Biopsie: Wunsch der Patientin, primär operatives Vorgehen aus medizinischen Gründen vorzuziehen (Gerinnungsstörung bzw. medizinisch erforderliche Gerinnungshemmung, Alter der Patientin), Lage des Befundes für ein interventionelles Vorgehen ungünstig, Verdacht auf intrazystische Proliferation)

Definition der Standardelemente:



Albert U, Sitter H, Koller M. Algorithmus S3-Leitlinie BKF 2008

Abb. 1 Algorithmus der Diagnosekette Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland, 1. Aktualisierung 2008.

Tab. 3 Evidenzlevel und Empfehlungsgrade

Level	Studien zur Diagnose (nach [56])
1a	Systematische Übersicht über Level-1-diagnostische Studien oder diagnostische Entscheidungsregel, begründet auf 1b-Studien, validiert in verschiedenen klinischen Zentren.
1b	Validierungs-Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard oder diagnostischer Entscheidungsregel, validiert in einem Zentrum.
1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip (absolute SpPins und SnNouts).
2a	Systematische Übersicht über Level-2-diagnostische Studien.
2b	Explorative Kohortenstudie mit gutem Referenzstandard.
3a	Systematische Übersicht über Level-3-diagnostische Studien.
3b	nicht konsekutive Studie; oder ohne Konsistenz der angewendeten Referenzstandards.
4	Fallkontrollstudien, schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards.
5	Expertenmeinung ohne exakte Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung.
Level	Studien zur Prävention/Ätiologie/Therapie (nach [56])
1a	Systematische Übersicht über randomisierte kontrollierte Studien (RCT).
1b	Eine RCT (mit engem Konfidenzintervall).
1c	Alle-oder-Keiner-Prinzip.
2a	Systematische Übersicht über gut geplante Kohortenstudien.
2b	Eine gut geplante Kohortenstudie oder ein RCT minderer Qualität.
2c	Outcome-Studien, ökonomische Studien.
3a	Systematische Übersicht über Fallkontrollstudien.
3b	Eine Fallkontrollstudie.
4	Fallserien oder Kohorten-/Fallkontrollstudien minderer Qualität.
5	Expertenmeinung ohne explizite Bewertung der Evidenz oder basierend auf physiologischen Modellen/Laborforschung.
Grad	Empfehlungsgrad für die Handlungsoption (nach [57])
A	Starke Empfehlung: „SOLL“
B	Empfehlung: „SOLLTE“
0	Empfehlung: offen (Handlungsoption)
Erläuterungen zu den Empfehlungsgraden:	
Negativempfehlungen werden sprachlich ausgedrückt: „NICHT“ bei gleichen Symbolen	
Konsensuskriterien für den Empfehlungsgrad:	
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Konsistenz der Studienergebnisse ▶ klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken ▶ Nutzen-Risiko-Verhältnis ▶ ethische Verpflichtung ▶ Patientenpräferenzen ▶ Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit 	

sicherung priorisierten und bewerteten Qualitätsindikatoren sind in **Tab. 4** dargestellt.

Leitlinienstatements Brustkebs-Früherkennungsprogramm, Versorgungs- koordination sowie Qualitätssicherung

Die Brustkrebs-Früherkennung ist eine fachübergreifende Aufgabe. Es soll ein qualitätsgesicherter interdisziplinärer Verbund aus klinischer Untersuchung, apparativer Diagnostik, operativer Abklärung und pathomorphologischer Beurteilung bestehen (Leitlinienadaptation [9–11], GCP, A).

Die Versorgungskette bedarf einer komplexen und qualitätsgesicherten medizinischen Dokumentation zwecks Zusammenführung des gesamten Qualitätsmanagements (Leitlinienadaptation [9–11], GCP, A).

Krebsregister sind ein ebenso wichtiges, wie notwendiges Element für die Evaluation und Qualitätssicherung der Brustkrebs-Früherkennung. Alle Patientinnen, bei denen eine Brustkrebs-erkrankung diagnostiziert wurde, sollen daher mit den relevanten Angaben zum Primärbefund und zur Primärtherapie an ein Krebsregister gemeldet werden. Die Krebsregister tragen mit bevölkerungsbezogenen und regional aufgegliederten Analysen der Tumorstadien und des Langzeit-Follow-up (Rezidive und Überleben) zur Evaluation und Qualitätssicherung bei. Beim Start eines Programms zur Früherkennung sollten Baseline-

für die Zeit vorher zur Verfügung stehen (Leitlinienadaptation [9,10], GEP [12], A).

Psychische Belastung

Früherkennungsuntersuchungen können zu einer psychischen Belastung führen. Diesem Umstand ist durch eine sorgfältige Aufklärung dringend Rechnung zu tragen (Leitlinienadaptation [13,14], GCP, Patientenrechte, A).

Falsch positive Befunde verursachen Stress und Angstreaktionen, denen durch eine effektive Kommunikationsstrategie begegnet werden kann (2a LOE, [15], GCP, A).

Fraueninformation

Die Erstellung qualifizierter und sachkompetenter Informationsmaterialien (Print oder Internetmedien) soll nach den Qualitätsanforderungen der Leitlinie Fraueninformation erfolgen, um Frauen durch eine verständliche Risikokommunikation (u. a. Angaben zu Häufigkeiten statt Relativprozent) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen medizinische Maßnahmen zu unterstützen (Leitlinienadaptation [16,17], GCP, A).

