M@X-Guide

Ein wissensbasiertes System
zur Unterstützung des Informed Consents und des Shared Decision-Makings
am Beispiel der S3-Leitlinie zum metastasierten Mammakarzinom

von
Regine Wolters

Dissertation

zur Erlangung des Grades einer Doktorin
der Ingenieurwissenschaften
– Dr. Ing. –

vorgelegt im Fachbereich 3 (Mathematik & Informatik)
der Universität Bremen
im November 2007

Datum des Promotionskolloquiums: 29.02.2008

Gutachter: Prof. Dr. M. B. Wischnewsky
Prof. Dr. J. Friedrich

In Liebe und Dankbarkeit
meinen Eltern gewidmet.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei:

Professor Dr. Manfred Wischnewsky für die Überlassung des Themas sowie die Möglichkeit, in verschiedenen Projekten des ZAITs mitarbeiten und so wichtige Erkenntnisse und Erfahrungen gewinnen zu können.

Professor Dr. Jürgen Friedrich für die Bereitschaft, diese Arbeit zu begutachten.

Dr. Yildiray Ogurol, der mir bei allen Fragen zu XMORAL hilfreich zur Seite stand.

Meinen Kollegen vom ZAIT und vom ZMML der Universität Bremen für ihre Unterstützung und für die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Meinen Mitdoktoranden aus dem Kolleg für viele gute Gespräche, Diskussionen und Anregungen und für das gemeinsame Durchleben aller Höhen und Tiefen der Promotionszeit.

Meinen Eltern, meinem Bruder sowie bei Anne Cordes und Daniel Pelz für die formale Korrektur der Arbeit.

Allen Personen, die hier aus Platzgründen nicht namentlich genannt werden können, die mich aber in den letzten Jahren unterstützt und auf meinem Weg begleitet haben.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis 7
Tabellenverzeichnis 10
Abkürzungsverzeichnis 13

Einführung und Verortung
1. Einordnung des Promotionsthemas in das Doktorandenkolleg 18
2. Beteiligung an laufenden Forschungsprojekten 19
2.1 Charité Berlin 19
2.2 BRENDA 20
3. Aufgabenstellung – Verbesserung der Behandlungsqualität von Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom 20
4. Stand des Wissens 21
4.1 Das metastasierende Mammakarzinom 21
4.2 Die nationale S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau 21
4.3 Fehlende Implementierung von Leitlinien in den klinischen Alltag 22
4.4 Wissensbasierte Systeme 22
5. Aufbau der Arbeit 23
6. Aufgaben / Fragestellungen 24

Teil 1: Evidenz-basierte Medizin und Leitlinien
1.1 EBM – Entstehung und Bedeutung 28
1.1.1. Erstellung und Nutzung von Evidenz in der Medizin 34
1.2 Health Technology Assessment 35
1.3 Leitlinien 37
1.3.1 Definition und Abgrenzung des Begriffs „Leitlinie“ 37
1.3.2 Geschichtliche Entwicklung und gesundheitspolitischer Kontext von Leitlinien in Deutschland 40
1.3.3 Entwicklung von Leitlinien und zu berücksichtigende Qualitätskriterien 42
1.3.4 Leitlinien-Tailoring 49
1.3.5 Implementierung von Leitlinien 51
1.3.6 Leitlinien und Patientenautonomie 55
1.3.6.1 Die vier Modelle des Arzt-Patienten-Verhältnisses 55
1.3.6.2 Shared Decision-Making 58
1.3.6.3 Informed Consent 60
1.3.6.4 Shared Decision-Making und Informed Consent als Konzepte für die Entscheidungsfindung 61
1.3.7 EBM: Grenzen, Schwächen und Kritik von Leitlinien und daraus resultierende Probleme 64
1.4 Zusammenfassung 67

Teil 2: Die S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau

2.1 Was ist Krebs? 70

2.2 Das Mammakarzinom 71

2.2.1 Anatomie und Physiologie der weiblichen Brust 73
2.2.2 Pathologie der weiblichen Brust 74
2.2.3 Ätiologie des Mammakarzinoms 76
2.2.4 Diagnostik des Mammakarzinoms 78
2.2.5 Klinische Klassifikation und Stadieneinteilung 79
2.2.6 Wachstum und Ausbreitung 83
2.2.7 Therapie 84
2.2.7.1 Die operative Therapie 84
2.2.7.2 Die Hormontherapie 85
2.2.7.3 Die Chemotherapie 87
2.2.7.4 Immuntherapie 89
2.2.7.5 Therapie mit Bisphosphonaten 89
2.2.8 Metastasiertes Mammakarzinom 91
2.2.8.1 Was sind Metastasen? 91
2.2.8.2 Metastasierung des Mammakarzinoms 93
2.2.8.3 Therapieziele 95
2.2.8.4 Therapieoptionen 97
2.2.8.5 Kriterien der Erfolgsbeurteilung nach EORTC 97
2.2.8.6 Prädiktive und prognostische Faktoren 97
2.2.8.7 Prognostische Scores für das metastasierte Mammakarzinom 99

2.3 Die Empfehlungen der S3-Leitlinie zum metastasierten Mammakarzinom 101

2.3.1 Evidenzlevel bei der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms 101
2.3.2 Allgemeine Empfehlungen 103
2.3.3 Empfehlungen zur Hormontherapie 105
2.3.3.1 Empfehlungen für postmenopausale Patientinnen 107
2.3.3.2 Empfehlungen für prämenopausale Patientinnen 107
2.3.4 Empfehlungen zur Chemotherapie 109
2.3.5 Empfehlungen zur Immuntherapie 113
2.3.6 Metastasenlokalisationsbezogene Therapien 114
2.3.6.1 Therapie von Skelettmetastasen 114
2.3.6.2 Therapie von Hirnmetastasen 118
2.3.6.3 Therapie von viszeralen Fernmetastasen 120
2.3.7 Leitlinien-Clearingbericht und Methodenreport 124

2.4 Nationale Leitlinien zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms im Vergleich 125

2.4.1 Hormontherapie 125
2.4.1.1 Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome, Version 2007 (AGO) 126
2.4.1.2 Systematische Therapie und Nachsorge beim Mammakarzinom, 5.1. Hormontherapie, April 2006 (DGHO) 128

2.4.1.3 Breast Cancer Version 2.2005 – Clinical Practice Guidelines in Oncology, Treatment of Recurrence / Stage IV Disease (NCCN) ... 128
2.4.1.4 Clinical Practice Guidelines: Management of advanced breast cancer, Januar 2001 (NHMRC) ... 129
2.4.1.5 Breast Cancer in Women – A National Clinical Guideline, Chapter 14 – Metastatic Disease, Oktober 1998 (SIGN) ... 130
2.4.1.6 Breast Cancer Treatment, August 2007 (NCI) ... 131
2.4.1.7 Aromataseinhibitoren bei der Behandlung postmenopausaler Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, Oktober 2003 (CCO) ... 132
2.4.1.8 COCHRANE-Berichte und Protokolle ... 132
2.4.1.9 Zusammenfassung der Leitlinienempfehlungen zur Hormontherapie ... 133
2.4.2 Chemotherapie ... 133
2.4.2.1 Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome, Langfassung Version 2007 (AGO) ... 135
2.4.2.2 Systematische Therapie und Nachsorge beim Mammakarzinom, 5.2. Chemotherapie, April 2006 (DGHO) ... 137
2.4.2.3 Breast Cancer Version 2.2005 – Clinical Practice Guidelines in Oncology, Treatment of Recurrence / Stage IV Disease, September 2006 (NCCN) ... 137
2.4.2.4 Clinical Practice Guidelines: Management of advanced breast cancer, Januar 2001 (NHMRC) ... 137
2.4.2.5 Breast Cancer in Women – A National Clinical Guideline, Chapter 14 – Metastatic Disease, Oktober 1998 (SIGN) ... 138
2.4.2.6 Breast Cancer Treatment, August 2007 (NCI) ... 138
2.4.2.7 Minimal Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer, Mai 2005 (ESMO) ... 139
2.4.2.8 Guidelines on the non-surgical management of breast cancer, Review 2002, The Royal College of Radiologists' Clinical Oncology Information Network 139
2.4.2.9 Leitlinien und Evidenz-Zusammenfassung der CCO ... 140
2.4.2.10 COCHRANE-Berichte ... 142
2.4.2.11 Zusammenfassung der Leitlinienempfehlungen zur Chemotherapie ... 145

2.5 Bewertung der Leitlinienqualität ... 145
2.6 Umgang mit Unsicherheit in Leitlinien ... 151
2.7 Zusammenfassung ... 155

Teil 3: Das wissensbasierte System "M@X-Guide"

3.1 Wissensbasierte Systeme in der Medizin ... 160
3.1.1 Wissensmanagement in der Medizin ... 160
3.1.2 Wissen in der Medizin ... 163
3.1.3 Funktionale Rollen von WBS in der Medizin ... 164
3.1.4 Nutzen von WBS in der Medizin ... 166
3.1.5 Besonderheiten von WBS in der Medizin ... 167
3.1.5.1 Ethische Aspekte bei der Entwicklung und beim Einsatz von WBS in der Medizin ... 167
3.1.5.2 Haftungsrechtliche Aspekte bei der Entwicklung und beim Einsatz von WBS in der Medizin ... 169

3.2 Unterstützung der Leitlinienimplementierung durch wissensbasierte Systeme 170
3.2.1 Unterstützung der Leitlinienimplementierung durch die Informationstechnik 170
3.2.2 Welche Aufgaben und Funktionen muss ein wissensbasiertes System zur Implementierung von Leitlinien erfüllen? 172
3.2.3 Probleme bei der Umsetzung von Leitlinien in ein computergestütztes System 176
3.2.4 Wissensrepräsentation und Umgang mit unsicherem Wissen 179
3.2.5 Ansätze zur Verarbeitung unsicheren Wissens 181
3.2.5.1 Fuzzy-Logik 182
3.2.5.2 Bayes'sche Netze 183
3.2.5.3 Evidenztheorie nach Dempster-Shafer 183
3.2.5.4 Künstliche neuronale Netze 184
3.2.5.5 Weiterführende Ansätze zum Umgang mit unsicherem Wissen bei der Implementierung von Leitlinien 185
3.3 Anforderungen an eine intelligente Repräsentation von Leitlinien 186
3.3.1 Anforderungen an eine intelligente Wissensrepräsentation für die Umsetzung von Leitlinien in ein wissensbasiertes System 187
3.3.2 Wissensrepräsentationssprachen in der Medizin 188
3.3.3 Vergleich der Wissensrepräsentationssprachen und Prüfung der Eignung 200
3.4 XMORAL – ein offenes Sprachkonzept für die medizinische Wissensverarbeitung 203
3.4.1 Sprachkonzept 204
3.4.1.1 Aktionen 204
3.4.1.2 Datenmodell 205
3.4.1.3 Wissensobjekt 205
3.4.1.4 Wissensbasis 205
3.4.2 Sprachentwurf 206
3.4.2.1 Grundbausteine 206
3.4.2.2 Aktionen 207
3.4.2.3 Datenmodell 208
3.4.2.4 Wissensobjekte 209
3.4.2.5 Wissensbasis 209
3.4.2.6 Bibliotheken 210
3.4.2.7 Erweiterungen 210
3.5 Auswirkungen einer leitlinienkonformen Behandlung auf die Ergebnisqualität 210
3.5.1 Deskriptive Statistik des Datensatzes 211
3.5.2 Analyse der Leitlinienkonformität 220
3.5.2.1 Auswertung der Leitlinienkonformität bezogen auf die Hormontherapie 221
3.5.2.2 Auswertung der Leitlinienkonformität bezogen auf die Erstlinien-Chemotherapie 221
3.5.2.3 Auswertung der Leitlinienkonformität bezogen auf die Immuntherapie 222
3.5.2.4 Bewertung der Leitlinienkonformität unter Berücksichtigung der verschiedenen Ansätze zur systemischen Therapie 222
3.5.3 Exemplarische Therapielinien ausgewählter Patientinnen 223

3.5.4 Analyse der Auswirkungen leitlinienkonformer Behandlung und Schlussfolgerungen ... 226
3.5.5 Notwendigkeit einer computergestützten Leitlinienimplementierung der S3-Leitlinie aus praktischer Sicht ... 228
3.6 Der Algorithmus des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ ... 229
3.6.1 Wissensquellen für die Entwicklung der Wissensbasis des WBS ... 229
3.6.2 Wahl der geeigneten Repräsentationsform ... 230
3.6.3 Der Algorithmus ... 231
3.6.3.1 Eingabe der behandlungsrelevanten Parameter ... 232
3.6.3.2 Erstellen einer Empfehlung für die systemische Therapie ... 233
3.6.3.3 Erstellen einer Empfehlung für die metastasenlokalisationsbezogene Therapie ... 240
3.6.3.4 Zusammenfassung des Ablaufs der Wissensbasis zum Erstellen einer Therapieempfehlung ... 243
3.7 Architektur des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ ... 246
3.8 Implementierung des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ ... 247
3.8.1 Das wissensbasierte System „M@X-Guide“ ... 247
3.8.2 Das Informationssystem „M@X-Guide“ ... 265
3.8.2.1 Das Content-Management-System „BuddyW“ ... 265
3.8.2.2 Lesen des Leitlinientextes ... 266
3.8.2.3 Ansicht der Algorithmen ... 268
3.8.2.4 Ansicht der Dosierungsempfehlungen ... 270
3.8.2.5 Ansicht von Medikamenteninformationen ... 273
3.8.2.6 Ansicht von Literatur – Studien ... 274
3.8.2.7 Ansicht von Literatur – Leitlinien ... 275
3.8.2.8 Ansicht von Bewertungskriterien / -indices ... 276
3.8.2.9 Ansicht von Empfehlungen zur Tumorschmerztherapie ... 277
3.8.2.10 Ansicht von weiterführenden Links ... 278
3.9 Test des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ über die von XMORAL bereitgestellte Testoberfläche ... 279
3.10 Einbindung des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ in das CMS ... 283
3.10.1 Die Java-Script-Datei xmoral.js ... 283
3.10.2 Vorbereitung der HTML-Seiten des CMS für die Einbindung des WBS ... 286
3.10.3 Ausgabe der Therapieempfehlung in einem Iframe ... 293
3.10.4 Generierte Therapieempfehlungen ausgewählter Patientinnen ... 294
3.11 Zusammenfassung ... 301

Teil 4: Diskussion und Ausblick

4.1 Das wissensbasierte System „M@X-Guide“ ... 305
4.1.1 Eignung von XMORAL für die Implementierung der Wissensbasis ... 305
4.1.2 Einbettung des wissensbasierten Systems in ein Content-Management-System ... 307
4.1.3 Erfüllung der in Teil 3 genannten Anforderungen an die Implementierung einer Leitlinie ... 308
4.1.4 Weitere Vorgehensweise für die Implementierung des wissensbasierten Systems in den klinischen Alltag ... 308

4.2 Die Empfehlungen der nationalen S3-Leitlinie zur Therapie von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom 309
4.3 Leitlinien als Instrumente zur Verbesserung der Versorgungsqualität 311
4.4 Verallgemeinerung der Erkenntnisse für die Umsetzung von textbasierten Leitlinien in wissensbasierte Systeme **314**
4.5 Zusammenfassung **319**
4.6 Ausblick **322**

Literaturverzeichnis **325**

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Input der einzelnen Fachrichtungen des Doktorandenkollegs und Output durch die Arbeit 19
Abbildung 2: Aspekte der EBM 29
Abbildung 3: Erstellung und Nutzung von Evidenz 34
Abbildung 4: Der HTA-Prozess der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment 36
Abbildung 5: Abgrenzung der Begriffe EBM und HTA 37
Abbildung 6: Erstellung und Nutzung von Leitlinien 42
Abbildung 7: Die "4S"-Methode zur Ermittlung der besten verfügbaren Evidenz 47
Abbildung 8: Klassifikation unterschiedlicher Leitlinien-Typen 47
Abbildung 9: Priorisierung, Erstellung, Evaluation und Qualitätsverbesserung von AWMF und ÄZQ 48
Abbildung 10: „Lebensabschnitte“ einer AWMF-Leitlinie 48
Abbildung 11: Leitlinien-Tailoring 50
Abbildung 12: Faktoren für die Implementierung von Leitlinien nach Kirchner 53
Abbildung 13: Das paternalistische Modell 56
Abbildung 14: Das informative Modell 56
Abbildung 15: Das interpretative Modell 57
Abbildung 16: Das beratende Modell 57
Abbildung 17: Kombination von Shared Decision-Making und Informed Consent in Bezug auf die medizinische Entscheidungsfindung 62
Abbildung 18: Zelle und Zellreparatur durch p53 70
Abbildung 19: Krebsneuerkrankungen in Deutschland 72
Abbildung 20: Krebssterbefälle in Deutschland 72
Abbildung 21: Anatomie der weiblichen Brust 73
Abbildung 22: Erkrankungen der weiblichen Brust 75
Abbildung 23: Risiko einer Mammakarzinomerkrankung bezogen auf das Lebensalter 76
Abbildung 24: Räumliche Häufigkeitsverteilung von Brustkrebs 78
Abbildung 25: Karzinomentwicklung am Beispiel des Mammakarzinoms 83
Abbildung 26: Schnittführung bei Mastektomie, modifizierter Mastektomie und BET 84
Abbildung 27: Wirkweise der GnRH-Analoga 85
Abbildung 28: Wirkweise der Antiöstrogene 86
Abbildung 29: Wirkweise der Aromatasehemmer 86
Abbildung 30: Wirkweise der Zytostatika während der verschiedenen Phasen des Zellzyklus 88
Abbildung 31: Phasen der Metastasierung 92
Abbildung 32: „Wie werde ich ein erfolgreicher Tumor?" 93
Abbildung 33: Metastasierung des Mammakarzinoms 94
Abbildung 34: Überlebenszeit von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in Jahren, gemessen ab dem Auftreten von Fernmetastasen 95
Abbildung 35: Zeitlicher Ablauf von Therapiemaßnahmen beim Mammakarzinom 96
Abbildung 36: Vergleich der Therapieeffekte von ungezielten und gezielten Therapien 105
Abbildung 37: Ansprechen von Tumormetastasen auf Hormontherapie in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus 106
Abbildung 38: Therapiesequenz bei der Hormontherapie des metastasierten Mammakarzinoms 108
Abbildung 39: Strategie der zytostatischen Therapieführung 109

Abbildung 40: Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom (Forts. 2) 110
Abbildung 41: Algorithmus zur Chemotherapie gemäß S3-Leitlinie 111
Abbildung 42: Kombination von Trastuzumab und zytostatischer Therapie 114
Abbildung 43: Algorithmus zur endokrinen Therapie 127
Abbildung 44: Flussdiagramm zur Behandlung von Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs und positivem Hormonrezeptorstatus (NHMRC) 130
Abbildung 45: Unsicherheit in Leitlinien 153
Abbildung 46: Therapiebestimmende Faktoren beim metastasierten Mammakarzinom 155
Abbildung 47: Bausteine des Wissensmanagements nach Probst et al 161
Abbildung 48: Wissensarten in der Medizin 163
Abbildung 49: Formen und Nutzen der computergestützten Leitlinienimplementierung 173
Abbildung 50: Computergestützte Leitlinienimplementierung durch ein WBS 176
Abbildung 51: Möglicher Informationsverlust bei der Transformation des internen Wissens über Leitlinien in ein WBS 177
Abbildung 52: Fuzzyfunktion für die Einschätzung des Lebensalters 182
Abbildung 53: Run-Time Module in ASGAARD 189
Abbildung 54: Architektur von EON 2.0 191
Abbildung 55: Hierarchische Struktur von GEM 192
Abbildung 56: Architektur von GLARE 193
Abbildung 57: Architektur von GUIDE 194
Abbildung 58: Architektur von HELEN 195
Abbildung 59: Aufgabenmodell in PROforma 197
Abbildung 60: SAGE Leitlinien-Modell 199
Abbildung 61: Sprachkonzeption XMORAL 204
Abbildung 62: Tortendiagramm zum Menopausenstatus 212
Abbildung 63: Tortendiagramm zur Stadieneinteilung 213
Abbildung 64: Tortendiagramm zum Grading 214
Abbildung 65: Tortendiagramm zur Hauptmetastasenlokalisation 214
Abbildung 66: Tortendiagramme zum Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Rezeptor-Status 215
Abbildung 67: Tortendiagramm zum Possinger-Score 216
Abbildung 68: Tortendiagramm zur Anzahl der Metastasenlokalisationen 216
Abbildung 69: Tortendiagramm zur zytostatischen Vorbehandlung 218
Abbildung 70: Säulendiagramm zur Anzahl der Chemotherapien 218
Abbildung 71: Säulendiagramm zur Therapieverteilung bezogen auf verschiedene Wirkstoffe 219
Abbildung 72: Säulendiagramm zur Anzahl Anthrazyklin-haltiger Therapien 220
Abbildung 73: Palliative Therapieführung bei Patientin 1 224
Abbildung 74: Palliative Therapieführung bei Patientin 2 225
Abbildung 75: Überlebenskurve für Patientinnen mit einer günstigen Prognose (Possinger-Score < 7) 227
Abbildung 76: Überlebenskurve für Patientinnen mit einer ungünstigen Prognose (Possinger-Score ≥ 7) 227
Abbildung 77: Therapiebestimmende Faktoren für die systemische Therapie 233
Abbildung 78: Entscheidung für die Art der systemischen Therapie 234
Abbildung 79: Vorgehensweise zum Erstellen einer Empfehlung für eine Hormontherapie 236
Abbildung 80: Vorgehensweise zum Erstellen einer Empfehlung für eine Chemotherapie 238
Abbildung 81: Algorithmus für die systemische Therapie des wissensbasierten Systems M@X-Guide 239

Abbildung 82: Vorgehensweise zum Erstellen einer Empfehlung für eine lokale Therapie der Hauptmetastasenlokalisation 242
Abbildung 83: Mehrschrittige Vorgehensweise zum Erstellen einer individuellen Therapieempfehlung auf der Basis der S3-Leitlinie 245
Abbildung 84: Architektur des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ 246
Abbildung 85: Eingabeoberfläche für die therapierelevanten Faktoren 248
Abbildung 86: Logo des CMS „BuddyW“ 266
Abbildung 87: Screenshot der Webseite „S3-Leitlinie“ 267
Abbildung 88: Screenshot der Webseite „S3-Leitlinie“ – Hervorhebung der Statements 268
Abbildung 89: Screenshot der Webseite „Algorithmen“ 269
Abbildung 90: Screenshot der Webseite „Dosierungen“ 271
Abbildung 91: Screenshot der Dosierungsempfehlungen für die palliative Therapie aus dem „Manual onkologische Therapie“ 272
Abbildung 92: Screenshot der Chemotherapieprotokolle für die palliative Therapie aus dem „Manual onkologische Therapie“ 272
Abbildung 93: Screenshot der Webseite „Medikamenteninformationen“ 273
Abbildung 94: Screenshot der Medikamenteninformation zu Adriamycin / Doxorubicin 274
Abbildung 95: Screenshot der Webseite „Literatur – Studien“ 275
Abbildung 96: Screenshot der Webseite „Literatur – Leitlinien“ 276
Abbildung 97: Screenshot der Webseite „Bewertung“ 277
Abbildung 98: Screenshot der Webseite „Schmerztherapie“ 278
Abbildung 99: Screenshot der Webseite „Links“ 279
Abbildung 100: Oberfläche von XMORAL zum Testen von Wissensbasen 280
Abbildung 101: Oberfläche von XMORAL zum Testen der Wissensbasis von M@X-Guide 281
Abbildung 102: Oberfläche von XMORAL mit Anzeige des Auswertungsergebnisses 282
Abbildung 103: Vom CMS erstellte und lokal gespeicherte Webseiten 287
Abbildung 104: Ordnerstruktur für das wissensbasierte System M@X-Guide 288
Abbildung 105: Ausgabe der Therapieempfehlung im Iframe der Seite max-guide.html 294
Abbildung 106: Generierter Therapievorschlag für Patientin 1 295
Abbildung 107: Generierter Therapievorschlag für Patientin 2 298
Abbildung 108: Einfluss von EBM / HTA, Leitlinien und Informationstechnik auf die Dissertation 304
Abbildung 109: Umsetzung einer textbasierten Leitlinie in ein WBS aus informationstechnischer Sicht 306
Abbildung 110: Ansatzpunkte der versorgungsforschenden Analyse von Gesundheitssystemen nach Aday et al 311
Abbildung 111: Outcome-Modell von Kopp et al 312
Abbildung 112: Leitlinien-Kaskade nach Davis et al und Unterstützungsmöglichkeiten durch die IT 313
Abbildung 113: Prozess zur Umsetzung einer textbasierten Leitlinie in ein WBS 318

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Evidenzlevel des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 32
Tabelle 2: Empfehlungsgrade des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 33
Tabelle 3: Dezentrale versus zentrale Leitlinienentwicklung (in Anlehnung an Grol und Lawrence 1999) 38
Tabelle 4: Anforderungen an Leitlinien nach Angaben des IOM 43
Tabelle 5: Entwicklungsstufen der AWMF-Leitlinien 45
Tabelle 6: Qualitätskriterien der AWMF-Leitlinien der 3. Stufe 45
Tabelle 7: Merkmale zur Unterscheidung gutartiger und bösartiger Tumore 71
Tabelle 8: Hormone und ihre Wirkung auf die weibliche Brust 74
Tabelle 9: Histologische Klassifikation der Mammakarzinome 75
Tabelle 10: Risikofaktoren und relative Erhöhung des Risikos an Brustkrebs zu erkranken 78
Tabelle 11: UICC-Stadieneinteilung des Mammakarzinoms 83
Tabelle 12: Medikamente zur systemischen Therapie – geordnet nach Therapieform und Medikamentenklasse 90
Tabelle 13: Häufigkeiten von Metastasenlokalisationen beim Mammakarzinom 94
Tabelle 14: Überleben in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation gemäß AGO 95
Tabelle 15: 5-JÜR in Abhängigkeit vom Grading und 10-JÜR in Abhängigkeit von den befallenen axillären Lymphknoten 96
Tabelle 16: Etablierte und neuere Prognosefaktoren von klinischer Relevanz 98
Tabelle 17: Evidenzlage zu Prognosefaktoren beim metastasierten Mammakarzinom gemäß AGO .. 98
Tabelle 18: Prädiktive Faktoren beim metastasierten Mammakarzinom 99
Tabelle 19: Berechnung des Possinger-Scores] 100
Tabelle 20: Prognostischer Index nach Yamamoto et al 100
Tabelle 21: Evidenzlevel der CEBM für therapeutische Maßnahmen, Mai 2001 101
Tabelle 22: Evidenzlage für die Indikation zum Einsatz von Bisphosphonaten gemäß AGO 116
Tabelle 23: Evidenzlage bei akuter Einengung des Spinalkanals / Paraplegie gemäß AGO 116
Tabelle 24: Evidenzlage zur Behandlung von Knochenmetastasen mit Radionukliden gemäß AGO 117
Tabelle 25: Evidenzlage zur Radiotherapie von Knochenmetastasen gemäß AGO 117
Tabelle 26: Evidenzlage zum akuten Schmerzrezidiv nach Vorbestrahlung von Knochenmetastasen gemäß AGO 118
Tabelle 27: Evidenzlage zur Therapie von singulären Hirnmetastasen gemäß AGO 119
Tabelle 28: Evidenzlage zur Radiotherapie von solitären Hirnmetastasen gemäß AGO 119
Tabelle 29: Evidenzlage zur Therapie von multiplen Hirnmetastasen gemäß AGO 120
Tabelle 30: Evidenzlage zur lokalen Therapie der Meningeosis carcinomatosa gemäß AGO 120
Tabelle 31: Evidenzlage zur lokalen Therapie hepatischer Metastasen gemäß AGO 122
Tabelle 32: Evidenzlage zur lokalen Therapie isolierter Lungenmetastasen gemäß AGO 122
Tabelle 33: Evidenzlage zur lokalen Therapie des Pleuraergusses gemäß AGO 122
Tabelle 34: Evidenzlage zur lokalen Therapie eines Aszites gemäß AGO 123
Tabelle 35: Evidenzlage zur Therapie eines malignen Perikardergusses gemäß AGO 123
Tabelle 36: Evidenzlage zur Therapie einer Knochenmarkskarzinose mit Panzytopenie gemäß AGO 123
Tabelle 37: Evidenzlage zur lokalen Radiotherapie bei Weichteilmetastasierung) 123
Tabelle 38: Leitlinien zur Hormontherapie mit Aromataseinhibitoren, CCO 132
Tabelle 39: Evidenzlage für die zytostatische Erstlinientherapie gemäß AGO 136

Tabelle 40: Evidenzlage für die palliative zytostatische Therapie nach Anthrazyklin-Vorbehandlung gemäß AGO 136
Tabelle 41: Evidenzlage für die zytostatische Therapie nach Anthrazyklin- und Taxan-Vorbehandlung gemäß AGO 136
Tabelle 42: Forderungen für den Einsatz verschiedener Medikamentengruppen beim metastasierten Brustkrebs der CCO 140
Tabelle 43: COCHRANE-Berichte zur Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms 143
Tabelle 44: COCHRANE-Protokolle zur Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom 144
Tabelle 45: Entwicklung von Verfahren und Instrumenten zur Beurteilung der Leitlinienqualität 146
Tabelle 46: Bewertung der S3-Leitlinie – Teil B anhand der DELBI-Checkliste 147
Tabelle 47: Methodische Qualität der im Deutschen-Leitlinien-Clearingverfahren bewerteten Leitlinien 150
Tabelle 48: Übersicht der Technologien und Systeme für das Wissensmanagement 162
Tabelle 49: Funktionstypen medizinischer WBS 164
Tabelle 50: Funktionale Rollen von WBS nach Wischnewsky 165
Tabelle 51: Ziele der Behandlungs-, Struktur- und Prozessqualitätsverbesserung 166
Tabelle 52: Liste von Bewertungskriterien und ihrer ethischen Begründung 168
Tabelle 53: Ansätze zur Verarbeitung von unsicherem Wissen und ihre Vor- und Nachteile 185
Tabelle 54: Untersuchung der Wissensrepräsentationssprachen bezüglich der Anforderungen 201
Tabelle 55: Aktionstypen und deren Bedeutung in XMORAL 207
Tabelle 56: Kennzeichnung des Datenmodells und ihre Bedeutung 208
Tabelle 57: Alter, Rezidiv-freies Intervall und Überlebenszeit 212
Tabelle 58: Stadium bei Erstdiagnose 213
Tabelle 59: Grading 213
Tabelle 60: Hauptmetastasenlokalisation 214
Tabelle 61: Hormon- und HER-2/neu-Rezeptor-Status 215
Tabelle 62: Possinger-Score 215
Tabelle 63: Anzahl der Metastasenlokalisationen 216
Tabelle 64: Befallene Lymphknoten, Possinger-Score und Anzahl der Metastasenlokalisationen 217
Tabelle 65: Zytostatische Vorbehandlung 217
Tabelle 66: Anzahl der Chemotherapien pro Patientin 218
Tabelle 67: Therapieverteilung bezogen auf verschiedene Wirkstoffe 219
Tabelle 68: Anzahl Anthrazyklin-haltiger Therapien 220
Tabelle 69: Therapieansprechen bezogen auf die Hauptmetastasenlokalisation 226
Tabelle 70: Gegenüberstellung der in der Leitlinie geforderten und in M@X-Guide verwendeten therapierelevanten Faktoren 232
Tabelle 71: Linientherapien der Hormontherapie abhängig vom Rezeptorstatus und von der hormonellen Vorbehandlung 235
Tabelle 72: Linientherapien der Chemotherapie abhängig von der Art der Chemotherapie und der Anthrazyklinvorbehandlung 237
Tabelle 73: Parameter und deren Verwendung im wissensbasierten System M@X-Guide 243
Tabelle 74: Faktoren zur Therapiewahl und ihre Definition in der Wissensbasis 247
Tabelle 75: Quelltext zur Auswahl der Therapieform 249
Tabelle 76: Quelltext zum Erstellen einer Empfehlung zur Hormontherapie 250
Tabelle 77: Quelltext zum Erstellen einer Empfehlung zur Chemotherapie 253
Tabelle 78: Quelltext zum Erstellen einer Empfehlung zur lokalen Therapie von Metastasen 256
Tabelle 79: Quelltext zum Erstellen einer Empfehlung zur psychoonkologischen Therapie 264
Tabelle 80: Quelltext der Datei xmoral.js 283

Tabelle 81: Quelltext der Seite max-guide.html des CMS 290
Tabelle 82: Quelltext zum Erstellen der Therapieempfehlung und ihrer Ausgabe im Iframe der Webseite 293
Tabelle 83: Eingabeparameter für Patientin 1 295
Tabelle 84: Eingabeparameter für Patientin 2 298
Tabelle 85: Übersicht der wichtigsten Ergebnisse und Erkenntnisse der Dissertation 321