Partizipative Entscheidungsfindung

Information und Aufklärung dürfen sich im Rahmen der Brustkrebs-Früherkennung nicht nur auf vorformulierte Texte beschränken, sondern bedürfen eines ärztlichen Informationsgesprächs, das die Präferenzen, die Bedürfnisse, die Sorgen und

Tab. 4 Aktualisierte Qualitätsindikatoren der Diagnosekette

Aspekte der Versorgung	Qualitätsindikatoren und Referenzbereich
Versorgungs-koordination	Anteil der Fälle mit nicht invasivem duktalem Karzinom (DCIS) oder invasivem Karzinom der Brust, mit Meldung an ein epidemiologisches Krebsregister ($\geq 95\%$)
(Teilaspekt)	Anteil aller Fälle mit primärem, nicht invasivem intraduktalem Karzinom (DCIS) oder invasivem Mammakarzinom, mit einer postinterventionell/prätherapeutischen interdisziplinären Konferenzvorstellung ($> 75\%$)
(Teilaspekt)	Anteil aller Fälle mit primärem, nicht invasivem intraduktalem Karzinom (DCIS) oder invasivem Mammakarzinom, mit einer postoperativen interdisziplinären Konferenzvorstellung ($\geq 95\%$)
(Gesamtaspekt)	Anteil aller Fälle mit primärem, nicht invasivem intraduktalem Karzinom (DCIS) oder invasivem Mammakarzinom, mit zwei interdisziplinären Konferenzvorstellungen im Rahmen der senologischen Diagnose- und Versorgungskette (postinterventionell/prätherapeutische und postoperative Therapieplanung) (Referenzbereich nicht benannt)
	Anteil der Patientinnen mit invasivem Karzinom, die eine fallbezogene Dokumentationsvollständigkeit der Diagnosekette hinsichtlich aller im Folgenden benannten Parameter aufweisen: bildgebungsgesteuerte histologische Diagnosesicherung (Stanz- oder Vakuumbiopsie), postinterventionelle/prätherapeutische interdisziplinäre Planung, Tumortyp nach WHO, pTNM-Klassifikation, Resektionsrandabstand in metrischen Maßen, Grading, Hormon- und HER2-Rezeptorstatus, postoperative interdisziplinäre Therapieplanung und Meldung an ein Tumorregister ($\geq 95\%$)
Struktur	Anteil der Frauen, die in spezialisierten Zentren für erblichen Brust- und Eierstockkrebs beraten werden, mit Mutationen der Gene BRCA1, BRCA2 mit einem hohen Risiko, definiert als ein Heterozyotenrisiko $\geq 20\%$ oder ein bleibendes lebenslanges Erkrankungsrisiko $\geq 30\%$ ($\geq 95\%$)
	Anzahl der Einrichtungen die Mammasonografien durchführen, die für die Anwendung der Mammasonografie geltenden Voraussetzungen der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität nachweisen (Referenzbereich nicht benannt)
	Anzahl der pathologischen Einrichtungen mit mammapathologischen Befundungen, die ihre Teilnahme an Qualitätssicherungsmaßnahmen (Ringversuch) nachweisen (Referenzbereich nicht benannt)
	Anteil aller Mammografie-Screeningeinheiten mit Angaben zur Sensitivität und Spezifität bei mammografischer Doppelbefundung (Referenzbereich nicht benannt)
Mammografie	Anteil der Frauen ab dem Alter von 50 Jahren bis zum Alter von 69 Jahren, die das Angebot einer Screening-Mammografie wahrnehmen ($> 75\%$)
	Anteil der altersspezifischen Inzidenz und Sterblichkeit an Brustkrebs in Kohorten von Frauen die das Angebot einer Screening-Mammografie wahrnehmen im Vergleich zu Kohorten von Frauen die dieses Angebot nicht wahrnehmen (Referenzbereich nicht benannt)
	Anteil aller Frauen mit Mammografie, die eine nach den Qualitätskriterien zur mammografischen Bildqualität regelrechte Mammografie erhalten ($\geq 95\%$)
	Anteil der mammografisch als BI-RADS V diagnostizierten Fälle, die nach offener Biopsie als benigne befundet werden (falsch positive) ($< 10\%$) (EuG)
Klinische Brust-untersuchung	Anteil der Frauen mit auffälliger klinischer Brustuntersuchung, die eine durch bildgebende Verfahren und ggf. histologischem Nachweis komplettierte Diagnostik erhalten ($\geq 95\%$)
Sonografie	Anteil der Frauen mit einem klinisch nicht tastbaren mammografischen Befund BI-RADS 0, III, IV und V, die eine nach den Qualitätsvorgaben durchgeführte Ultraschalluntersuchung beider Mammae und Axillae erhalten ($\geq 95\%$)
	Anteil der Frauen mit mammografisch röntgendichter Brustdrüse (ACR 3 oder 4), die eine ergänzende Sonografie erhalten ($\geq 95\%$)
KM-MRT	Anzahl der Frauen mit familiär erhöhtem Risiko (Mutationsträgerinnen BRCA1 und BRCA2 oder mit einem hohen Risiko, definiert als Heterozyoten-Risiko $\geq 20\%$ oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko $\geq 30\%$), denen eine KM-MRT-Untersuchung angeboten wird (Referenzbereich nicht benannt)
Intervention	Anteil der nicht tastbaren Befunde, die präoperativ durch mammografisch, sonografisch oder magnetresonanztomografisch kontrollierte interventionelle Methoden (Stanz- oder Vakuumbiopsie) histopathologisch abgeklärt werden ($\geq 70/\geq 95\%$ inkl. tastbarer Befunde)
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle mit mammografischen Befunden BI-RADS IV und V mit sonografischem Korrelat des Befundes, die eine nach den Qualitätsanforderungen interventionell sonografisch gesteuerte Stanzbiopsie erhalten ($\geq 70\%$)
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle mit mammografischen Befunden BI-RADS IV und V mit Mikrokalk, ohne sonografisches Korrelat, die eine, nach den Qualitätsanforderungen interventionell stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie erhalten ($\geq 70\%$)
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle mit ausschließlich magnetresonanztomografischen Befunden MRT-BI-RADS IV oder V, die eine nach den Qualitätsanforderungen interventionell MRT-gesteuerte Vakuumbiopsie erhalten ($\geq 95\%$)
(Gesamtaspekt)	Anteil der Fälle mit mammografischen Befunden BI-RADS IV und V, sonografischen Befunden US-BIRADS IV oder V und/oder magnetresonanztomografischen Befunden MRT-BI-RADS IV oder V, die durch entsprechende interventionell gesteuerte Gewebeprobengewinnung histopathologisch abgeklärt werden ($\geq 70\%$)
	Anteil der Fälle mit mammografischen Befunden BI-RADS IV und V mit Mikrokalk, die intra-interventionell den Nachweis repräsentativer Mikrokalkanteile in der Präparatradiografie nachweisen ($\geq 95\%$)
	Anteil der Fälle nach bildgebungsgesteuerter Gewebesenntnahme mit benignem Befund (B-Klassifikation 1 – 2/WHO:ICD-0 – 3), die nach offener Exzisionsbiopsie einen malignen Befund (WHO:ICD-0 – 3) aufweisen (falsch negativ) ($< 10\%$) (EuG)
Offene Exzisions-Biopsie	Anteil der Fälle von Brustoperationen mit Drahtmarkierung, bei denen der Draht im Abstand von ≤ 1 cm zur Läsion platziert ist ($\geq 95\%$)
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle von Brustoperationen mit intraoperativer Präparateradiografie nach präoperativer radiografischer Markierung ($\geq 95\%$)
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle von Brustoperationen mit intraoperativer Präparatesonografie nach präoperativer sonografischer Markierung ($\geq 95\%$)
(Gesamtaspekt)	Anteil der Fälle von Brustoperationen mit intraoperativer Präparateradiografie oder Präparatesonografie nach präoperativer mammografischer oder sonografischer Markierung ($\geq 95\%$)
	Anteil der Präparate bei offener Exzisionsbiopsie, die topografisch eindeutig markiert sind ($\geq 95\%$)
Mammapathologie	Anteil der Fälle mit interventionell gesteuerter Gewebeprobentnahme (Stanz- oder Vakuumbiopsien), die nach der B-Klassifikation histopathologisch beurteilt werden ($\geq 95\%$)

Tab. 4 Fortsetzung

Aspekte der Versorgung	Qualitätsindikatoren und Referenzbereich
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle mit nicht invasivem duktalem Karzinom (DCIS) mit Angaben zum Grading ($\geq 95\%$)
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle mit nicht invasivem duktalem Karzinom (DCIS) mit Angaben zur Tumorgroße in metrischen Maßen (mm/cm) ($\geq 95\%$)
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle mit nicht invasivem duktalem Karzinom (DCIS) mit Angaben zum nächst gelegenen Resektionsrandabstand in metrischen Maßen (mm/cm) ($\geq 95\%$)
(Gesamtaspekt)	Anteil der Fälle mit nicht invasivem duktalem Karzinom (DCIS) mit Angaben zum Grading, Tumorgroße und nächst gelegenen Resektionsrandabstand in metrischen Maßen (mm/cm) ($\geq 95\%$)
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zur Tumorgroße in metrischen Maßen (mm/cm) ($\geq 95\%$)
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben nach der pTNM-Klassifikation ($\geq 95\%$)
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum Vorliegen weiterer Tumorherde ($\geq 95\%$)
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum Grading ($\geq 95\%$)
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum nächst gelegenen Resektionsrandabstand in metrischen Maßen (mm/cm) ($\geq 95\%$)
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zur Gefäßinvasion ($\geq 95\%$)
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum Hormonrezeptorstatus (ER/PR-Immunhistochemie) ($\geq 95\%$)
(Teilaspekt)	Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum HER2-Neu-Status ($\geq 95\%$)
(Gesamtaspekt)	Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Angaben zum histologischen Tumortyp (WHO), Tumorgroße in metrischen Maßen (mm/cm), pTNM-Klassifikation, Grading nach WHO, Vorliegen weiterer Tumorherde, nächst gelegenen Resektionsrandabstand in metrischen Maßen (mm/cm), Gefäßinvasion, Hormonrezeptorstatus (ER/PR Immunhistochemie), HER2-Neu-Status ($\geq 95\%$)
	Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom mit Nachweis der HER2-Positivität (immunhistochemische Proteinüberexpression mit SCORE 3+ oder Genamplifikation in Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH] oder Chromogene-in-situ-Hybridisierung [CISH]) (Referenzbereich nicht benannt)
Ergebnis/Evaluation	Anteil der Fälle mit Mammografie BI-RADS I–III, bei denen ein nicht invasives duktales Karzinom (DCIS) oder invasives Karzinom innerhalb von 24 Monaten auftreten (Intervallkarzinomrate/falsch-negative) ($< 50\%$) (EuG)
	Anteil der Fälle von Intervallkarzinomen, die einer interdisziplinären Detailanalyse zugeführt werden ($\geq 95\%$)
	Anteil der Fälle mit nicht invasivem duktalem Karzinom (DCIS), an allen Karzinomen ($\geq 10\%$)
	Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom ≤ 5 mm, an allen Karzinomen ($\geq 10\%$)
	Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom ≤ 10 mm, an allen Karzinomen ($\geq 20\%$)
	Anteil der Fälle mit invasivem Karzinom ≤ 20 mm, an allen Karzinomen ($\geq 65\%$)
	Anteil der Fälle mit Lymphknoten-negativem invasivem Karzinom mit Sentinel-Lymphknoten-Biopsie nach Farbstoff- und radioaktiver Tracerapplikation (pN0sn), an allen Karzinomen ($\geq 75\%$)

die Ängste der Frau berücksichtigt und eine partizipative Entscheidungsfindung für die informative Einwilligung erlaubt. Im Mammografie-Screening sollen Information und Aufklärung der Frau primär schriftlich zur Verfügung gestellt werden, mit dem ergänzenden Hinweis auf die Möglichkeit eines Arztgesprächs im Einladungsschreiben (Leitlinienadaptation [10,16], Patientenrechte, A).

Anamnese- und Risikogespräch

Im Rahmen der gesetzlichen Krebsfrüherkennung soll den Frauen ein Anamnese- und Aufklärungsgespräch über mögliche Risikofaktoren angeboten werden (Leitlinienadaptation [9], GCP, A). Der wichtigste populationsbezogene Risikofaktor für eine Brustkrebsentstehung ist das fortgeschrittene Alter (2a LoE, Leitlinienadaptation [13,14,18–20], A).

Auch Frauen ab dem Alter von 70 Jahren soll die Teilnahme an Früherkennungsmaßnahmen unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils, des Gesundheitsstatus und der Lebenserwartung angeboten werden (Leitlinienadaptation [14,19], A). Frauen mit einer Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2, oder mit einem hohen Risiko definiert als ein Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko $\geq 30\%$, sollen in den spezialisierten Zentren für erblichen Brust- und Eierstockkrebs beraten und hinsichtlich einer individuellen Früherkennungsstrategie betreut werden (Leitlinienadaptation [21], GCP, A).