Abkürzungsverzeichnis

A ..... Anthrazyklin
AC ..... Kombinationstherapie mit Anthrazyklin und Cyclophosphamid
AFIP ..... Armed Forces Institute of Pathology
AGO ..... Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AGREE..... Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AI..... Aromataseinhibitor
ARO ..... Arbeitsgruppe für Radiologische Onkologie
AT..... Kombinationstherapie mit Anthrazyklin und Taxan
AWMF ..... Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Fachgesellschaften in der Medizin
ÄZQ..... Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BÄK ..... Bundesärztekammer
BMBF..... Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMGS..... Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung
BMF ..... Kombinationstherapie mit Bendamustin, Methotrexat und 5-Fluorouracil
BRCA-1..... Brustkrebs-Gen 1
BRCA-2..... Brustkrebs-Gen 2
BRENDA ..... Quality of Breast Cancer Care under Evidence-based Guidelines, vom → BMBF gefördertes Forschungsprojekt
CA 15-3..... Cancer Antigen 15-3
Cap ..... Capecitabin
CCO..... Cancer Care Ontario
CDR..... Clinical decision rule
CEA..... Carcino-embryonales Antigen
CEBM..... Oxford Centre of Evidence based Medicine
CMF ..... Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 5-Fluorouracil
CMS ..... Content-Management-System
CR..... Complete remission
CT..... Chemotherapie
DCIS..... Ductales Carcinoma in situ
DELBI ..... Deutsches Leitlinien-Bewertungsinstrument
DFI ..... Disease free interval
DGHO ..... Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI..... Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG ..... Deutsche Krebsgesellschaft

DMP ..... Disease Management-Programm
DNA ..... Desoxyribonucleinsäure
Doc ..... Docetaxel
EBM ..... Evidenz-basierte Medizin / Evidence-based medicine
EC ..... Kombinationstherapie mit Epirubicin und Cyclophosphamid
ED ..... Erstdiagnose
EORTC ..... European Organisation for Research on Treatment of Cancer
ER ..... Estrogen receptor / Östrogenrezeptor
ESMO ..... European Society for Medical Oncology
F ..... Fluorouracil
FAC ..... Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil, Adriamycin und Cyclophosphamid
FEC ..... Kombinationstherapie mit 5-Fluorouracil, Epirubicin und Cyclophosphamid
FIGO ..... Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstrétique
FSH ..... Follikel-stimulierendes Hormon
GCP ..... Good clinical practice
GEM ..... Guideline Execution Model
GET ..... Kombinationstherapie mit Gemcitabin, Epirubicin und Paclitaxel
G-I-N ..... Guideline International Network
GKEM ..... Guideline Knowledge Elements Model
GKV ..... Gesetzliche Krankenversicherung
GMG ..... Gesundheitsmodernisierungsgesetz
GnRH ..... Gonadotropin Releasing Hormone
GR ..... Grade of Recommendation
GT ..... Kombinationstherapie mit Gemcitabin und einem Taxan
HER ..... Human Epidermal Growth Receptor
HR ..... Hormonrezeptor
HT ..... Hormontherapie
HTA ..... Health Technology Assessment, Technikfolgenabschätzung
HTML ..... Hypertext Markup Language
IC ..... Informed Consent
IOM ..... Institute of Medicine of the national Academies
IQWiG ..... Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV ..... Kassenärztliche Bundesvereinigung
KV ..... Kassenärztliche Vereinigung
LCIS ..... Lobuläres Carcinoma in situ
LDH ..... Laktat-Dehydrogenase
LH ..... Luteinisierendes Hormon
LK ..... Lymphknoten

LL ..... Leitlinie
LOE ..... Level of evidence
MA ..... Megestrolacetat
MBC ..... Metastatic Breast Cancer
MPA ..... Medroxyprogesteronacetat
MTD ..... Maximal tolerierte Dosis
MÜZ ..... Mittlere Überlebenszeit
n.s. ..... Nicht steroidal
NBCC ..... National Breast Cancer Centre
NC ..... No change
NCCN ..... National Comprehensive Cancer Network
NCI ..... National Cancer Institute
NHMRC ..... National Health and Medical Research Council
NS ..... Neuro surgery / Neurochirurgie
OBD ..... Optimale biologische Dosis
OFS ..... Ovarian Function Suppression / Unterdrückung der Funktion der Ovarien
ÖRA ..... Östrogen-Rezeptor-Antagonist
Pac ..... Paclitaxel
PD ..... Progression of disease
PR ..... Partial remission
PR ..... Progesteronrezeptor
PS ..... Possinger-Score
RCR ..... Royal College of Radiologists
RCT ..... Randomized controlled trial / randomisierte kontrollierte Studie
RFI ..... Rezidiv-freies Intervall
RNA ..... Ribonucleinsäure
RT ..... Radiotherapie
s. ..... Steroidal
S3 ..... Leitlinie der Stufe 3 (= Leitlinie mit allen Elementen systematischer Erstellung)
SDM ..... Shared Decision-Making
SDM ..... Strukturiertes Datenmodell
SFB ..... Stereotaktisch fraktionierte Bestrahlung
SGB V ..... V. Sozialgesetzbuch
SIGN ..... Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR ..... Systematic review
SRS ..... Stereotaktische Bestrahlung
T ..... Taxan
Tam ..... Tamoxifen

TNM	Von der → UICC entwickeltes Klassifikationssystem für solide Tumore
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ÜLZ	Überlebenszeit
US	Ultraschall
VATS	Video-assisted thoracical surgery
WBS	Wissensbasiertes System
WHO	World Health Organization
XML	Extensible Markup Language
XMORAL	Extensible Medical Oriented Application Language
XSLT	Extensible Stylesheet Language Transformation
ZNS	Zentrales Nervensystem

Einführung und Verortung des Dissertationsthemas

Einführung und Verortung des Dissertationsthemas

Die vorliegende Dissertation „Ein wissensbasiertes System zur Unterstützung des Informed Consents und des Shared Decision-Makings am Beispiel einer S3-Leitlinie zum metastasierten Mammakarzinom“ wurde im Rahmen des Doktorandenkollegs

„Chancen und Risiken im Gesundheitssystem: Evidence-Based Medicine, Health Technology Assessment und gesundheitsrechtliche Regulierung“

bearbeitet.

Zusätzlich flossen Erkenntnisse und Ergebnisse aus der kontinuierlichen Mitarbeit an Forschungsprojekten – hier vor allem das vom BMBF geförderte Projekt BRENDA – mit ein. Im Folgenden werden zunächst kurz die Einordnung des Promotionsthemas in das Doktorandenkolleg sowie die Mitarbeit bei den Forschungsprojekten erläutert.

Daran anschließend wird die Aufgabenstellung genauer dargelegt und der Stand des Wissens betrachtet, bevor der Aufbau der Arbeit beschrieben wird. Der letzte Abschnitt der Einführung umfasst eine Darstellung der Aufgaben und Fragestellungen, die im Rahmen der Dissertation bearbeitet werden.

1. Einordnung des Promotionsthemas in das Doktorandenkolleg

Das Doktorandenkolleg behandelt die Steuerung der medizinischen Versorgung durch empirisch-normative Entscheidungsprozesse, welche zunehmend in besonderen Organisationen und Verfahren institutionalisiert werden. Damit sind die drei großen Themen moderner Gesundheitssysteme und ihrer rechtlichen Verfassung thematisiert: die Evidenz-basierte Medizin (EBM), das Health Technology Assessment (HTA) und das Verhältnis von (Neo-)Paternalismus und Autonomie in der gesundheitsrechtlichen Regulierung auf der Basis gesundheitspolitischer Entscheidungen.

Während sich die EBM für die Entscheidungen in der medizinischen Versorgung eines Patienten des vernünftigen und gewissenhaften Gebrauchs der gegenwärtig besten wissenschaftlichen Evidenz bedient, bezeichnet das HTA den Prozess der systematischen Bewertung von Verfahren und Technologien in der Medizin.

Die Abgrenzung von EBM und HTA wird immer wieder diskutiert. Dennoch existieren deutliche Unterschiede, für wen (Zielgruppe, Zielbevölkerung) die Information (Leitlinie vs. HTA-Bericht) erstellt wird und welchem Zweck (Anwendungskontext) sie dient.

In der nachstehenden Abbildung ist das Thema der Promotion in den Gesamtkontext des Doktorandenkollegs eingebettet:

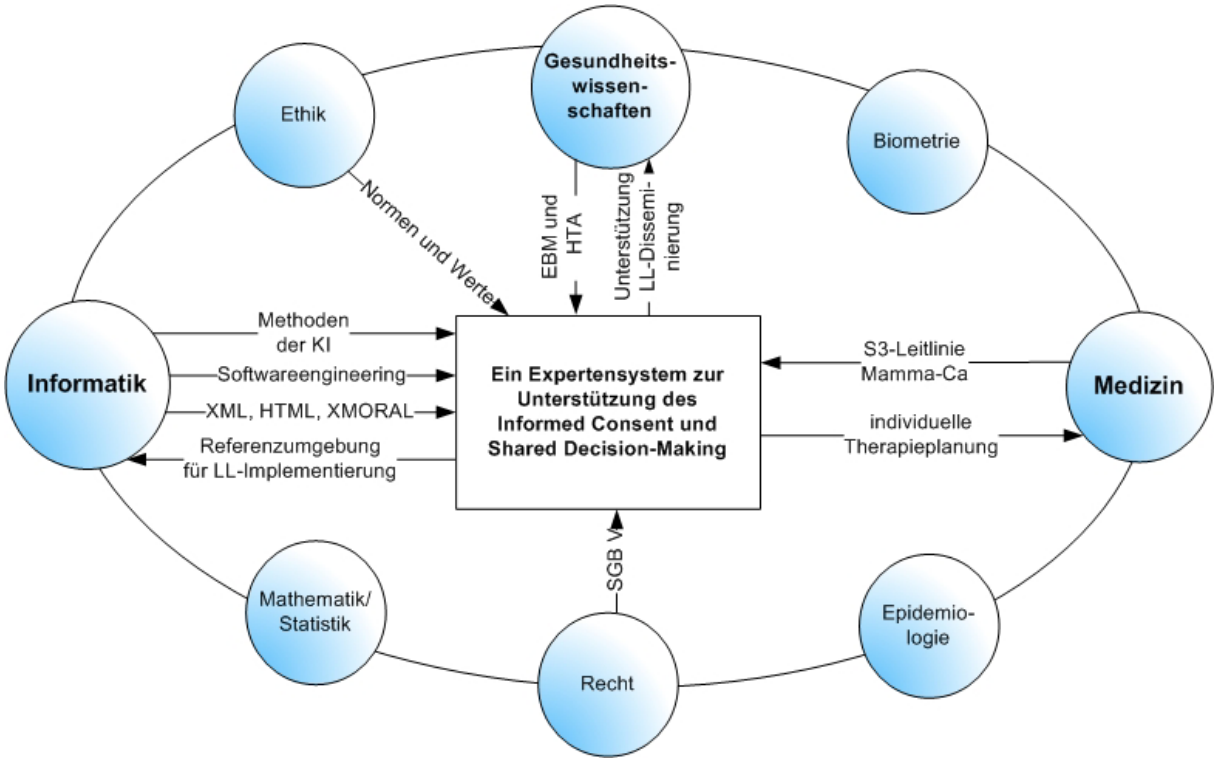


Abbildung 1: Input der einzelnen Fachrichtungen des Doktorandenkollegs und Output durch die Arbeit

2. Beteiligung an laufenden Forschungsprojekten

Im Rahmen der Dissertation habe ich an zwei Forschungsprojekten mitgearbeitet: bei der Analyse von Patientinnendaten der Charité Berlin und in dem vom BMBF geförderten Projekt BRENDA. Beide Projekte beschäftigen sich gezielt mit der Analyse von Behandlungsdaten von Brustkrebspatientinnen und mit der Frage, ob durch eine leitlinienkonforme Behandlung eine Verbesserung des Outcomes erzielt werden kann.

2.1 Charité Berlin

Der Datensatz der Charité Berlin umfasst Behandlungsdaten zur zytostatischen Therapie von 120 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Auch wenn hier nur ansatzweise Daten zur adjuvanten Vorbehandlung sowie zur palliativen Hormontherapie erfasst sind und Daten zu weiteren Behandlungsoptionen fehlen, wie z.B. zur Strahlentherapie, lässt sich zumindest die systemische Therapie auf Leitlinienkonformität überprüfen.
Die Ergebnisse dieser Untersuchungen dienen dazu, folgende Fragen vor der Implementierung des wissensbasierten Systems zu klären:

- Profitieren Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs bezüglich des Outcomes von einer leitlinienkonformen Therapie bzw. welche Patientinnen profitieren?
- Wo und in welcher Form werden die Empfehlungen der Leitlinie verletzt?
- Wie unterscheidet sich der Outcome leitlinienkonform behandelter Patientinnen von nicht leitlinienkonform behandelten?

2.2 BRENDA

Neben der Datenauswertung der Berliner Daten flossen auch Erkenntnisse des vom BMBF geförderten Forschungsvorhabens BRENDA – Quality of **Bre**ast Ca**n**cer Care under Evi**d**ence-b**a**sed Guidelines – in die Dissertation ein.
BRENDA hat es sich zum Ziel gemacht, den Einfluss eines strukturierten Disease Management-Programms und die Konformität individueller Therapieentscheidungen mit den gültigen Leitlinien zur Behandlung des primären und metastasierten Brustkrebses zu untersuchen, da der Sachverständigenrat im Gesundheitswesen Defizite sowohl in der Organisation als auch in der Ergebnisqualität bei der Behandlung aufgezeigt hat.
Während die Untersuchungen der Berliner Daten nur auf die Behandlung im metastasierten Krankheitsstadium fokussiert waren, richtet sich das Hauptaugenmerk bei BRENDA auf die adjuvante Therapie. Auch hier wurden Regeln zur Überprüfung der Leitlinienkonformität aufgestellt und die Daten aller Patientinnen überprüft.

3. Aufgabenstellung: Verbesserung der Behandlungsqualität von Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom

Die Themen „Verbesserung der Behandlungsqualität“ und „Finanzierbarkeit des Gesundheitswesens“ stehen nicht nur durch die viel diskutierten Reformbemühungen im Gesundheitswesen im öffentlichen Interesse. Auch wenn eine Verbesserung der Behandlungsqualität nicht zwangsweise mit einer Kostenexplosion einhergeht, ist es dennoch in der aktuellen Diskussion von großer Bedeutung, die beiden scheinbar konträr wirkenden Punkte nicht mehr länger getrennt voneinander zu betrachten.
Um eine Verbesserung der Behandlungsqualität zu erreichen, müssen sowohl die Struktur- als auch die Prozess- und die Ergebnisqualität nachhaltig verändert werden. Für die beiden letztgenannten Merkmale können die interdisziplinär erarbeiteten Behandlungsleitlinien schon eine grobe Orientierung anbieten. In ihnen ist die beste verfügbare Evidenz zur Behandlung des metastasierenden Mammakarzinoms festgehalten.

4. Stand des Wissens

4.1 Das metastasierende Mammakarzinom

Brustkrebs ist in den westlichen Industrienationen die häufigste Form einer malignen Neuerkrankung bei Frauen.
Im Jahr 2000 sind alleine in Deutschland mehr als 47.000 Frauen an Brustkrebs erkrankt. Weltweit wird die Zahl der Neuerkrankungen auf etwa 900.000 Frauen geschätzt.
Mit der hohen Inzidenz geht auch eine hohe Mortalität einher, so dass Brustkrebs bei Frauen die häufigste Todesursache im Alter zwischen 35 und 55 Jahren ist und bezogen auf die Gesamtsterbefälle 17,8 % aller Krebssterbefälle ausmacht. Somit stellt das Mammakarzinom die häufigste Todesursache bei Frauen mit Krebserkrankungen dar.
Auch wenn die Mortalität des Brustkrebses aufgrund der Fortschritte in Diagnostik und Therapie tendenziell leicht rückläufig ist – die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Brustkrebspatientinnen beträgt 76 % im Vergleich zu 73 % vor wenigen Jahren –, so sind Inzidenz und Mortalität des Brustkrebses immer noch so hoch, dass Diagnostik und Therapie ein starkes öffentliches Interesse besitzen. Dies gilt in besonderem Maße für das metastasierende Mammakarzinom, das nach heutigem Stand des Wissens immer noch als nicht heilbar eingeschätzt wird.

4.2 Die nationale S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau

Um die Behandlungsqualität unterschiedlicher Krankheiten zu verbessern, erstellt die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Fachgesellschaften in der Medizin (AWMF) Leitlinien. In diesen Leitlinien werden checklistenartig, aber dennoch umfassend, die Diagnostik und die Therapie bestimmter Krankheitsbilder unter Berücksichtigung von Indikationen, Kontraindikationen sowie von adjuvanten Maßnahmen und Zeitrastern zur Nachbehandlung erarbeitet.
Im Juni 2004 hat die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) gemeinsam mit verschiedenen medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften aus den Bereichen Gynäkologie, Onkologie, Senologie, Innere Medizin, Pathologie, Chirurgie und Radiologie eine nationale, interdisziplinäre Leitlinie der Stufe 3 zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau verabschiedet. Ziel der Leitlinie ist die Sicherstellung einer flächendeckenden, optimalen onkologischen Patientenversorgung, da trotz der Häufigkeit der Erkrankung eine heterogene Behandlungsqualität die Regel ist. Die in der Leitlinie genannten Zielvorgaben zur Beurteilung der Behandlungsqualität erlauben es, eine leitlinienkonforme Behandlung als gut bis optimal zu bewerten.
Um eine kontinuierliche Qualitätsverbesserung zu erreichen bzw. die Qualität der Leitlinie stets auf dem gewünschten Level halten zu können, besitzen die Leitlinien einen Gültigkeitszeitraum. Nach Ablauf dieses Zeitraums – die S3-Leitlinie zur Behandlung des Mammakarzi-

noms der Frau ist bis 12/2007 gültig – werden die in der Leitlinie enthaltenen Angaben erneut geprüft und – wo notwendig – um das beste verfügbare Wissen ergänzt.