Brustkrebs-Früherkennungsuntersuchungen sind für alle Frauen nützlich, deren individuelles Risikoprofil durch Alter und/oder

weitere Risikofaktoren (endogene und exogene hormonelle Faktoren, Brustdrüsendichte, reproduktives Verhalten, Lebensstil, erbliche Faktoren) beschrieben ist (2a LoE, Leitlinienadaptation [21–23], A).

Gesundheitsverhalten

Die Brustselbstuntersuchung ist, selbst bei regelmäßiger Anwendung und Training, nicht in der Lage, als alleinige Methode die Brustkrebssterblichkeit zu senken (1a LoE, Leitlinienadaptation [9,21,22], A).

Durch qualifizierte Informationen sollen Frauen angeregt werden, sich mit den normalen Veränderungen des eigenen Körpers vertraut zu machen. Hierzu zählen das Aussehen und das Gefühl der Brust, um Abweichungen selbst festzustellen (Leitlinienadaptation [13,22,24,25], A).

Die Motivation zur Erhaltung der eigenen Brustgesundheit soll Bestandteil der Information eines Brustkrebs-Früherkennungsprogrammes sein (Leitlinienadaptation [14,19,20,22,24,26], A).

Klinische Brustuntersuchung

Die klinische Brustuntersuchung, das heißt: Palpation, Inspektion der Brust und Beurteilung des Lymphabflusses, soll im Rahmen der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchungen Frauen ab dem Alter von 30 Jahren jährlich angeboten werden (Leitlinienadaptation [10,14,19], A).

Ergibt die klinische Brustuntersuchung einen auffälligen Befund, soll die Diagnostik durch bildgebende Verfahren und ggf. his-

tologischen Nachweis komplettiert werden (Leitlinienadaptation [13,19,20,22,25,27], A).

Die Wirkungen endogener und exogener Hormone sind bei Durchführung und Befundung diagnostischer Maßnahmen zu berücksichtigen (2b LoE, Leitlinienadaptation [9,20,25,28], B).

Mammografie

Die Mammografie ist zurzeit die einzige für die Erkennung von Brustkrebsvorstufen oder frühen Tumorstadien allgemein als wirksam anerkannte Methode (1a LoE, Leitlinienadaptation [18–20,22,27], A).

Der individuelle Nutzen der Screening-Mammografie überwiegt ab dem Alter von 40 Jahren die sich aus der Strahlenexposition ergebenden Risiken. Das Optimum des Verhältnisses aus Nutzen und Risiko liegt zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr (5–4 LoE, Evidenzbericht 2007 [8], Leitlinienadaptation [14,19,22,26], A). Prospektiv randomisierte Studien zeigen, dass mit der Einführung einer Screening-Mammografie als Röntgenreihenuntersuchung eine altersabhängige Brustkrebssterblichkeitsreduktion möglich ist (1b–1a LoE, Leitlinienadaptation [10,14,20,26,29], A).

Die Reduktion der Brustkrebssterblichkeit ist auch für Frauen im Alter zwischen 40 und 49 Jahren belegt. Sie ist jedoch geringer als in der Altersgruppe der Frauen zwischen 50 und 69 Jahren. Daher sollte die Entscheidung auf der Basis einer individuellen Risikoanalyse, einer Nutzen-Risiko-Abwägung und unter Berücksichtigung der Präferenzen und der Einwände der Frau erfolgen (1b LoE, Evidenzbericht 2007 [8], Leitlinienadaptation [14,19], B).

Hohe mammografische Dichte (ACR 3 und 4 [30]) ist neben der BRCA1/2-Mutation höchster individueller Risikofaktor, sodass die in dieser Situation begrenzte Sensitivität der Mammografie durch eine sie ergänzende Sonografie angehoben werden sollte (3b LoE, Evidenzbericht 2007 [8], B).

Die Doppelbefundung bei Screening-Mammografien erhöht die Sensitivität der Karzinomentdeckung um 2,9–13,7% (Median 7,8%). Die Spezifität kann – abhängig vom Entscheidungsverfahren nach Doppelbefundung – erniedrigt (bis zu 2,1%) oder erhöht (bis 2,8%) sein. Unilateraler Recall senkt die Spezifität, während Konsensus-Recall oder Arbitration die Spezifität eher erhöhen (2b LoE, Evidenzbericht 2007 [8], B).

Ob der Einsatz von CAD-Systemen die Doppelbefundung ersetzen kann, kann aufgrund der Studienlage bisher nicht eindeutig beantwortet werden (3b LoE, Evidenzbericht 2007 [8], 0).

Die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität ist für die Mammografie im Rahmen des Mammografie-Screenings für Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren geregelt (Leitlinienadaptation [10], A). Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität soll in entsprechendem Ausmaß auch für die sogenannte kurative Mammografie angewandt werden (2b LoE, [31,32], A).

Wartezeit/psychische Belastung

Nach Erhebung eines mammografischen Befundes BI-RADS™ [30] 0, III, IV und V sollte die weitere Abklärung innerhalb von 5 Arbeitstagen erfolgen, um die psychischen Belastungen der Frau möglichst gering zu halten (Leitlinienadaptation [10,19,22,24,27], B).

Sonografie

Die Sonografie ist eine Zusatzuntersuchung für die Abklärung unklarer Befunde (Leitlinienadaptation [9,19,20,22,25,27], A).

Die Sonografie sollte zur Abklärung klinisch nicht tastbarer, mammografischer Befunde BI-RADS [30] 0, III, IV und V eingesetzt werden (3b LoE, Evidenzbericht 2007 [8], B).

Als alleinige Methode zur Früherkennung ist die Sonografie nicht geeignet (5 [keine Studiendaten], 0).

Das Ziel einer standardisiert durchgeführten Mammasonografie ist die systematische und reproduzierbare Durchuntersuchung beider Mammæ und der Axillæ (Leitlinienadaptation [9,19,33], GCP, B).

Bei symptomatischen Befunden soll bei Frauen jünger als 40 Jahre die Sonografie als bildgebende Methode der 1. Wahl durchgeführt werden (3b LoE, Evidenzbericht 2007 [8], Leitlinienadaptation [19,28], A).

Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sind für die Anwendung der Mammasonografie als Voraussetzung nachzuweisen (GCP, A).

Kontrastmittel-Magnetresonanztomografie (KM-MRT)

KM-MRT sollte als ergänzende Methode bei familiär erhöhtem Risiko (Mutationsträgerinnen BRCA1 oder BRCA2, oder bei hohem Risiko definiert als ein Heterozygotenrisiko $\geq 20\%$ oder einem verbleibenden lebenslangen Erkrankungsrisiko $\geq 30\%$) empfohlen werden (2a LoE, Leitlinienadaptation [21,34], B).

KM-MRT sollte präoperativ empfohlen werden für das lokale Staging beim lobulären Mammakarzinom sowie bei relevant erhöhtem Risiko (3b LoE, [35], GCP, B).

Außerhalb der beiden oben genannten Indikationen (Fragestellungen) kann für die KM-MRT in der Früherkennung keine Empfehlung ausgesprochen werden (5 LoE [keine Studiendaten], 0).

Eine strenge Kopplung zwischen KM-MRT und der Möglichkeit für MRT-gestützte Interventionen soll für die Nutzung der Empfehlungen gewährleistet sein (GCP A).

Intervention

Die histologische Diagnostik abklärungsbedürftiger Befunde soll durch Stanzbiopsie, Vakuumbiopsie oder offene Biopsie erfolgen. Perkutane Interventionen sollen nach den Qualitätsempfehlungen durchgeführt werden (3a LoE, Leitlinienadaptation [9,10,19,36], GCP, A).

Die FNB kann nicht als Standardmethode empfohlen werden (Leitlinienadaptation [9,19,36], B).

Die interventionell gesteuerte Gewebeprobengewinnung zur histopathologischen Diagnosesicherung und Therapieplanung soll erfolgen bei: mammografischen Befunden BI-RADS [30] IV und V und/oder sonografischen Befunden US-BI-RADS [30] IV oder V und/oder magnetresonanztomografischen Befunden MRT-BI-RADS [30] IV oder V (3a LoE, Leitlinienadaptation [9,19], A).

Bei der interventionellen, vorzugsweise sonografisch gesteuerten Stanzbiopsie sollten ≥ 4 Proben bei ≤ 14 G entnommen werden (3b LoE, [37,38], B).

Bei Vorliegen von Mikrokalk sollte vorzugsweise die stereotaktisch gesteuerte Vakuumbiopsie eingesetzt werden (3a LoE, Evidenzbericht 2007 [8], B).

Die Vakuumbiopsie sollte auch bei MRT-gesteuerter Gewebegewinnung eingesetzt werden (GCP, B).

Die stereotaktische Vakuumbiopsie soll standardisiert erfolgen. Der Zugangsweg und die Nadelpositionierung („stroke margin“) sind zu dokumentieren. Zur Dokumentation der korrekten Nadelpositionierung sind erforderlich: Drei Projektionen nativ, zwei Projektionen vor Nadeleinschuss sowie zwei Projektionen nach Biopsie. Es sollten ≥ 12 Proben bei Verwendung einer

10-G-Nadel gewonnen werden. Bei anderen Kalibern (zwischen 8 G und 11 G) sollte die Anzahl der Probenentnahmen ein äquivalentes Probenvolumen erbringen.

Eine Präparatradiografie, die zur Dokumentation des Biopsieerfolges notwendig ist, soll in Vergrößerungstechnik durchgeführt werden. Ein technischer Erfolg liegt bei Nachweis repräsentativer Mikrokalkanteile vor. In Abstimmung mit dem jeweiligen Pathologen kann die Identifizierung der Mikrokalk enthaltenden Zylinder sinnvoll sein. Nach der Gewebeentnahme durch Vakuumbiopsie (spätestens am folgenden Arbeitstag) soll eine Mammografie der biopsierten Brust in 2 Ebenen erfolgen (Leitlinienadaptation [9,19], A).

Nach minimalinvasiver bildgebungsgesteuerter Gewebentnahme soll die Ergebniskontrolle durch Korrelation der bildgebenden Diagnostik mit dem histopathologischen Befund erfolgen (Leitlinienadaptation [9,10,19,27,39], A).

Bei histopathologisch benignem Befund sollte eine bildgebende Kontrolle mit der entsprechenden Modalität nach 6 Monaten erfolgen (Leitlinienadaptation [19,39], B).

Offene Exzisionsbiopsie

Die operative Qualitätssicherung für die offene diagnostische Exzision von mammografisch detektierten Läsionen soll in Anlehnung an die Leitlinien der Europäischen Kommission erfolgen. Das Operationsziel (diagnostisch, therapeutisch) sollte eindeutig definiert werden (Leitlinienadaptation [9,40], A).

Bei der präoperativen Drahtmarkierung nicht tastbarer Befunde soll der Draht den Herd penetrieren und den Herd um weniger als 1 cm überragen. Wenn der Draht den Herd nicht penetriert, soll die Entfernung zwischen Draht und Herdrand ≤ 1 cm sein. Bei nicht raumfordernden Prozessen kann eine Markierung des operationsrelevanten Zielvolumens sinnvoll sein (3b LoE, Leitlinienadaptation [9,40], A).

Die präoperative Markierung und der bildgebende Nachweis einer adäquaten Resektion sollen bei nicht tastbaren Veränderungen grundsätzlich erfolgen (3b LoE, Leitlinienadaptation [9,13,40], A).

Die Exzision ausschließlich sonografisch detektierter Befunde soll durch eine intraoperative Präparatsonografie kontrolliert werden (3b LoE, Leitlinienadaptation [9,10,19], A).

Das Operationsmaterial soll topografisch eindeutig markiert und ohne Inzision am gewonnenen Gewebematerial an den Pathologen gesandt werden (Leitlinienadaptation [9,10,41], A).

Die intraoperative Dignitätsfestlegung durch Schnellschnitt soll nur ausnahmsweise erfolgen. Voraussetzungen für einen Schnellschnitt an Operationspräparaten der Mamma sind:

- ▶ Die Läsion ist intraoperativ und im Präparat palpabel.

Die Läsion ist groß genug (im Allgemeinen > 10 mm) (Leitlinienadaptation [9,40,42], A).

Mammopathologie

Bei der histopathologischen Begutachtung minimalinvasiver Biopsien ist die Hauptdiagnose einer der 5 Kategorien der B-Klassifikation zuzuordnen (Leitlinienadaptation [43,44], A).