4.3 Fehlende Implementierung von Leitlinien in den klinischen Alltag

Die aktuellen Forschungsvorhaben konzentrieren sich vermehrt auf die qualitativ hochwertige Entwicklung von Leitlinien. Der Prozess der Implementierung der Leitlinie und der Dissemination in den klinischen Alltag wird dabei häufig vernachlässigt, obwohl erst durch diese Schritte eine Leitlinie ihr volles Wirkungspotential entfalten kann. Die Gründe für die mangelnde Implementierung / Disseminierung sind vielschichtig und umfassen sowohl organisatorische Gründe als auch soziale Faktoren, die im Berufsbild und in der Handlungsfreiheit des Arztes zu finden sind. Viele dieser einzelnen Gründe und Faktoren wurden im Rahmen von Studien evaluiert; bisher konnte jedoch keine umfassende Lösung für die aufgeworfenen Probleme gefunden werden.

4.4 Wissensbasierte Systeme

Wissensbasierte Systeme (WBS) verarbeiten das in ihnen enthaltene Wissen z.B. über folgende Ansätze:

- Entscheidungsbäume, die zu jedem Entscheidungszeitpunkt zwei oder mehr Alternativen anbieten,
- neuronale Netze, die Wissen wie in der Biologie vernetzen,
- logikbasierte Ansätze, die anhand von logischen Kalkülen das Wissen deduzieren,
- Bayes'sche Netze und Fuzzy-Logik, die auf statistischen Methoden beruhen und mit Hilfe derer auch Wissen verarbeitet werden kann, das mit Unsicherheit behaftet ist.

Zur Verbesserung der Behandlungsqualität in der Onkologie kann ein WBS – analog zu den bereits genannten Qualitätskriterien in den Leitlinien – die Prozess- und die Ergebnisqualität verbessern:

- Bewertung der zeitlich korrekten Durchführung der adäquaten Maßnahmen,
- Berücksichtigung individueller Gegebenheiten bei der Erstellung des Therapieplans,
- Überprüfung der Konformität von Therapieplan und Ausführung des Therapieplans mit den gültigen Leitlinien,
- Analyse des medizinischen Outcomes unter Berücksichtigung von Tumorstaging, Therapieform und subjektivem Befinden des Patienten.

5. Aufbau der Arbeit

Zu Beginn der Arbeit stehen die Untersuchung von Evidenz-basierter Medizin (EBM), Health Technology Assessment (HTA) und Leitlinien als Instrumente der Gesundheitsversorgung im Vordergrund. Außerdem werden die Kommunikation zwischen Arzt und Patient und die hierzu vorhandenen Modelle näher beleuchtet. Besondere Bedeutung kommt hierbei dem Modell des Informed Consents und des Shared Decision-Makings zu. Beide Modelle betrachten sowohl den Arzt als auch den Patienten als gleichwertige Partner in der Therapie und setzen voraus, dass der Patient, nachdem er ausreichend über seine Erkrankung, die alternativen Therapieformen sowie über Gefahren und Risiken der Behandlung informiert wurde, gemeinsam mit dem Arzt unter allen möglichen Alternativen die für ihn am besten geeignete Therapie auswählt.

Die detaillierte Betrachtung von Leitlinien und ihrer mangelnden Implementierung in den klinischen Alltag zeigt dann aus der Sicht des Versorgungssystems die bestehende Lücke zwischen Wissenschaft und Praxis auf und weist außerdem auf Grenzen, Schwächen und Kritik von Leitlinien und daraus resultierende Probleme hin (Teil 1).

An diese Untersuchung schließt sich eine ausführliche Darstellung der medizinischen Inhalte der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau an. Zunächst werden die medizinischen Hintergründe zum Mammakarzinom und seiner Metastasierung erarbeitet und die Inhalte der S3-Leitlinie auf Struktur, Inhalt und Widersprüche hin untersucht. Im Anschluss daran werden die Empfehlungen der deutschen Leitlinie mit anderen nationalen Leitlinien bzw. Leitlinien-ähnlichen Dokumenten verglichen.

Für die Bewertung der Leitlinienqualität der S3-Leitlinie kommt das deutsche Leitlinienbewertungsinstrument (DELBI) zum Einsatz. Den Abschluss des zweiten Teils der Arbeit bildet eine Betrachtung des Umgangs mit Unsicherheit in Leitlinien, da dies für die Algorithmisierung der Inhalte und die Implementierung des zu erstellenden wissensbasierten Systems im Hinblick auf die Wahl des geeigneten Repräsentationsansatzes von großer Bedeutung ist (Teil 2).

Der dritte Teil der Arbeit setzt sich aus informationstechnischer Sicht mit dem Thema „Leitlinienimplementierung mit einem wissensbasierten System“ auseinander. Zunächst werden der Aufbau, die Funktion und die Besonderheiten von WBS in der Medizin vorgestellt. Danach wird untersucht, wie die Informationstechnik die Leitlinienimplementierung durch wissensbasierte Systeme unterstützen kann und welche Aufgaben bzw. Funktionen ein solches System erfüllen muss. Eine Erläuterung der Probleme bei der Umsetzung von narrativen Leitlinien in ein computergestütztes System schließt sich an und der Umgang mit unsicherem Wissen wird aus informationstechnischer Sicht näher beleuchtet. Als nächstes werden die Anforderungen an eine intelligente Repräsentation von Wissen erstellt und durch einen Vergleich von verschiedenen Wissensrepräsentationssprachen in der Medizin eine Prüfung auf Eignung für die verschiedenen Sprachen durchgeführt. Danach wird kurz das für die weitere Implementierung verwendete Sprachkonzept XMORAL vorgestellt.

Die Ergebnisse der Mitarbeit an den beiden Forschungsprojekten – Analyse von Behandlungsdaten der Berliner Charité und BRENDA – bilden die Grundlage für die Darstellung der Auswirkungen der leitlinienkonformen Behandlung auf die Ergebnisqualität.
Daran schließt sich die Entwicklung des Algorithmus für das wissensbasierte System unter Berücksichtigung der Wahl der geeigneten Repräsentationsform und der Empfehlungen zu den verschiedenen Therapieoptionen an.
Nach der Beschreibung der Architektur des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ erfolgt eine detaillierte Darstellung der Implementierung, die sowohl die Erstellung des WBS, die durchgeführten Testmaßnahmen als auch seine Integration in ein Content-Management-System umfasst (Teil 3).
In der Diskussion werden die erarbeiteten Ergebnisse und die gewonnenen Erkenntnisse noch einmal zusammenfassend betrachtet, und für die unterschiedlichen Bereiche wird dargestellt, wie sie einen Beitrag zur Verbesserung der Behandlungsqualität von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs leisten können. Diese Ergebnisse werden dann verallgemeinert und in Form einer allgemeingültigen Vorgehensweise für die Umsetzung von textbasierten Leitlinien in ein wissensbasiertes System dargestellt. Die Arbeit endet mit einem Ausblick auf Möglichkeiten zur Weiterentwicklung des erstellten Systems sowie Ansätzen zu weiteren Forschungsarbeiten, wie sie sich z.B. durch die Fortführung des Projektes BRENDA anbieten (Teil 4).

6. Aufgaben / Fragestellungen

Als Ausgangspunkt für die Entscheidungsfindung dienen die national gültigen Behandlungsleitlinien, die den aktuellen Stand der Forschung und die beste verfügbare Evidenz widerspiegeln. Hierauf basierend werden die alternativen Behandlungsstrategien untersucht und hinsichtlich ihres medizinischen Nutzens bewertet, der am klinischen Outcome gemessen werden kann.
Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Leitlinien per definitionem einen checklistenartigen Charakter besitzen und somit nicht konkret genug sind, um für jeden einzelnen Patienten einen individuellen Behandlungsplan zu erstellen. Dennoch kann die Checkliste dazu herangezogen werden, um zum Beispiel die zur Entscheidung der Therapie verwendeten Parameter auf Vollständigkeit zu überprüfen. Für die Arbeit bedeutet dies, dass auf der Basis der Leitlinie geeignete Parameter zur Modellbildung erarbeitet werden müssen, die den Lückenschluss zwischen der Leitlinie und dem individuellen Therapieplan erlauben. Durch die Bewertung der einzelnen Behandlungsmethoden ergibt sich für die Medizin die Möglichkeit, aus den Empfehlungen der Leitlinie einen individuellen und leitlinienkonformen Therapievorschlag zu generieren.
Im Bereich der Informatik werden die unterschiedlichen Sprachen zur Wissenspräsentation auf ihre Tauglichkeit zur Implementierung von Leitlinien in wissensbasierten Systemen untersucht. Außerdem wird mit dem wissensbasierten System „M@X-Guide“ eine Referenzumge-

bung für die Implementierung von therapeutischen Leitlinien geschaffen und eine allgemeingültige Vorgehensweise zur Umsetzung von textbasierten Leitlinien in wissensbasierte Systeme erarbeitet. Dadurch ist es möglich, Leitlinienempfehlungen in ein entscheidungsunterstützendes System zu integrieren und für einen konkreten Behandlungsfall unter Berücksichtigung der individuellen Parameter zur Verfügung zu stellen.
Der Bereich der Gesundheitswissenschaften profitiert von der Implementierung des wissensbasierten Systems durch die Möglichkeit, die derzeit noch unzureichende Disseminierung von Leitlinien in den klinischen Alltag zu unterstützen. Außerdem kann mit der Berücksichtigung der Leitlinienempfehlungen eine Sicherung und Verbesserung der Behandlungs- und Ergebnisqualität erreicht werden.

Aus den oben angeführten Erläuterungen lassen sich folgende Aufgaben bzw. Fragestellungen für die Arbeit ableiten:

1. für die Medizin

- Ergänzung der checklistenartigen Leitlinien für die Auswahl einer individuellen Behandlungsstrategie,
- Verbesserung der Behandlungsqualität in der Versorgung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom.

2. für die Informatik

- Vergleich der Anwendbarkeit unterschiedlicher Konzepte zur Wissensrepräsentation für die Implementierung einer therapeutischen Leitlinie,
- Schaffung einer Referenzumgebung, mit der Leitlinien in einem wissensbasierten System abgebildet werden,
- Bereitstellung des wissensbasierten Systems über ein Content-Management-System, das weitere behandlungsrelevante Informationen zur Verfügung stellt,
- Überprüfung der Transferierbarkeit der am konkreten Beispiel erarbeiteten Methoden auf eine allgemeingültige Vorgehensweise.

1

Evidenz-basierte Medizin und Leitlinien

1.1 EBM – Entstehung und Bedeutung 28
1.2 Health Technology Assessment 35
1.3 Leitlinien 37
1.4 Zusammenfassung 67

Teil 1: Evidenz-basierte Medizin und Leitlinien

Der erste Teil dieser Arbeit stellt die allgemeine Verortung des Dissertationsthemas im Bereich der Bewertung des medizinischen Nutzens und der Qualität der Versorgung dar. Ein kurzer Abriss über die Entstehung und Bedeutung der Evidenz-basierten Medizin (EBM) und der Erstellung und Nutzung von Evidenz bildet die Einleitung. Daran anschließend wird das Konzept des Health Technology Assessments (HTA) vorgestellt. Im letzten Abschnitt dieses Teils werden die für die Arbeit benötigten Grundlagen zur Entwicklung und Implementierung von Leitlinien erläutert.

1.1 EBM – Entstehung und Bedeutung

Auch wenn die „Evidence-based Medicine“ (EBM) noch eine relativ junge Disziplin ist, gehen ihre Ursprünge bis in das 18. Jahrhundert zurück. Der französische Arzt Pierre Charles Alexandre Louis (1787-1872) stellte im Rahmen seiner klinischen Tätigkeit fest, dass sich seine Kollegen bei der Diagnosefindung auf ihr Gedächtnis verließen und die notwendige Behandlung mit Hilfe theoretischer Grundlagen rechtfertigten. Daraufhin begann er, Daten über Patienten zu sammeln und auszuwerten, weswegen er als der Begründer der Medizinischen Statistik gilt. Seine Forderung nach zuverlässigen, quantitativ bestimmbaren Daten, um die Entscheidung über die Wirksamkeit einer klinischen Behandlungsmethode aufgrund von statistischen Ergebnissen treffen zu können, wurde eine wichtige Grundlage der modernen Medizin [EWB98].

Ebenfalls zu dieser Zeit entwickelten britische Ärzte das Konzept der „medical arithmetic“ (1789), das als Wurzel der EBM gilt. Der schottische Arzt George Fordyce benutzte den Begriff „evidence“ erstmalig in dem 1793 publizierten Artikel „An attempt to improve the Evidence of Medicine“ [TROE98].

Zu Beginn des 19. Jahrhunderts fanden sich erste Ansätze der EBM im deutschsprachigen Raum: Johann Lukas Schönlein und Johann Christian Reil begannen mit medizinischer Forschung. Der in Wien tätige Arzt Ignaz Semmelweis prägte 1848 den Begriff der „systematischen klinischen Beobachtung“. Etwa 100 Jahre später forderte Eugen Bleuler in seinem Buch „Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung“ den Gebrauch von medizinischer Statistik, mit Hilfe derer das medizinische Handeln evaluiert werden könne [BLEU85].

Als „Vater“ der EBM gilt der britische Epidemiologe Archie Cochrane, der 1972 sein Buch „Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services“ veröffentlichte. Er bemühte sich in besonderem Maße um die Durchführung von kontrollierten Studien in der Medizin [WWW01].

Die EBM, so wie sie heute verstanden wird, entstand in den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts in Nordamerika und wurde von David Sackett zunächst als grundlegende Wis-

senschaft der klinischen Medizin bezeichnet. Von ihm stammt auch die am häufigsten zitierte Definition von EBM:

> *„EBM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EBM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestmöglichen externen Evidenz aus systematischer Forschung.“[SACK96]*

Die Übersetzung des englischen Begriffs „Evidence-based Medicine“ in den deutschen Terminus „Evidenz-basierte Medizin“ kann als Übersetzungsfehler angesehen werden, da „evidence“ im englischen Sprachgebrauch soviel bedeutet wie Beweis oder Beleg [EWED00], während das im deutschen Sprachgebrauch verwendete Wort „Evidenz“ eine Gewissheit oder eine einleuchtende Erkenntnis bezeichnet [DUDF07].

In der Definition von Sackett finden sich die drei Aspekte der EBM wieder:

- die wissenschaftliche Evidenz auf der Basis von klinischen Studien,
- die klinische Expertise des behandelnden Arztes,
- der Patient mit seinem individuellen Problem, seinen Bedürfnissen und Wünschen.

Dieser Zusammenhang lässt sich mit Hilfe der folgenden Grafik veranschaulichen:

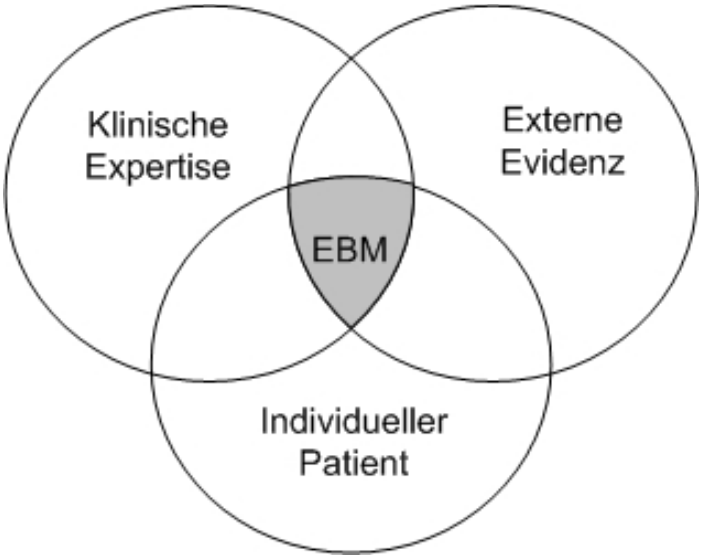


Abbildung 2: Aspekte der EBM, modifiziert nach [HAYN96]

Dieser integrative Ansatz von klinischer Expertise, externer Evidenz und dem individuellen Patienten stellt keine Neuerung in der Behandlung des Patienten dar. Schon seit längerer Zeit werden die Ergebnisse klinischer Forschung in einem gewissen Rahmen bei der Behandlung von Patienten berücksichtigt. Neu an der EBM ist jedoch eine systematische Vorgehensweise, mit der Wissen gezielt in den ärztlichen Entscheidungsprozess eingebunden wird und die durch die folgenden fünf Schritte charakterisiert ist:

1.) Identifikation des klinischen Problems und Formulierung einer konkreten und beantwortbaren Frage

Die Formulierung der Frage erfolgt nach dem von Sackett definierten PICO-Prinzip (**P** = Patient / Population, **I** = Intervention / Indicator, **C** = Comparator, **O** = Outcome) [SACK00]:

Patient / Population:

Wie müssen die Studienteilnehmer ausgewählt sein, damit das Ergebnis auf den zu behandelnden Patienten übertragbar ist?