Bei der Dokumentation der pathomorphologischen Begutachtung eines DCIS sind anzugeben (Leitlinienadaptation [18,41,42,45], A):

1. Grading unter Berücksichtigung von Kerngrad und Komedonekrosen mit Angabe des Graduierungsschemas gemäß WHO [45] oder Van Nuys-Klassifikation [46]
2. Tumorgöße in metrischen Maßen: mm/cm

3. Resektionsrandstatus: Angabe des Abstandes zum nächstgelegenen Resektionsrand in metrischen Maßen (mm/cm)
4. Hormonrezeptorstatus (ER/PR, im Falle therapeutischer Konsequenz)

Bei der Dokumentation der pathomorphologischen Begutachtung eines invasiven Karzinoms sind anzugeben (3b-2a LoE, Leitlinienadaptation [13,41,42,47–50], A):

1. Histologischer Tumortyp (nach WHO 2003 [45])
2. Grading nach WHO (Elston und Ellis-Modifikation des Bloom und Richardson-Gradings; Elston und Ellis 1991 [51])
3. Tumorgöße in metrischen Maßen: mm/cm
4. Vorliegen weiterer Tumorherde
5. Resektionsrandstatus: Angabe des Abstandes zum nächstgelegenen Resektionsrand in metrischen Maßen (mm/cm)
6. Vorliegen einer peritumorale Gefäßinvasion
7. pTNM-Klassifikation
8. Hormonrezeptorstatus (ER/PR)
9. HER2-Status.

Die Bestimmung des Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus soll immunhistochemisch erfolgen, vorzugsweise bereits am Gewebe der Stanz- oder Vakuumbiopsie. Es ist jeweils der Prozentsatz positiver Tumorzellkerne anzugeben, wobei Summationscores unter Nennung des Verfahrens (Allred-[Quick]-Score [52], immunreaktiver Score nach Remmele und Stegner [53]) gebildet werden können (GCP, A).

Der Nachweis der HER2-Positivität ist definiert als immunhistochemisch nachgewiesene Proteinüberexpression mit einem Score 3+ oder einer mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) oder Chromogene-in-situ-Hybridisierung (CISH) nachgewiesenen Genamplifikation (3b LoE, Evidenzbericht 2007 [8], A).

Bei der Bestimmung des Hormonrezeptor- und des HER2-Status soll die Zuverlässigkeit der eingesetzten Nachweisverfahren sichergestellt sein. Das beinhaltet die interne Testvalidierung, die Verwendung standardisierter Protokolle und interner Kontrollen sowie die regelmäßige, erfolgreiche Teilnahme an externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (Leitlinienadaptation [41,50], GCP, A).

Implementierung und Evaluation

Zur Aktualisierung und Implementierung werden wissenschaftlich fundierte Veränderungsstrategien empfohlen (Leitlinienadaptation [9], GCP, B).

Gesundheitsergebnis und Lebensqualität sollen erfasst und bewertet werden (Leitlinienadaptation [9,11], GCP/GEP, A).

Lebensqualitätsaspekte umfassen vor allem physische und psychische Früh- und Spätfolgen diagnostischer Maßnahmen unter besonderer Berücksichtigung von erhobenen falsch-positiven und falsch-negativen Befunden im Rahmen der Diagnosekette (Leitlinienadaptation [17,20,22,54,55], GCP, A).

Schlussfolgerung



Die aktualisierte Leitlinie soll dazu beitragen, bestehende Defizite in der qualitätsgesicherten, flächendeckenden, fach- und sektorübergreifenden Gesundheits- und Krankenversorgung in der sekundären Prävention von Brustkrebs zu minimieren, und eine kontinuierliche Versorgungsverbesserung unter besonderer Berücksichtigung der qualitätsanfälligen Schnittstelle der Diagno-

sekette zu ermöglichen. Die wichtigsten Aktualisierungspunkte der Leitlinie sind:

- ▶ Definition des risikoadaptierten Vorgehens bei der Anwendung von medizinischen Maßnahmen.
- ▶ Berücksichtigung psychischer Belastungen von Früherkennungsuntersuchungen.
- ▶ Wahrung der Selbstbestimmung durch sachkompetente und verständliche Risikoinformation und ärztliche Aufklärung primär gesunder Frauen.
- ▶ Qualitätssicherung mithilfe von Krebsregistern.
- ▶ Stellenwert der Früherkennung und Diagnostik von Brustkrebs bei Frauen im Alter jünger als 50 Lebensjahre und Frauen älter als 70 Lebensjahre.
- ▶ Überarbeitung von Indikationsstellung und Qualitätssicherung von Mammografie, Ultraschall und Magnetresonanztomografie.
- ▶ Aktualisierung der Qualitätssicherung unter Darlegung obsoletter und indizierter Vorgehensweisen in der multidisziplinären Abklärungsdiagnostik: bildgebungsgesteuerte minimal-invasive Verfahren, offene diagnostische Exzisionsbiopsie.
- ▶ Aktualisierung der Qualitätssicherung in der Mammopathologie einschließlich neuer prognostischer und prädiktiver Faktoren.

Danksagung

Die Finanzierung des Projektes: *Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland – Modellprojekt zur Aktualisierung von Stufe-3-Leitlinien*, F-Kz: 107374 erfolgte ausschließlich durch die dankenswerte Unterstützung der Deutsche Krebshilfe e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V., unabhängig von Wirtschaft, Politik und Industrie. Die individuelle Beteiligung an der Leitlinienerstellung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern. Alle TeilnehmerInnen an der Leitlinienerstellung haben schriftlich eine Erklärung zu möglichen Interessenskonflikten abgegeben.

Ein besonderer Dank gilt A. Rost und I. Striesow für die sekretarielle und organisatorische Betreuung während der Leitlinien-Aktualisierung.

Widmung

In Gedenken an Klaus-Dieter Schulz, Begründer der *Konzertierten Aktion Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 1999*, der am 26.9.2007 verstarb, mit hohem Respekt vor seinem wissenschaftlichem Lebenswerk zur Verbesserung der Versorgung von Frauen mit Brustkrankungen.