Intervention / Indicator:

Welche Strategie kommt als Behandlung in Frage (z.B. medikamentöse vs. operative Therapie)?

Comparator:

Mit welcher Methode wird die in der Studie vorgestellte Intervention verglichen (Kontrollgruppe, Alternativtherapie)?

Outcome:

Welche Ergebnisse der Studie sind von Interesse und besitzen eine Konsequenz für die Behandlung des Patienten?

2.) Suche nach relevanter und valider Literatur, die zur Klärung der Frage dient

Neben den medizinischen Datenbanken wie z.B. Medline, Embase oder COCHRANE empfiehlt sich zusätzlich eine Handsuche in Fachzeitschriften sowie in Publikationen von medizinischen Fachgesellschaften.

3.) Kritische Beurteilung der gefundenen Literatur bezüglich der in ihr enthaltenen Evidenz

Durch diesen Schritt sollen die Methodik der relevanten Studien und die veröffentlichten Ergebnisse überprüft werden. Zur Methodik gehört neben der Beschreibung des Studiendesigns, der Verwendung von klinisch relevanten Endpunkten (z.B. Morbidität, Mortalität, Lebensqualität) sowie von Surrogatparametern (Ersatzparameter für klinisch relevante Parameter) auch die korrekte Durchführung der Studie (z.B. Randomisierung, Verblindung). Auch die Veröffentlichung der Studienergebnisse muss aufgrund des Publication Bias kritisch hinterfragt werden (z.B. Übereinstimmung der genannten Ergebnisse mit den Endzielen der Studie, Anzahl der in der Studie eingeschlossenen Patienten und der ausgewerteten Patienten, Zuordnung der Patienten zu Therapiearmen) und ob die für die EBM relevanten Effektmaße wie die relative bzw. absolute Risikoreduktion angegeben wurden. Besonders kritisch setzt sich John Ioannidis in seinem Artikel „Why most published research findings are false“ mit den Veröffentlichungen zu klinischen Studien auseinander [IOAN05].

4.) **Überprüfung der Anwendbarkeit der Resultate in der konkreten klinischen Situation**

Aus der Menge der für die Beantwortung der gestellten Frage (Schritt 1) als relevant ermittelten (Schritt 2) und als valide anerkannten Studien (Schritt 3) werden nun diejenigen weiter geprüft, in denen das Patientenkollektiv unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien am besten mit dem zu behandelnden Patienten zu vergleichen ist. Die in diesen Studien veröffentlichten Ergebnisse werden auf ihre Relevanz für die Behandlung des Patienten begutachtet.

5.) **Evaluation der durchgeführten Leistungen in Bezug auf den Behandlungserfolg für den Patienten**

Wenn aus den in Schritt 4 ermittelten Studien eine Behandlungsempfehlung für den Patienten erfolgt ist und diese auch unter Berücksichtigung der Wünsche und Vorstellungen des Patienten angewendet wird, so ist nach Abschluss der Behandlung zu überprüfen, inwieweit diese einen Nutzen für den Patienten gebracht hat und ob dieser Nutzen mit den in den Studien geschilderten Ergebnissen übereinstimmt. Falls der gewünschte Behandlungserfolg nicht erreicht werden konnte, muss geprüft werden, ob die Abweichung von den Studienergebnissen in der eigenen Vorgehensweise begründet ist, z.B. durch eine ungenaue oder falsche Fragestellung bei der Studienauswahl oder eine Abweichung von der empfohlenen Dosierung.

Für die Einschätzung der Evidenz, die aus den verschiedenen Studientypen resultiert, wurden so genannte „levels of evidence“ definiert, die im Deutschen aufgrund der falschen Übersetzung von evidence in der EBM auch als Evidenzlevel oder Evidenzniveaus bezeichnet werden. Als Basis der verschiedenen Evidenzlevel dienen die verschiedenen Arten von Studien der systematischen klinischen Forschung, die z.B. für den Bereich der Therapie Meta-Analysen, systematische Übersichtsarbeiten, randomisierte kontrollierte klinische Studien, kontrollierte Studien, Fall-Kontroll-Studien und strukturierte Fallbeschreibungen umfassen. Am weitesten verbreitet sind die Evidenzlevel des Oxford Centre for Evidence-based Medicine, die in den einzelnen Bereichen Therapie / Prävention, Prognose, Diagnose, Differentialdiagnose / Symptom-Prävalenz-Studie sowie ökonomische und Entscheidungsanalysen unterschiedlich definiert sind:

Tabelle 1: Evidenzlevel des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Mai 2001, www.cebm.net)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort studies with ≥ 80% follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort studies with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort studies with good follow-up	Analyses based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort studies (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort studies or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort studies with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort studies, or poor follow-up	Analyses based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research	%	Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies	%	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual case-control studies	%	Non-consecutive studies; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort studies, or very limited population	Analyses based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control studies, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analyses with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"				

(SR = systematic review, RCT = randomized clinical trial, CDR = clinical decision rule, Absolute SpPin = diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis, SnNout = diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis)

Zusätzlich zu den aufgeführten Evidenzniveaus, die in einem wissenschaftlichen Kontext zu betrachten sind, existieren handlungsorientierte Empfehlungsgrade – grades of recommandation –, die für die Durchführung einer Behandlung herangezogen werden können. Diese wurden ebenfalls vom Oxford Centre for Evidence-based Medicine definiert:

Tabelle 2: Empfehlungsgrade des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (Mai 2001, www.cebm.net)

Grades of recommandation	
A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies **or** extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies **or** extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence **or** troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

Diese Evidenzlevel und Empfehlungsgrade werden durch eine Vielzahl von modifizierten Einstufungen und Bewertungen ergänzt, so dass im jeweiligen Kontext eine genaue Betrachtung der verwendeten Einstufung erfolgen muss. Bei der Angabe des Empfehlungsgrades ist zusätzlich zu beachten, dass dieser Begriff in der Literatur ebenfalls mehrdeutig verwendet wird. Während das Centre for Evidence-based Medicine den Empfehlungsgrad auf die systematisch ermittelte Evidenz aus den klinischen Studien bezieht, benutzen Fachgesellschaften und Leitlinien diesen Begriff häufig in einer anderen Interpretation: Hier sind die Empfehlungsgrade völlig von der wissenschaftlichen Evidenz getrennt und geben an, ob eine Intervention einem Patienten empfohlen werden sollte oder nicht. So existieren z.B. für Polychemotherapien sehr gute klinische Studien, so dass ein hoher Evidenzlevel angegeben werden kann, dennoch ist diese Intervention den Patienten aufgrund der starken Nebenwirkungen nur bedingt bis gar nicht zu empfehlen, wodurch sich ein niedriger Empfehlungsgrad in der letztgenannten Interpretation dieses Begriffes ergibt [WWW02, (Erläuterungen zu den Evidenzleveln und Empfehlungsgraden)].

1.1.1. Erstellung und Nutzung von Evidenz in der Medizin

Die oben angegebene Klassifizierung der Studien und der damit verbundenen Evidenzlevel als Gütekriterium des darin enthaltenen Wissens bildet die Seite der Erstellung von medizinischer Evidenz ab und kann als ergebnisorientierte Forschungstätigkeit angesehen werden, die klinische Studien zunächst in Form von systematischen Übersichtsarbeiten und diese dann als Meta-Analysen aufbereitet.

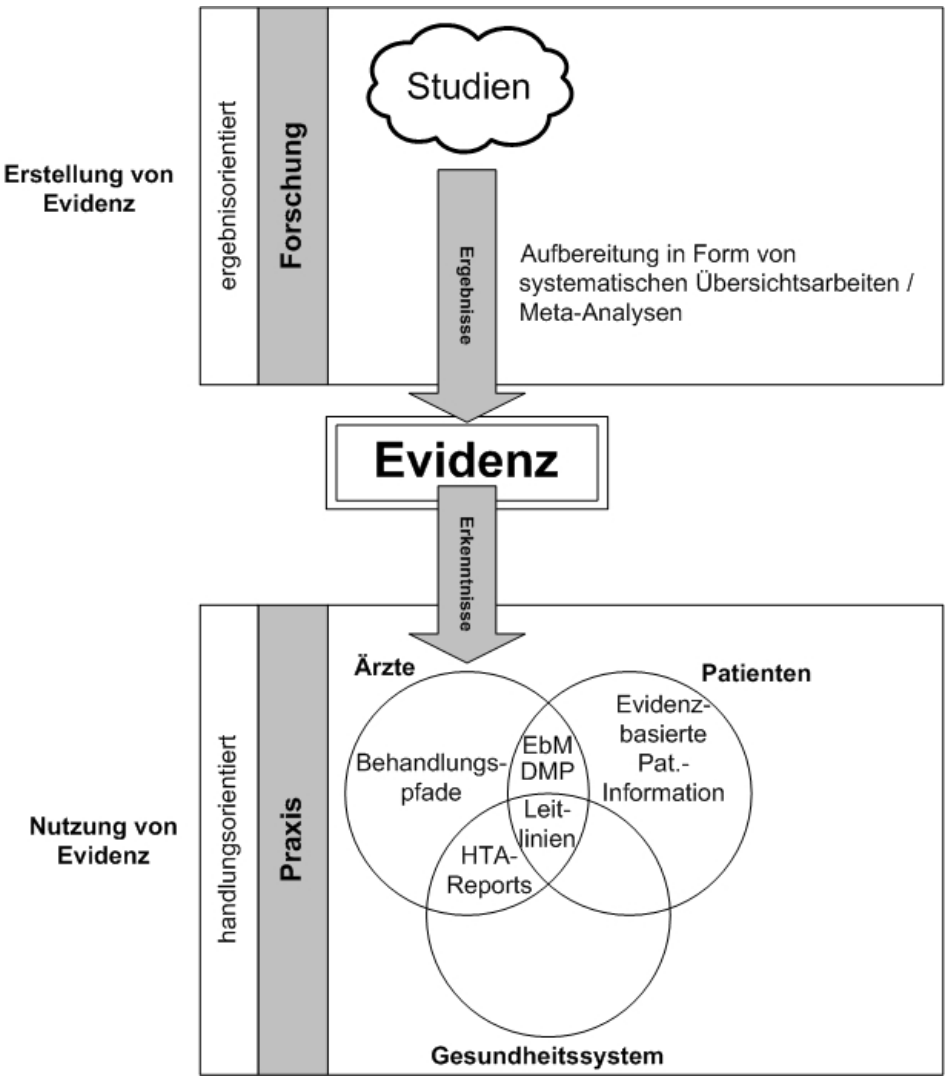


Abbildung 3: Erstellung und Nutzung von Evidenz (modifiziert nach Lelgemann [LELG04])

Die Forschungsergebnisse fließen dann – wie in Abbildung 3 gezeigt – in die Praxis ein, die handlungsorientiert ist: Hier finden die gewonnenen Erkenntnisse in verschiedenen Kontexten und in unterschiedlicher Aufbereitung und Darstellung Anwendung: in Leitlinien, in der EBM, in Disease-Management-Programmen (DMP), in HTA-Reports, in klinischen Behandlungspfaden und auch in Evidenz-basierten Patienteninformationen. Während Behandlungspfade speziell die Bedürfnisse der Ärzte und Evidenz-basierte Patienteninformationen hauptsächlich die Bedürfnisse von Patienten decken, sind die EBM und die DMP sowohl für Patienten als auch für Ärzte von Nutzen. Die HTA-Reports werden gleichermaßen von Ärzten

und dem Gesundheitssystem genutzt, und die Leitlinien enthalten relevante Informationen für Ärzte, Patienten und das Gesundheitssystem.
Nach Ansicht von Johann Behrens haben Patienten ein Anrecht darauf, dass Fehler in der Behandlung eines Patienten nicht wiederholt werden und sich der Arzt auf externe Evidenz zu stützen hat [BEHR03], wozu die verschiedenen Formen der Aufbereitung der Evidenz einen wichtigen Beitrag leisten können.

1.2 Health Technology Assessment

Im Gegensatz zur EBM, die als Ergebnis systematischer Arbeit Wissen problemorientiert zur Verfügung stellt, bezeichnet das Health Technology Assessment (HTA) die systematische Bewertung von Technologien – diagnostischen oder therapeutischen Verfahren, Arzneimitteln, Instrumenten, medizinischen Geräten etc. [WWW03]. Dabei beurteilt ein HTA-Report nicht nur die medizinischen Ergebnisse, die z.B. aus Studien gewonnen wurden, sondern auch die Sicherheit des Verfahrens oder seiner Anwendung für den Patienten sowie die Kosten-Nutzen-Relation und epidemiologische Fragestellungen, z.B. in welchem Kontext ein Verfahren oder eine Technologie sinnvoll zum Einsatz kommen kann. Zu einer umfassenden Bewertung gehören ferner soziale, rechtliche und ethische Aspekte. Beurteilt werden:

- **Efficacy**: die experimentelle Wirksamkeit – in der Regel durch klinische Studien nachgewiesen
- **Effectiveness**: die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen
- **Comparative Effectiveness**: die vergleichende Bewertung der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen sowie
- **Efficiency**: die Wirtschaftlichkeit des Verfahrens oder der Technologie [WWW03].

Durch diese umfassende Betrachtung soll es gelingen, sowohl kurz- als auch langfristige Konsequenzen der Verwendung von Technologien oder der Anwendung von medizinischen Verfahren zu analysieren und dadurch den Verantwortlichen in der Praxis und in der Politik eine Entscheidungsunterstützung an die Hand zu geben, mit Hilfe derer zum einen die Verfahren zur konkreten Fragestellung in der Praxis angewendet werden und zum anderen diejenigen Verfahren in den Leistungskatalog der Krankenkassen aufgenommen werden, die im Rahmen des HTA als effizient und effektiv bewertet worden sind.
Das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) hat die Aufgaben und Ziele des HTA wie folgt definiert:

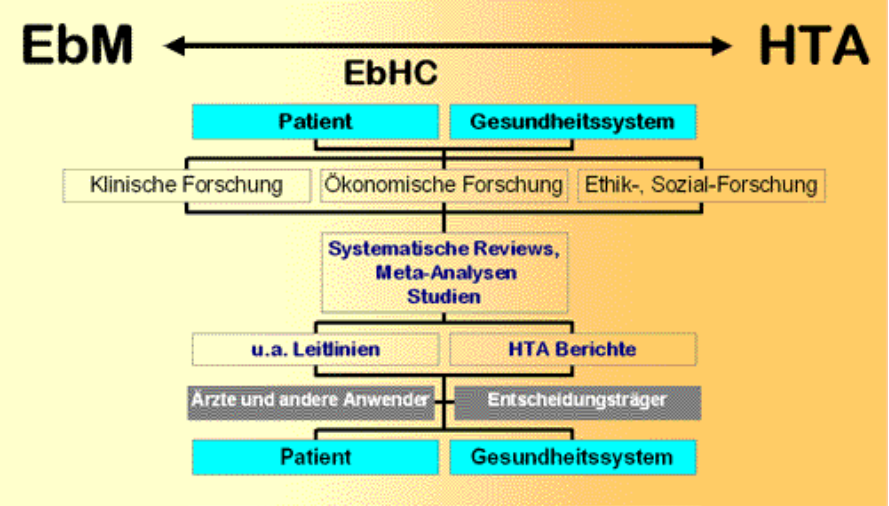
- Bewertung von Gesundheitsleistungen und Optimierung des Gesundheitssystems
- Bereitstellung von Informationen mit dem Ziel, den Gesundheitszustand der Bevölkerung zu verbessern und die finanziellen Ressourcen effektiver zu verteilen
- Lieferung von Informationen als Grundlage für Entscheidungen auf den verschiedenen Ebenen des Gesundheitswesens
- Überprüfung etablierter Verfahren und Einschätzung neuer Technologien

- Erkennung von Wissens- und Forschungsdefiziten
- Unterstützung bei der Prioritätensetzung zukünftiger Forschungsaktivitäten [WWW03].

Wie für die EBM ist auch der HTA-Prozess fest definiert und umfasst die Schritte Themenfindung, Prioritätensetzung, Experimentelle Wirksamkeit, Wirksamkeit im Alltag, Kosteneffizienz, Synthese, Veröffentlichung und Implementation sowie Entwicklungskontrolle und Aktualisierung. Die Deutsche Agentur für HTA zeigt die kontinuierliche Entwicklung eines HTA-Berichts anhand der folgenden Grafik, welche die einzelnen Schritte sowie die zu erfüllenden Aufgaben zusammenfasst:

Abbildung 4: Der HTA-Prozess der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (www.dimdi.de, letzter Zugriff 30.09.2007)

Bei der Gegenüberstellung der Methoden EBM und HTA zeigt sich, dass beide als „Handwerkszeug“ Studien verwenden und diese in Form von systematischen Reviews und Meta-Analysen aufbereiten. Während EBM vor allem auf die Versorgung des einzelnen Patienten ausgerichtet ist – z.B. durch die Bereitstellung von Leitlinien – und insbesondere die dafür notwendige klinische Forschung in den Mittelpunkt ihrer Betrachtung stellt, ist HTA auf die Bedürfnisse des Gesundheitssystems ausgerichtet. HTA-Berichte stellen unter Betrachtung von klinischer, ökonomischer sowie Ethik- und Sozialforschung den Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen durch eine umfassende Bewertung medizinischer Technologien Informationen zur Verfügung, was in der nachfolgenden Abbildung des DIMDI schematisch dargestellt ist:



(EbHC = Evidence-based Health Care)

Abbildung 5: Abgrenzung der Begriffe EBM und HTA (www.dimdi.de, letzter Zugriff 30.09.2007)

1.3 Leitlinien

Einer der in Abbildung 3 genannte Aspekte der Nutzung von medizinischer Evidenz ist die Verwertung der Erkenntnisse für die Erstellung von Leitlinien. Da sich die vorliegende Arbeit im Speziellen mit der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau beschäftigt, beinhaltet dieser Abschnitt eine Definition des Begriffs Leitlinie, so wie er im Weiteren in der Arbeit verwendet wird, und eine Abgrenzung zu dem von Kraus verwendeten Begriff Richtlinien sowie zum Begriff des Standards. Außerdem stellt dieser Abschnitt die mit Leitlinien verfolgten Ziele, das Verfahren der Leitlinienerstellung sowie die mit der Erstellung und Anwendung von Leitlinien verbundenen Probleme dar.

1.3.1 Definition und Abgrenzung des Begriffs „Leitlinie“

Die Bundesärztekammer (BÄK) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) grenzen in ihren Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung die Begriffe Leitlinie und Richtlinie folgendermaßen gegeneinander ab [BÄK97]:

- *„Leitlinien sind systematisch entwickelte Entscheidungshilfen über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen.*
- *Leitlinien stellen den nach einem definierten, transparent gemachten Vorgehen erzielten Konsens mehrerer Experten aus unterschiedlichen Fachbereichen und Arbeitsgruppen (ggf. unter Berücksichtigung von Patienten) zu bestimmten ärztlichen Vorgehensweisen dar.*
- *Leitlinien sind wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Handlungsempfehlungen.*

- *Leitlinien sind Orientierungshilfen im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungskorridoren“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss.*
- *Leitlinien werden regelmäßig auf ihre Aktualität hin überprüft und ggf. fortgeschrieben.*
- *Der Begriff Richtlinien sollte hingegen Regelungen des Handelns oder Unterlassens vorbehalten bleiben, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurden, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich sind und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht.“*

Bei der Erstellung dieser Definition orientierten sich die BÄK und die KBV an der Definition des Institute of Medicine (IOM), die sich für Leitlinien international etabliert hat [IOM92]:

> *„Clinical practice guidelines are systematically developed statements to assist practitioner and patient decisions about appropriate health care for specific clinical circumstances."*

Je nach erstellender Instanz unterscheiden Kirchner und Ollenschläger [KIRC01] zwischen nationalen und regionalen Leitlinien:

> *„Um den Begriff Leitlinie vor Beliebigkeit zu schützen und von den üblichen in medizinischen Lehrbüchern und Zeitschriften abgegebenen Empfehlungen abzugrenzen, sollte die Bezeichnung Leitlinie den*
>
> *a) externen Empfehlungen und Stellungnahmen autorisierter Repräsentanten von medizinischen Fachgesellschaften, ärztlichen Standesorganisationen oder staatlichen bzw. parastaatlichen Institutionen vorbehalten sein (nationale Leitlinien) oder*
>
> *b) den internen Leitlinien lokaler Anwender (regionale Leitlinien und lokale, leitliniengestützte Handlungsempfehlungen).“*

Gerlach et al fassten die Vorteile nationaler (= dezentral entwickelter) und regionaler (= zentral entwickelter) Leitlinien wie folgt zusammen [GERL98]:

Tabelle 3: Dezentrale versus zentrale Leitlinienentwicklung (in Anlehnung an Grol und Lawrence 1999)

Strategie	potentielle Vorteile	potentielle Nachteile
Dezentrale Entwicklung (z.B. in Qualitätszirkeln, Kliniken, Gemeinschaftspraxen)	• Pädagogischer Effekt für alle Beteiligten • Engagement der Zielgruppe, Identifizierung mit der Leitlinie („ownership“) • Leitlinien sind der lokalen Situation angepasst • Akzeptanz und Übernahme erleichtert	• Zeitintensive, schwierige Aufgabe • Mangel spezifischer Expertise / Fähigkeiten • Keine systematische Literaturanalyse • Ergebnisse von Gruppenprozessen beeinflusst • Durchschnittliches Handeln wird zur Leitlinie • Verschiedene Leitlinien in derselben Region

Strategie	potentielle Vorteile	potentielle Nachteile
Zentrale Entwicklung (z.B. nationale Leitlinie einer Fachgesellschaft)	• Gründliche wissenschaftliche Fundierung • Strukturierter, umfassender Prozess • Breite professionelle Basis • Beitrag zur Einheitlichkeit • Berücksichtigung neuer Einsichten und Forschungsergebnisse • Ausstrahlung auf Fort- und Weiterbildungsinhalte • Effizientes Vorgehen	• Zeitaufwändig, teuer • Zielgruppe nicht involviert (keine „ownership“) • Notwendigerweise global • Nicht an spezifische Bedürfnisse und lokale Besonderheiten angepasst • Provoziert Angst und Missverständniss bei Anwendern • Möglicher Missbrauch durch Außenstehende (Politik, Kostenträger, Patienten)

Bei der Erstellung von Leitlinien bewährt es sich, zentrale und dezentrale Konzepte miteinander zu verbinden, um so mögliche Nachteile verringern und potentielle Vorteile verstärken zu können [KIRC01].

Ein häufig mit dem Wort Leitlinie in Verbindung gebrachter Begriff ist der des Standards. So sollen Leitlinien z.B. den medizinischen Standard abbilden. Da der Begriff Standard aber vielschichtige Interpretationsmöglichkeiten zulässt und weder innerhalb einer Fachrichtung noch in der Umgangssprache einheitlich verwendet wird, sollte man vom Begriff des Standards Abstand nehmen.

Aus den genannten Aspekten lassen sich wichtige Eigenschaften von Leitlinien ableiten:

- Leitlinien räumen dem Arzt Handlungs- und Entscheidungsspielraum (Handlungskorridore) ein.
- Ein Abweichen von den Vorgaben ist nicht nur prinzipiell möglich, sondern unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Gegebenheiten sogar indiziert. Eine solche Abweichung sollte präzise formuliert und gut begründet sein, vor allem wenn die Empfehlung der Leitlinie aufgrund eines hohen Evidenzlevels erfolgt ist.

Leitlinien können somit ihren Beitrag dazu leisten, dass eine individuell angemessene medizinische Versorgung – in Abgrenzung zu einer Über-, Unter und Fehlversorgung – nicht nur in der klinischen Expertise eines einzelnen Arztes oder von ihm befolgter Handlungsanweisungen begründet ist, sondern dass ihm mit der Leitlinie eine systematisch entwickelte Entscheidungshilfe an die Hand gegeben wird, anhand derer er seine Entscheidungen begründen und rechtfertigen kann.

Gemäß der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) sollte eine Leitlinie folgende Fragen beantworten:

- Was ist notwendig?
- Was ist in Einzelfällen nützlich?
- Was ist überflüssig?
- Was ist obsolet?

- Was muss stationär behandelt werden?
- Was kann ambulant behandelt werden? [AWMF00]

Somit haben Leitlinien die Aufgabe, *„das umfangreiche Wissen (wissenschaftliche Evidenz und Praxiserfahrung) zu speziellen Versorgungsproblemen zu werten, gegensätzliche Standpunkte zu klären und unter Abwägung von Nutzen und Schaden das derzeitige Vorgehen der Wahl zu definieren, wobei als relevante Zielgrößen (Outcome) nicht nur Morbidität, sondern auch Patientenzufriedenheit und Lebensqualität zu berücksichtigen sind.“ [OLLE00]*

International und national wird als vorrangiges Ziel einer Leitlinie das Qualitätsmanagement in der Gesundheitsversorgung [KIRC01, EURR01, SELB05, WHO97] angesehen, so dass Leitlinien auch als „Steuerungsinstrumente im Gesundheitswesen“ bezeichnet werden [KIRC01]. Ihre Kernaufgabe besteht nach Helou *„in einer Reduktion unerwünschter Qualitätsabweichungen der Versorgung und in einer Anhebung des Qualitätsniveaus auf einen höheren, normativen Erwartungskorridor.“ [HELO02]*

Untergeordnete Ziele des Qualitätsmanagements werden von der AWMF wie folgt angegeben:

- Verbesserung der Qualität ärztlicher und nichtärztlicher Leistungen
- Verbesserung der klinischen Forschung
- Verhaltensänderung von Ärzten, medizinischem Personal und Patienten durch Empfehlungen, nicht Richtlinien
- Stringentere Versorgung bei Erhalt der ärztlichen Entscheidungsfreiheit innerhalb von Korridoren
- Kostenersparnis durch Vermeidung unnötiger diagnostischer und therapeutischer Verfahren
- Verbesserung der Wissensvermittlung für alle im Gesundheitssystem Tätigen und Patienten. [AWMF00]

1.3.2 Geschichtliche Entwicklung und gesundheitspolitischer Kontext von Leitlinien in Deutschland

Als Pionier der gesundheitspolitischen Debatte um Leitlinien in Deutschland kann F. Kraus angesehen werden, der 1924 in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift einen Artikel mit dem Titel „Wie ließe sich die ärztliche Behandlung der Kranken angesichts der jetzigen wirtschaftlichen Notlage der Bevölkerung sparsam und doch sachgemäß gestalten?“ verfasste, aus dem u.a. folgende Inhalte vom Reichsgesundheitsrat in dessen Leitsätze übernommen wurden:

- *„neueste Arzneimittel nur dann verschreiben, wenn ihr Wert durch systematische Untersuchungen […] erwiesen oder wahrscheinlich gemacht worden ist […]“*
- *„Wirksamer als die obligatorische Beschränkung des ärztlichen Handelns werden sein: In kollegialer Weise gegebene Richtlinien […], umfassende, aber kurz dargestellte therapeutische Ratschläge vom Gesichtspunkt ökonomischer Krankenbehand-*

lung aus, verfasst von hervorragenden Praktikern und Theoretikern […].“ [LRGR24, KRAU24]

In diesen zwei Leitsätzen werden bereits wichtige Ziele der heutigen Leitlinienerstellung genannt: Eine medizinische Entscheidung soll nicht nur in der individuellen Erfahrung des Arztes begründet liegen, sondern ihre Wirksamkeit auch durch systematische Untersuchungen nachgewiesen sein. Außerdem sollen Praktiker und Theoretiker unter Berücksichtigung ökonomischer Aspekte Handlungsempfehlungen aussprechen.

Einen deutlichen Schub erhielt die Leitlinienentwicklung in Deutschland im Jahr 1994, als der Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen die Entwicklung von Leitlinien durch wissenschaftliche Gesellschaften empfahl [SVRG94]. Auf der Basis dieser Empfehlung begann die AWMF im Jahr 1995 ihr Leitlinien-Programm. Im Dezember 1996 veröffentlichten die BÄK und die KBV gemeinsam die ersten Beurteilungskriterien für Leitlinien [BÄK97]. Bereits im Januar 1998 beschlossen die BÄK und die KBV, ein Leitlinien-Clearing-Verfahren einzuführen, zu dem im März desselben Jahres eine „Leitlinien-Info“ und eine „Checkliste“ im Internet veröffentlicht wurden [WWW04]. Im Mai 1999 beschloss die AWMF die Übernahme der Checkliste, und das Clearingverfahren für Leitlinien begann.

Am 22.12.1999 wurde der § 137e in das V. Sozialgesetzbuch (SGB V) eingefügt, in dem die Spitzenorganisationen von Ärzten und Krankenkassen einen Koordinierungsausschuss errichteten, der „*insbesondere auf der Grundlage Evidenz-basierter Leitlinien die Kriterien für eine im Hinblick auf das diagnostische und therapeutische Ziel ausgerichtete zweckmäßige und wirtschaftliche Leistungserbringung für mindestens 10 Krankheiten je Jahr beschließen*“ [SGBV99] soll.

Im Mai 2000 veröffentlichten AWMF und ÄZQ das Leitlinien-Manual, das eine Methodik zur Erstellung und Bewertung von ärztlichen Leitlinien enthält [AWMF01]. Unter Zustimmung der deutschen Bundesregierung publizierte der Ministerrat des Europarates seine Empfehlung für die „Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis“ [EURR01].

Mit dem Gesundheitsmodernisierungsgesetz (GMG) wurde § 137e SGB V am 21. Juli 2004 gestrichen. Gleichzeitig wurde im § 137f SGB V der Gemeinsame Bundesausschuss beauftragt, die Aufgabe der Qualitätssicherung im stationären und ambulanten Bereich u.a. auf der Basis von Evidenz-basierten Leitlinien zu bewirken [SGBV04]. Zusätzlich wurde im § 139a des SGB V die Einrichtung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss gesetzlich festgelegt, das u.a. auf folgenden Gebieten tätig werden soll:

- Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissensstandes zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren bei ausgewählten Krankheiten und
- Bewertungen Evidenz-basierter Leitlinien für die epidemiologisch wichtigsten Krankheiten [SGBV04].

Auf der Basis der Leitlinien-Methodik des Europarates, der Checkliste von ÄZQ und AWMF sowie der Qualitätsanforderungen im Leitlinien-Clearing-Verfahren wurde die Leitlinien-Checkliste überarbeitet und im Juni 2005 das Deutsche Leitlinien-Bewertungsinstrument „DELBI“ veröffentlicht, dessen wesentliche Qualitätsanforderungen denen des international anerkannten AGREE-Instruments [AGRE01] (**A**ppraisal of **G**uidelines **Re**search and **E**valuation) entsprechen und an die Besonderheiten des deutschen Gesundheitssystems angepasst sind [AWMF06].