Literatur

- 1 Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology* 18-12-2006; DOI:10.1093/annonc/imd498
- 2 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das Robert Koch-Institut. *Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends*. ed 5. überarbeitete, aktualisierte Auflage. Saarbrücken: RoBo Print, Riegelsberg; 2006
- 3 Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H. Verbesserte Langzeitüberlebensraten von Krebspatienten. Die unterschätzten Fortschritte der Onkologie. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: 2628 – 2633
- 4 Albert US, Schulz KD, Kopp I. Leitlinien-Methodenreport: Aktualisierung der Stufe-3-Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland 2007.ed konsultierte Fassung Version 1.1. Marburg: <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007
- 5 Lorenz W, Ollenschläger G, Geraedts M, Gerlach F, Gangjour A, Helou A, Kirchner H, Koller M, Lauterbach W, Reinauer H, Sitter H, Thomeczek C. *Das Leitlinien Manual: Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin*. *ZaeFQ* 2001; 95: 1 – 84
- 6 Encke A, Kopp I, Selbmann H, Hoppe J, Köhler A, Ollenschläger G, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), *Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)* (Hrsg). Deutsches Instrument zur methodischen Bewertung von Leitlinien: DELBI. *Dt Arztebl* 2006; 102: A1912 – A1913
- 7 Kopp I, Encke A, Lorenz W. Leitlinien als Instrument der Qualitätssicherung in der Medizin. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2002; 45: 223 – 233
- 8 Nothacker M, Lelgemann M, Giersiepen K, Weinbrenner S. Evidenzbericht 2007 zur S-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland. Band 31.ed Version 1.00. Berlin: *Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)*, <http://www.aezq.de/publikationen0index/schriftenreihe/view>, <http://www.awmf-leitlinien.de>, 2007
- 9 Schulz KD, Albert US und die Mitglieder der Arbeitsgruppe „Konzertierte Aktion: Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland“. *Stufe 3 Leitlinie Brustkrebs-Früherkennung in Deutschland*. ed 1. München: Zuckschwerdt Verlag, 2003
- 10 Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. 4th ed. Luxembourg: European Communities Publication, 2006
- 11 World Health Organisation (WHO). *National Cancer Control Programms: Policies and managerial Guidelines*. 2nd ed. Geneva, Italy: Health and Development Networks (HDN), 2002
- 12 Hoffmann W, Latza U, Terschüren C, Berger K, Bergmann M, Dahl A, Fendrich K, Gierer S, Holle R, Jahn I, Schümann M, Steindorf K. Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP) – Langversion. 2. Aufl. mit Änderungen nach Evaluation. Münster: Arbeitsgruppe Epidemiologischer Methoden der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie (DAE); Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDSE); Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMPP); Deutsche Regionen der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (DR-IBS); 1. Aufl.: Kurth BM, Hense HW, Hoffmann W, Ahrens W, Babitsch B, Becher H, Blettner M, Brasche S, Brenner H, Enderlein G, Greiser KH, Jahn I, Jöckel KH, Kirschner W, Kohlmann T, Liese A, Möhner M, Mueller U, Reintjes R, Stang A, Wüst M. <http://www.medweb.uni-muenster.de/institute/epi/dae/vorstand.html>, 2004.
- 13 NBCC National Breast Cancer Center. *Clinical practice guidelines for the management of early breast cancer*. ed i Soruce. Australia: NBCC National Breast Cancer Center (<http://www.nbcc.org.au>), 2001
- 14 Smith R, Saslow D, Sawyer K, Burke W, Costanza M, Evans W, Foster R Jr., Hendrick E, Eyre H, Sener S. *American Cancer Society guidelines for breast cancer screening*. Update 2003. *CA Cancer Journal of Clinicians* 2003; 53: 141 – 169 (<http://www.caonline.amcancersoc.org/cgi/content/full/53/3/141>)
- 15 Brett J, Bankhead C, Henderson B, Watson E, Austoker J. The psychological impact of mammographic screening. A systematic review. *Psychology* 2005; 14: 917 – 938
- 16 Albert US, Schulz KD, Alt D, Beck V, Doherty J, Holsteg K, Kalbheim E, Müller J, Nass-Griegolet I, Nill J, Nioduschewski G, Schulte H, von Wiersheim A, Kopp I. Eine Leitlinie für Leitlinien: die methodische Entwicklung und Anwendung der Leitlinie Fraueninformation. *Zentralbl Gynakol* 2003; 125: 484 – 493 (AWMF Reg. Nr.: 077-002; www.awmf-leitlinien.de)
- 17 NHS Centre for Reviews and Dissemination. *Effective Health Care: Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer*. Plymouth: Latimer Trend & Company Ltd, 2000
- 18 NCCN National Comprehensive Cancer Network. *Breast Cancer*. USA: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (www.nccn.org), 2006
- 19 NCCN National Comprehensive Cancer Network. *Breast cancer screening and diagnosis guidelines*. USA: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (<http://www.nccn.org>), 2007
- 20 Calman K, Hine D, Peto R, Boreham J, Clarke M, Purushotham A, Pain S, Miles D. *NICE: Improving outcomes in breast cancer*. London: NICE, 2002