1.3.3 Entwicklung von Leitlinien und zu berücksichtigende Qualitätskriterien

Die Entwicklung von Leitlinien kann nicht als isolierter Prozess betrachtet werden, sondern bettet sich ein in einen globalen, sich kontinuierlich wiederholenden Zyklus von Entwicklungs- sowie Verbreitungs-, Überwachungs- und Weiterentwicklungsmaßnahmen, der durch den Europarat wie folgt definiert ist:

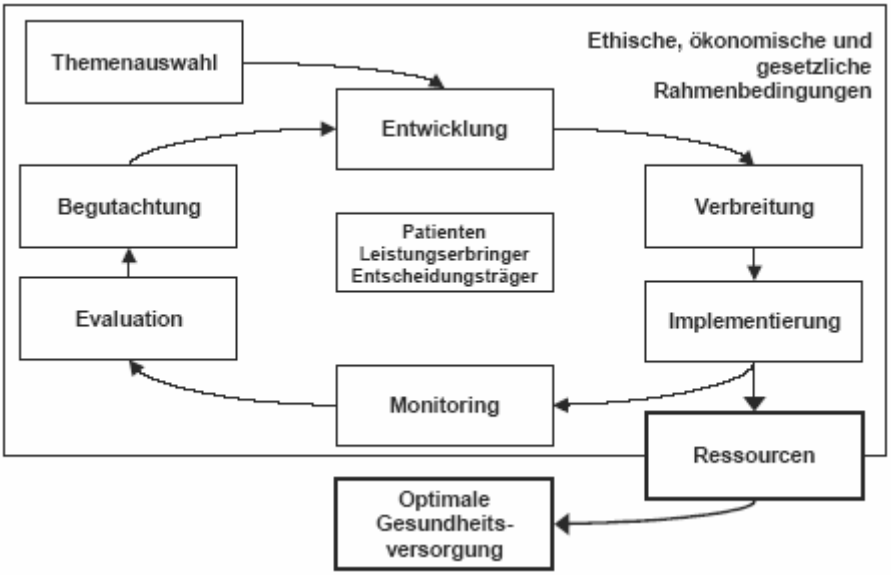


Abbildung 6: Erstellung und Nutzung von Leitlinien, aus: [EURR01]

Der erste Schritt im Lebenszyklus einer Leitlinie ist die Themenauswahl, die durch ein Fachgremium oder durch ein übergeordnetes Gremium mit der Expertise von Sachverständigen und unter Berücksichtigung von ethischen, ökonomischen und gesetzlichen Rahmenbedingungen erfolgen sollte. Aus allen möglichen Themen für eine Leitlinie sollten dann diejenigen Themen priorisiert werden, bei denen die Epidemiologie von Gesundheitsproblemen, Ungleichheiten im Gesundheitsbereich, Schwankungen bei der Bereitstellung und der Qualität der Versorgung einen Bedarf an qualitativ hochwertigen und aktuellen Informationen entstehen lassen [EURR01]. So sollten z.B. häufige Erkrankungen oder Erkrankungen, bei denen im internationalen Vergleich nur mäßige bis schlechte Behandlungsergebnisse erreicht wer-

den, bei der Themenauswahl im Gegensatz zu seltenen Erkrankungen bei der Entscheidung höher priorisiert werden.
Nachdem ein geeignetes Thema für eine Leitlinie gefunden wurde, wird diese erstellt, wobei die Inhalte idealerweise sowohl die Wünsche der Patienten berücksichtigen, den Informationsbedarf der Leistungserbringer decken als auch eine Entscheidungshilfe für die Entscheidungsträger im Gesundheitswesen darstellen.
Nach der Entwicklung der Leitlinie erfolgt der Prozess der Verbreitung und Implementierung. Danach sollte sich ein kontinuierliches Monitoring anschließen, in dem die Anwendung der Leitlinie und die dadurch erzielten Behandlungsergebnisse überwacht werden. Diese werden dann im Hinblick auf die Ziele der Leitlinie evaluiert und begutachtet. Die Ergebnisse aus der Evaluation und der Begutachtung werden wiederum mit den Empfehlungen der Leitlinie abgeglichen, die daraufhin gegebenenfalls modifiziert, ergänzt oder korrigiert werden.
Für die erfolgreiche Implementierung der Leitlinie ist die Bereitstellung der benötigten finanziellen, personellen und materiellen Ressourcen von entscheidender Bedeutung, da ohne diese eine Anwendung der Leitlinie in der ärztlichen Praxis nicht möglich ist.
Das IOM hat eine Liste von Eigenschaften erstellt, die für klinische Leitlinien wünschenswert sind. Diese Liste, die bei Field und Lohr [FIEL92] veröffentlicht ist, beinhaltet folgende Gesichtspunkte:

Tabelle 4: Anforderungen an Leitlinien nach Angaben des IOM

Anforderung	Beschreibung
Validität	Leitlinien, deren Empfehlungen befolgt werden, sind dann als valide anzusehen, wenn durch sie die gewünschten gesundheitlichen und ökonomischen Ziele erreicht werden. Eine prospektive Bewertung der Validität umfasst sowohl den Inhalt als auch die Qualität der angeführten Evidenz, die Mittel, die zur Bewertung der Evidenz herangezogen wurden, und die Beziehung zwischen der Evidenz und den ausgesprochenen Empfehlungen.
Stärke der Evidenz	Die Leitlinien sollten durch Beschreibungen der Evidenzstärke und der untermauernden Expertenurteile ergänzt werden.
Voraussichtlicher Outcome	Die Leitlinien sollten um Einschätzungen der Gesundheits- und ökonomischen Ziele ergänzt werden, die durch den Einsatz der empfohlenen Interventionen im Vergleich zu alternativen Behandlungsmethoden erwartet werden. Die Einschätzungen der relevanten Gesundheitsziele berücksichtigen die Wünsche und Erwartungen der Patienten.
Reliabilität / Reproduzierbarkeit	Leitlinien sind reliabel und reproduzierbar: 1. Expertengruppen entwickeln im Wesentlichen dieselben Empfehlungen, wenn ihnen dieselbe Evidenz und Methodik zur Leitlinienentwicklung an die Hand gegeben wird. 2. Die Leitlinien werden unter gleichen klinischen Umständen konsistent von praktisch tätigen Ärzten interpretiert und angewandt.

Anforderung	Beschreibung
Praktische Anwendbarkeit	Leitlinien sollen sowohl eine angemessene Definition der Patientenpopulation als auch Evidenz und Expertenurteile beinhalten und explizit die Anwendungsfälle festlegen, bei denen die Empfehlungen angewandt werden können.
Flexibilität	Leitlinien sollen die bereits bekannten oder im Allgemeinen zu erwartenden Ausnahmen zu ihren Empfehlungen aufzeigen und erörtern, wie die Wünsche der Patienten identifiziert und berücksichtigt werden können.
Klarheit	Leitlinien müssen eine eindeutige Sprache benutzen, Fachtermini präzise definieren und die Inhalte logisch und „einfach zu befolgen“ präsentieren.
Multidisziplinarität	Leitlinien müssen in einem Prozess entwickelt werden, der alle beteiligten Gruppen einschließt. Die Partizipation dieser Gruppen kann eine Beteiligung bei den Leitlinien-entwickelnden Gremien beinhalten, diesen Gremien Evidenz und unterschiedliche Standpunkte zur Verfügung stellen oder aber die Entwürfe der Leitlinien überprüfen.
Planmäßige Revision	Leitlinien müssen Angaben darüber beinhalten, wann sie überprüft werden sollen um festzustellen, ob eine Revision notwendig ist, die neue klinische Evidenz oder professionellen Konsens beinhaltet (oder diese Notwendigkeit widerlegt).
Dokumentation	Die bei der Entwicklung der Leitlinie angewandten Verfahren, die am Verfahren involvierten Teilnehmer, die verwendete Evidenz, die anerkannten Annahmen und Rationalen und die verwendeten analytischen Methoden müssen akribisch genau dokumentiert und beschrieben sein.

In Deutschland ist v.a. die AWMF mit der Entwicklung von Leitlinien betraut. Sie beruft sich bei der Definition von Leitlinien auf die international anerkannte, oben bereits zitierte Definition [AWMF00].

Neben einer fünfstufigen Leitliniensystematik, die die folgenden Schritte umfasst

1. eine spezielle Logik (klinischer Algorithmus, Entscheidungsbaum)
2. eine formale und transparente Konsensfindung mit evaluierten Verfahren
3. eine formale und transparente wissenschaftliche Beweisführung
4. eine formale Outcome-Analyse
5. eine formale Analyse der Kosten-Effektivität

unterscheidet die AWMF unter Berücksichtigung der Vorgehensweise bei der Leitlinienerstellung folgende drei Stufen [AWMF00]:

Tabelle 5: Entwicklungsstufen der AWMF-Leitlinien (www.awmf.org)

Stufe	Vorgehensweise
1. Stufe: Expertengruppe S1	Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Wissenschaftlichen-Medizinischen Fachgesellschaft erarbeitet im informellen Konsens eine Leitlinie, die vom Vorstand der Fachgesellschaft verabschiedet wird.
2. Stufe: Formale Konsensfindung S2k oder formale Evidenz-Recherche S2e	Vorhandene Leitlinien der Stufe 1 werden in einem der bewährten formalen Konsensusverfahren (nominaler Gruppenprozess, Delphimethode und Konsensuskonferenz) beraten und als Leitlinien der Stufe 2 verabschiedet. Sie enthalten eine Diskussion der Evidenz für die verabschiedeten Statements. Für die Durchführung ist die Mitarbeit von Methodikern hilfreich. Leitlinien der Stufe S2e basieren nicht auf einer formalen Konsensfindung (=S2k), sondern auf einer formalen Evidenz-Recherche.
3. Stufe: Leitlinie mit allen Elementen systematischer Erstellung S3	Der formale Konsensusprozess wird durch weitere systematische Elemente ergänzt: • Logische Analyse (klinischer Algorithmus), • Evidenz-basierte Medizin, • Entscheidungsanalyse, • Outcome-Analyse.

Die Leitlinien der 3. Stufe oder S3-Leitlinien sollten nach den methodischen Empfehlungen der AWMF folgenden Qualitätskriterien genügen, die sich im Wesentlichen an den vom IOM veröffentlichten Anforderungen orientieren:

Tabelle 6: Qualitätskriterien der AWMF-Leitlinien der 3. Stufe (www.awmf.org)

Qualitätskriterium	Umsetzung
Validität / Gültigkeit	Die verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnisse und Erfahrungen müssen korrekt interpretiert werden, so dass die Nutzung der Leitlinie als Hilfe zur Entscheidungsfindung zu der beabsichtigten Verbesserung in Diagnostik und / oder Therapie führt.
Reliabilität / Zuverlässigkeit	Unter gleichen klinischen Umständen sollte jeder Arzt die Leitlinie gleich oder sehr ähnlich als Hilfe zur Entscheidungsfindung nutzen.
Reproduzierbarkeit	Bei gleichen verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnissen und Erfahrungen sollte eine weitere unabhängige Expertengruppe zu gleichen Empfehlungen kommen.
Repräsentative Entwicklung	Alle Schlüsseldisziplinen sollten ihren Beitrag zur Entwicklung der Leitlinie geleistet haben.
Klinische Anwendbarkeit	Die Zielgruppe, für die die wissenschaftlichen Erkenntnisse und Erfahrungen von Nutzen sind, ist definiert.
Klinische Flexibilität	Die Leitlinien nennen Ausnahmefälle und zeigen auf, wie die Bedürfnisse der Patienten in die Entscheidungsfindung einzubeziehen sind.

Qualitätskriterium	Umsetzung
Klarheit	Die Leitlinien benutzen präzise Definitionen, eine eindeutige Sprache und benutzerfreundliche Formate.
Genaue Dokumentation	Die Leitlinien machen Angaben über die Teilnehmer an der Entwicklung, die Annahmen und Methoden und verknüpfen die ausgesprochenen Empfehlungen mit den verfügbaren wissenschaftlichen Erkenntnissen und Erfahrungen.
Planmäßige Überprüfung	Die Leitlinien enthalten Angaben darüber, wann und wie sie überprüft werden.
Überprüfung der Anwendung	Die Leitlinien zeigen Verfahren auf, mit denen die Akzeptanz der Empfehlungen in der Praxis ermittelt werden kann.
Kosten-Nutzen-Verhältnis	Die Leitlinien sollen zur Verbesserung der medizinischen Versorgung bei akzeptablen Kosten führen.

Die Leitlinien der 3. Stufe werden auch als „evidenzbasierte“ Leitlinien bezeichnet, wobei die AWMF selber darauf hinweist, dass der Begriff „evidenzbasierte Leitlinie“ in der deutschen Sprache nicht eindeutig verwendet wird. Vielmehr ist die EBM ein Hilfsmittel für die Leitlinienerstellung. Daher plädiert die AWMF für den im § 70 SGB V formulierten Begriff „Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse“ [AWMF00].
Dennoch besteht allgemeiner Konsens darüber, dass „evidenzbasierte Leitlinien“ die beste verfügbare Evidenz beinhalten, diese in Form von Leveln angeben und daraus Handlungsempfehlungen ableiten, wobei für jede Empfehlung dokumentiert sein soll, in welchem Umfang sie sich auf Ergebnisse aus klinischen Studien stützt [KIRC00].
An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass die „beste verfügbare“ Evidenz nicht zwingenderweise eine Evidenz vom Level 1 sein muss, sondern durchaus auch einen niedrigeren Level haben kann, falls keine geeigneten Meta-Analysen, systematischen Übersichten oder randomisierten klinischen Studien zur Beurteilung einer konkreten Fragestellung zur Verfügung stehen. Für die Überprüfung der besten verfügbaren Evidenz geben Straus et al die in Abbildung 6 dargestellte „4S“-Methode an, die als Basis die klinischen Studien, darauf aufbauend Synthesen aus diesen Veröffentlichungen, wie z.B. COCHRANE Reviews oder systematische Reviews, Synopsen, die Studien und Synthesen zusammenfassen, und als oberste Stufe spezielle Systeme, wie z.B. entscheidungsunterstützende Computersysteme, enthält:

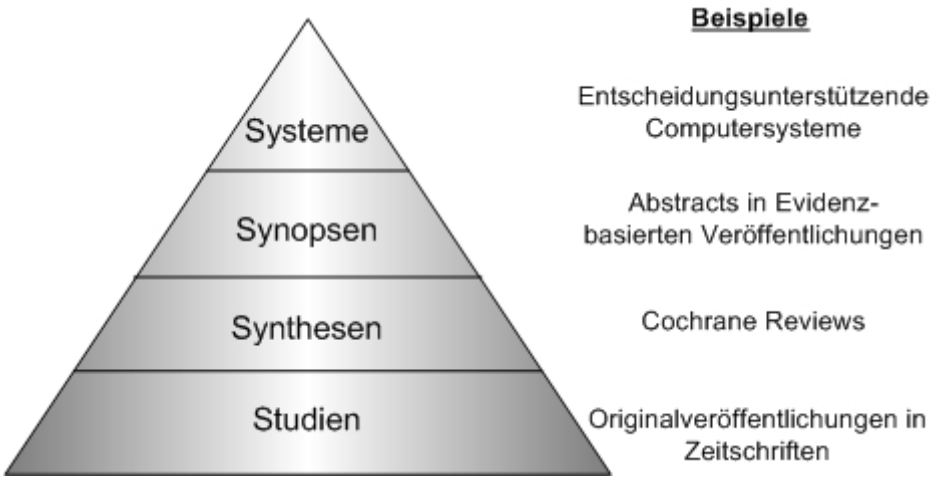


Abbildung 7: Die "4S"-Methode zur Ermittlung der besten verfügbaren Evidenz (modifiziert nach Straus et al)

Die Suche nach der besten verfügbaren Evidenz sollte immer von der höchsten verfügbaren Quelle erfolgen [STRA05].
Gemäß den Charakteristika der Leitlinienentwicklung, der wissenschaftlichen sowie der politischen Legitimation und dem Aufwand für die Leitlinienerstellung unterscheidet Helou folgende vier Arten der Leitlinien-Typen [HELO02]:

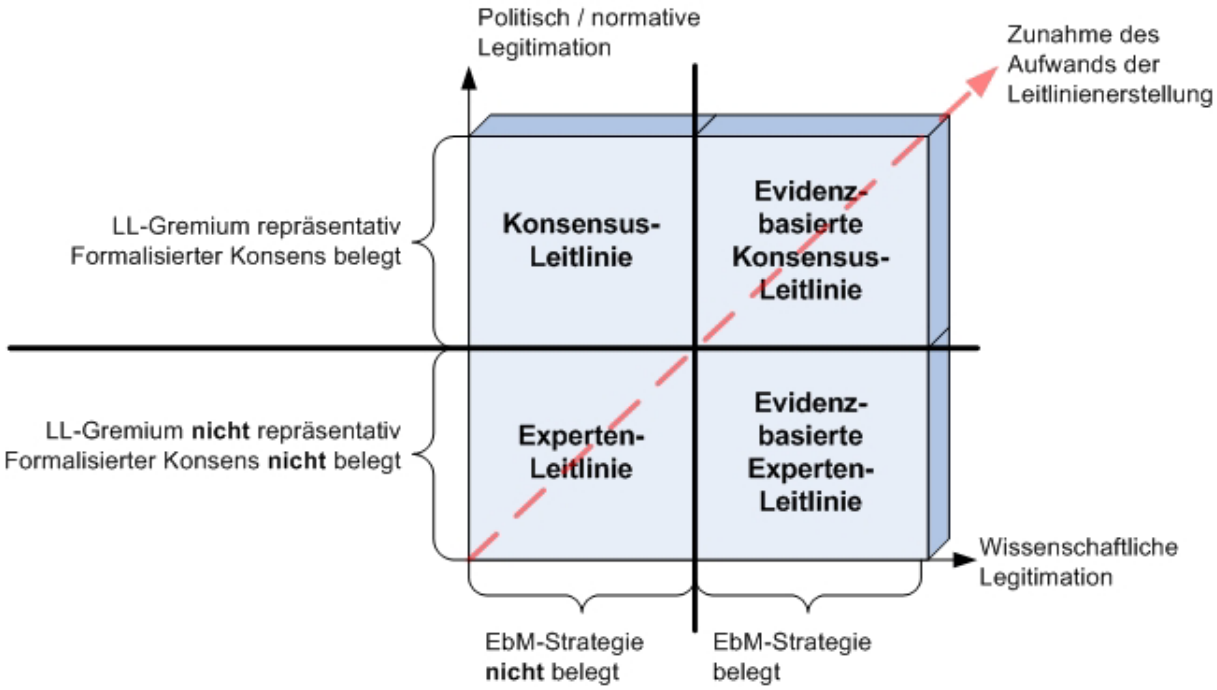


Abbildung 8: Klassifikation unterschiedlicher Leitlinien-Typen (modifiziert nach Helou)