- 21 NICE NCCFPC. Familial breast cancer – The classification and care of women at risk of familial breast cancer in primary, secondary and tertiary care. Update July 2006. NICE (www.nice.org.uk/CG041), 2006.
- 22 SIGN Scottish Intecollegiate Guideline Network. Management of breast cancer in women. Edinburgh: SIGN (www.sign.ac.uk), 2005
- 23 Smith R, Caleffi M, Albert US, Chen T, Duffy S, Franceschi D, Nyström L. Breast cancer in limited-resource countries: Early detection and access to care. *The Breast J* 2006; 12: S16–S26
- 24 NICE. NICE clinical guideline no 27: Referral guidelines for suspected cancer. NICE (www.nice.org.uk/CG027), 2005
- 25 NBCC. The investigation of a new breast symptom – a guide for GP. Australia: NBCC (<http://www.nbcc.org.au>), 2006
- 26 NBCC: Position Statement early detection of breast cancer. In: NBCC (ed). Canberra: National Health and Medical Research Council (<http://www.nbcc.org.au>), 2004
- 27 NBCC National Breast Cancer Centre. Evidence relevant to guidelines for the investigation of breast symptoms. 2nd ed. Camperdown, Australia: National Breast Cancer Centre (www.nbcc.org.au), 2006
- 28 NBCC. Clinical practice guidelines for the management and support of younger women with breast cancer. 1st ed. Camperdown, NSW: National Health and Medical Research Council (NHMRC) (<http://www.nbcc.org.au>) 2004
- 29 Gotzsche PC, Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 18-10-2006; Art.-No.: CD001877. DOI: 101002/14651858.CD001877.pub2.
- 30 AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (ACR). Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS™). 4th ed. Reston VA: American College of Radiology, 2003
- 31 Katalinic A, Bartel C, Raspe H, Schreier I. Beyond mammography screening: quality assurance in breast cancer diagnosis. *Br J Cancer* 2007; 96: 157–161
- 32 Schreier I, Katalinic A. Is high quality breast imaging and diagnosis possible in a decentralized system? *Breast Care* 2007; 2: 20–24
- 33 Madjar H, Ohlinger R, Mundinger A, Watermann D, Frenz J, Bader W, Schulz-Wendlandt R, Degenhardt F. BI-RADS analoge DEGUM Kriterien von Ultraschallbefunden der Brust – Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM. *Ultraschall in Med* 2006; 27: 374–379
- 34 NCCN National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. USA: Clinical Practice Guidelines in Oncology (<http://www.nccn.org>) 2007
- 35 Schwartz G, Veronesi U, Clough K, Dixon J, Fentima I, Heywang-Köbrunner S, Hughes K, Mansel A, Mangolese R, Mendelson E, Olivotte J, Palazzo J, Solin L. Consensus Conference on Breast Conservation. Milan, Italy, April 28 – May 1, 2005. *Cancer* 2006; 107: 242–250
- 36 NICE. Breast Cancer: Diagnosis and Treatment. UK: NICE (<http://www.nice.org.uk>) 2006
- 37 Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: Result of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound* 2004; 33: 47–51
- 38 Fishman J, Milikowski C, Ramsinghani R, Velasquez M, Aviram G. US-guided core-needle biopsy of the breast: How many specimens are necessary? *Radiology* 2003; 226: 779–782
- 39 NICE. Image-guided vacuum-assisted excision biopsy of benign breast lesions. UK: NICE (<http://www.nice.org.uk/IPG156>), 2006
- 40 O'Higgins N, Linos DA, Blichert-Toft M, Cataliotti L, de Wol C, Rochard F, Rutgers E, Roberts P, Mattheim W, da Silva MA, Holmberg L, Schulz KD, Smola MG, Mansel RE. European Guidelines for Quality Assurance in the Surgical Management of Mammographically Detected Lesions. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Toernberg S, Holland R, von Karsa L (eds). *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*. Luxembourg: Office for official publication of the European Communities 2006: 315–320
- 41 Carlson R, Anderson B, Burstein H. NCCN Breast Cancer Clinical practice guidelines in Oncology. USA: National Comprehensive Cancer Network (<http://www.nccn.org>) 2005
- 42 Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq J, Bianchi S, Boecker W, Borisch B, Bussolati G, Connolly C, Cserni G, Decker K, Dervan P, Drijkoningen M, Ellis IO, Elston C, Eusebi V, Faverly D, Heikkila P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jacquermier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, De Miquel C, Nordgren H, Peterse JL, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafari B, Tanous A, Thorstenson S, Zozoya E, Wells C. Quality assurance guidelines for pathology: open biopsy and resection specimens. In: Wells C (ed). *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006: 257–311
- 43 NHSBP. Guidelines for non-operative diagnostic procedures and reporting in breast cancer screening (vol NHSBP Publication No. 50). Sheffield: NHS Cancer Screening Programmes 2001
- 44 Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq J, Bianchi S, Boecker W, Borisch B, Bussolati G, Connolly C, Cserni G, Decker K, Dervan P, Drijkoningen M, Ellis IO, Elston C, Eusebi V, Faverly D, Heikkila P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jacquermier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, De Miquel C, Nordgren H, Peterse JL, Rank F, Regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafari B, Tanous A, Thorstenson S, Zozoya E, Wells C. Quality assurance guidelines for pathology: Cytological and histological non-operative procedures. In: Wells C (ed). *European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2006: 221–256
- 45 WHO. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. In: Tavassoli F, Devilee P (eds). WHO. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IACR Press, 2003: 9–112
- 46 Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Giersen ED, Lewinsky B, Gamagami P, Slamon DJ. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345: 1154–1157
- 47 ICSI. Diagnosis of breast disease – guideline ICSI. update 2005. ICSI (<http://www.icsi.org>), 2005
- 48 *The Association of Breast Surgery at BASO, RCoSoE*. Guidelines for the management of symptomatic breast disease. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: S1–S21
- 49 Sobin L, Wittekind C. UICC.TNM Classification of malignant tumours. 6th ed. New York: A. John Wiley & Sons Inc. Publication, 2002
- 50 Wolff A, Hammond M, Schwartz J, Hagerty K, Allred D, Cote R, Dowsett M, Fitzgibbons P, Hanna W, Langer A, McShane L, Paik S, Pegram M, Perez E, Press M, Rhodes A, Sturgeon C, Taube S, Tubbs R, Vance G, vanD V, Wheeler T, Hayes D. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 145
- 51 Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. 1. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* 1991; 19: 403–410
- 52 Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1474–1481
- 53 Remmele W, Stegner HE. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *Pathologe* 1987; 8: 138–140
- 54 National Quality Management Committee of Breast Screen. Australia: Breastscreen Australia – National Accreditation Standards 2004 (<http://www.breastscreen.info.au>), 2004
- 55 NHMRC. Psychosocial clinical practice guideline. Australia: NHMRC (<http://www.nhmrc.health.gov.au>), 1999
- 56 Philipps B, Sackett D, Badenoch D, Strauss S, Haynes B, Dawes M. Level of Evidence and Grade of Recommendation. Oxford: Centre of Evidence Based Medicine, Oxford 2001 (Dt. autorisierte Übersetzung: Schlömer G. FR Gesundheit, Universität Hamburg, www.gesundheit.uni-hamburg.de/upload/EVIBAG_methodik_GS_1702.doc)
- 57 Bundesärztekammer. AWMF, Kassenärztliche Vereinigung (Hrsg). Programm für Nationale Versorgungsleitlinien – Methodenreport. 3. Auflage. Berlin: ÄZQ (www.methodik.n-v-l.de), 2007