Die Vorgehensweise der AWMF bei der Priorisierung, Erstellung, Evaluation und Qualitätsverbesserung von Leitlinien skizzieren AWMF und das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) in der folgenden Abbildung:

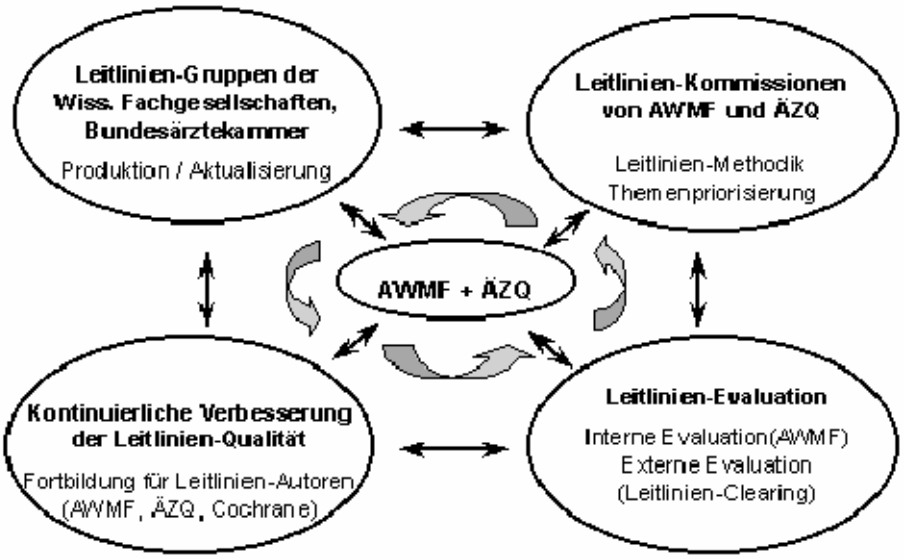


Abbildung 9: Priorisierung, Erstellung, Evaluation und Qualitätsverbesserung von AWMF und ÄZQ, www.aezq.de (letzter Zugriff 30.09.2007)

Die AWMF und die ÄZQ sind verantwortlich für die Leitlinienerstellung und überwachen und koordinieren daher den gesamten Prozess der Leitlinienentwicklung. Im ersten Schritt stehen sie in Kontakt mit der gemeinsamen Leitlinien-Kommission, die die Leitlinien-Methodik entwickelt und gleichzeitig die Themen priorisiert. Die Leitlinien-Kommission gibt ihre Themenvorschläge an die Leitlinien-Gruppen der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften sowie an die BÄK weiter, die für die Produktion und Aktualisierung von Leitlinien verantwortlich ist. Nach der Erstellung der Leitlinie erfolgt eine kontinuierliche Verbesserung der Leitlinien-Qualität, z.B. durch Fortbildung der Leitlinien-Autoren durch AWMF, ÄZQ und COCHRANE, sowie eine interne – durch die AWMF – und eine externe Evaluation der bestehenden Leitlinien durch ein Leitlinien-Clearingverfahren. Vergleicht man diese Vorgehensweise mit der vom Europarat empfohlenen, so zeigt sich auch hier, dass die Leitlinienentwicklung als kontinuierlicher Prozess interpretiert wird, der nicht nach der einmaligen Erstellung abgeschlossen ist, sondern durch fortdauernd überwachende, evaluierende und qualitätssichernde Maßnahmen weiterentwickelt wird. Zusätzlich zu dieser Vorgehensweise benennt die AWMF folgende „Lebensabschnitte“ einer Leitlinie [AWMF01]:

Abbildung 10: „Lebensabschnitte“ einer AWMF-Leitlinie

In diesem zeitlich orientierten Ablaufschema finden sich die Elemente der vom Europarat empfohlenen Vorgehensweise wieder, die gleichzeitig auch die methodische Qualität der Leitlinie sicherstellen.

Wie wichtig die Sicherstellung der inhaltlichen und methodischen Qualität gemäß den aufgeführten Kriterien ist, zeigt sich an dem Zitat von Buchborn, der zu Beginn des Leitlinien-Booms die Situation in Deutschland wie folgt charakterisierte:

> *„So gleichen die in den letzten Jahren kurzfristig und manchmal hektisch zustande gekommenen, mehreren hundert Leitlinien der Fachgesellschaften und ihrer ad hoc gebildeten Expertengruppen mehr dem redaktionell verdichteten Inhalt von Lehrbüchern und Erfahrungssätzen eines tradierten Konsenses als wirklichen Standardisierungen mit gesicherter Wissensbasis.“[BUCH97]*

Die Einführung des Deutschen Clearingverfahrens für Leitlinien, das im Jahr 1998 als gemeinsames Projekt von BÄK und KBV beschlossen und am 1.5.1999 in Kooperation mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenkassen vertraglich institutionalisiert wurde, war neben den formalen Dokumenten zur Qualitätssicherung von Leitlinien der erste Schritt zu einer qualitätsgesicherten Leitlinienentwicklung [WWW04]. Das Programm selbst wurde vom Europarat in seinen Empfehlungen gewürdigt.

Mit der Novellierung des SGB V im Jahr 2004 wurde das Clearingverfahren mit folgender Begründung zum Gesetzestext dem IQWiG übertragen:

> *„Qualitativ hochwertige Leitlinien stellen eine wichtige Orientierung für die Entscheidungen der in der Versorgung tätigen Ärztin und des Arztes aber auch des Gemeinsamen Bundesausschusses dar. Um die Leistungserbringung in wichtigen Bereichen der Versorgung zu verbessern, erhält das Institut daher nach Nummer 3 die Aufgabe, Leitlinien im Hinblick auf die den Empfehlungen zugrunde liegenden Belege (Evidenz) zu bewerten. Der Gemeinsame Bundesausschuss wird mittelfristig dabei auch zu prüfen haben, ob die in diesem Zusammenhang stehenden Aufgaben des Leitlinien-Clearingverfahrens beim „Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin“ (früher „Ärztliche Zentralstelle für Qualität in der Medizin“) in das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen integriert werden können.“ [ÄZQ04]*

Diese gesetzliche Veränderung führte dazu, dass die beteiligten Organisationen ihre Mitgliedschaft im Leitlinien-Clearingverfahren kündigten und die Aufgaben des Verfahrens an das IQWiG übertragen wurden, das seit 2004 mit der Sicherstellung und Bewertung der Leitlinienqualität betraut ist.

1.3.4 Leitlinien-Tailoring

Nach der Erstellung der Leitlinie muss diese vor der Implementierung in der konkreten Einrichtung an die Gegebenheiten angepasst werden, damit sie für die Versorgung des individuellen Patienten genutzt werden kann. Diesen Schritt bezeichnet man als „Leitlinien-Tailoring“.

Ein Leitlinien-Tailoring ist besonders bei überregionalen (nationalen oder internationalen) Leitlinien erforderlich, da diese häufig in einem anderen gesetzlichen Rahmen oder in anderen Gesundheitssystemen erstellt wurden und ihre Empfehlungen, z.B. für Interventionen oder medikamentöse Therapien, auf unterschiedlichen Indikationen, Zulassungs- oder Vergütungsbedingungen beruhen. Die Leitlinien müssen hierfür hinsichtlich ihrer Übertragbarkeit auf die regionale Ebene begutachtet und angepasst werden [KIRC00].

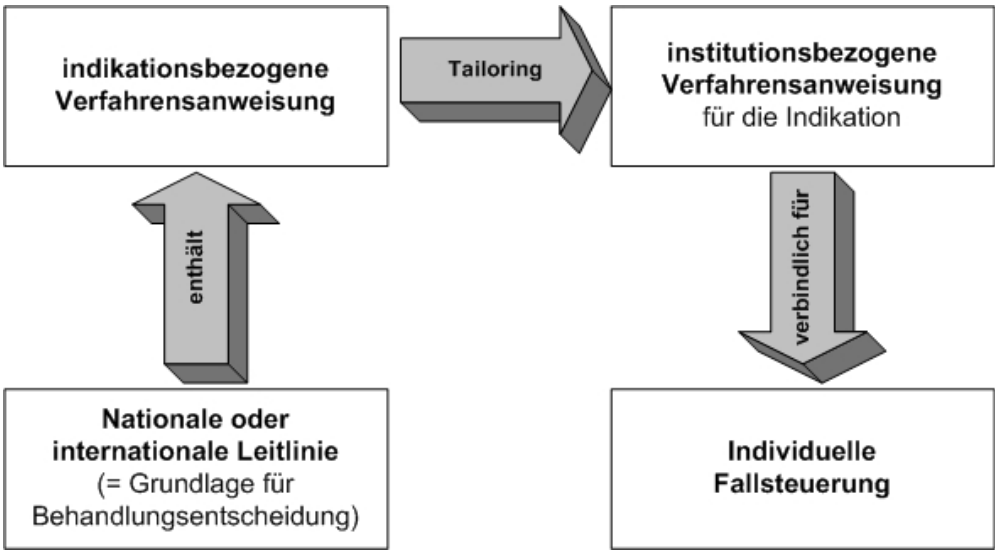


Abbildung 11: Leitlinien-Tailoring (modifiziert nach Siebolds [SIEB00])

Die in den nationalen bzw. internationalen Leitlinien enthaltenen indikationsbezogenen Verfahrensanweisungen müssen durch das Leitlinien-Tailoring in institutionsbezogene Verfahrensanweisungen für die entsprechende Indikation überführt werden, damit diese dann für die individuelle Fallsteuerung genutzt werden und somit als verbindlich für die Institution, die das Tailoring durchführt, angesehen werden können.

Das Verfahren des Leitlinien-Tailorings beinhaltet folgende Schritte [WWW05]:

1. ***Themenauswahl*** *(durch Identifizierung prioritärer Versorgungsprobleme der Organisation – z.B. Praxisnetz).*
2. ***Recherche / Qualitätsbewertung und Vorauswahl überregionaler Leitlinien*** *(mit Unterstützung von Methodikern des Qualitätsmanagements und der Evidenz-basierten Medizin).*
3. ***Inhaltliche Analyse der Leitlinien und Auswahl / Adaptation der relevanten Empfehlungen*** *(durch Repräsentanten der Organisation – „Leitliniengruppe", gegebenenfalls ergänzt durch Evidenz aus weiteren Quellen (z.B. Originalliteratur)).*
4. ***Dokumentation der Empfehlungen als interne Handlungsempfehlung / Verfahrensanweisung der Institution*** *[KIRC00, BERG04].*

Als weiteres Hilfsmittel für die Verwendung von nationalen bzw. internationalen Leitlinien für die Erstellung lokaler Handlungsanweisungen haben die AWMF und die ÄZQ 2001 einen Fragenkatalog veröffentlicht, der die überregionalen Leitlinien bezüglich ihrer Validität, ihres

Nutzens, ihrer Realisierbarkeit und der notwendigen Voraussetzungen für die Implementierung der Leitlinie überprüft [AWMF01].

1.3.5 Implementierung von Leitlinien

Unter der Implementierung von Leitlinien versteht man den Transfer von Handlungsempfehlungen von Ärzten und Personen in anderen Gesundheitsberufen in individuelles Handeln bzw. Verhalten [WWW05]. Hierfür müssen Strukturen und Abläufe festgelegt werden, die die vorhandenen Rahmenbedingungen berücksichtigen, so dass die Leitlinien im ärztlichen Alltag angewendet werden können [SELB05]. Dieser Prozess ist integrierter Bestandteil der Leitlinienentwicklung, damit bei der Erstellung qualitativ hochwertiger Leitlinien mögliche Umsetzungsbarrieren, entstehende Kosten und Indikatoren zum Überprüfen des leitlinienkonformen Handelns berücksichtigt werden [SELB05].

Trotz einer expliziten Methodik zur Erstellung von Leitlinien, einer Reihe von qualitätssichernden Maßnahmen sowie der Beauftragung des IQWiG mit der Leitlinienüberwachung und Bewertung zeigt sich in jüngster Zeit, dass die Empfehlungen der Leitlinien nicht adäquat in die Praxis umgesetzt werden.

Ollenschläger et al begründen dies folgendermaßen:

> *„Die bisher erarbeiteten Konzepte zur Qualitätsförderung von Leitlinien verbessern vor allem die methodische Qualität der Leitlinienentwicklung, die einen großen Einfluss auf die Leitlinienakzeptanz hat. Ein Einfluss auf das ärztliche Handeln kann aber nur erreicht werden, wenn zusätzliche Konzepte und Strategien zur Disseminierung und Implementierung entwickelt werden. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung für die flächendeckende und erfolgreiche Umsetzung medizinischer Handlungsleitlinien.“ [OLLE01, OLLE05]*

Ähnlich wird die Situation von Merten eingeschätzt, die erläutert, dass Ärzte Leitlinien – obwohl diese eigentlich als Hilfe für ihre Entscheidungsprozesse gedacht sind – als zusätzlichen Aufwand empfinden, und dieser Mehraufwand ein Grund sei, warum Ärzte Leitlinien nur unzureichend umsetzen [MERT06]. Grol und Grimshaw sprechen bei der Lücke zwischen Evidenz und Praxis sogar von einem der stärksten konsistenten Ergebnisse in der Forschung zum Gesundheitswesen [GROL03]. Grimshaw et al merken ferner an, dass es bisher keine Evidenz gibt, mit welcher die Effizienz von Leitliniendisseminierungs- und -implementierungsstrategien unter verschiedenen Umständen belegt werden könnte [GRIM05].

Bereits 1989 wurde eine Studie mit dem Titel „Do practice guidelines guide practice?“ veröffentlicht, die das leitlinienkonforme Verhalten von kanadischen Ärzten bezüglich einer nationalen Konsensus-Leitlinie zum Kaiserschnitt untersuchte. Obwohl durch eine breite Publikation ein Bekanntheitsgrad der Leitlinie von 94 % innerhalb des ersten Jahres nach Veröffentlichung erreicht werden konnte, mehr als 80 % der befragten Ärzte den Inhalten der Leitlinie zustimmten und von sich behaupteten, die Kaiserschnittrate gesenkt zu haben, konnte in der Studie ein Anstieg der Kaiserschnittraten von 15 % auf 49 % nachgewiesen werden. Als Ur-

sachen hierfür wurden Angst vor rechtlichen Konsequenzen, mangelnde eigene Fertigkeiten, äußere Anreize für einen Wunschkaiserschnitt sowie die Wünsche der Mütter angegeben, die die Schmerzen einer normalen Entbindung vermeiden wollten [LOMA89]. Die Verallgemeinerung dieser Kriterien findet sich auch bei Thorsen und Mäkelä, welche die Faktoren Wissen, Qualifikation und innere Einstellung des behandelnden Arztes als Barrieren bzw. vereinfachende Faktoren für die Leitlinienanwendung nennen [THOR99].

Der Nutzen einer Leitlinie kann nach Selbmann und Encke erst dann zum Tragen kommen, wenn die Leitlinie in den ärztlichen Alltag implementiert wurde, da die Implementierung „*ganz wesentlich über den Nutzen einer Leitlinie entscheidet. [...] Daher kann es sein, dass eine sehr gut implementierte, aber in der Qualität mäßige Leitlinie zu einem höheren Nutzen für Patient, Arzt oder System führt als eine qualitativ exzellente, die nur mit mäßigem Erfolg implementiert wurde" [SELB07].*

Denn während die Erstellung und Bewertung der Leitlinie zu den Aufgaben der Leitlinienentwickler gehört, liegt die Verwendung der Leitlinie in den Händen des behandelnden Arztes und seines Patienten [SELB07]. Gemäß den Empfehlungen des Europarates kommt es einer Verschwendung von Ressourcen gleich, eine Leitlinie zu entwickeln, ohne die notwendigen Mittel für den Implementierungsprozess, durch den die Leitlinie erst zur Anwendung kommt, bereitzustellen [EURR01]. Auch Prozsolt nennt triftige Gründe, warum sich Ärzte, Patienten und die Solidargemeinschaft von Leitlinienempfehlungen abwenden:

- Ärzte, da Leitlinien praxisfern und veraltet sein können,
- Patienten, da ihre persönlichen Präferenzen nicht berücksichtigt werden und
- die Solidargemeinschaft, wenn Leitlinien ohne Effekt auf die Gesundheitsversorgung bleiben oder mehr Ressourcen gebunden als freigesetzt werden [PROS99].

Zusammenfassend stellt auch Garbe fest, dass folgende Gründe für die fehlende Implementierung von Leitlinien verantwortlich sind:

- unzureichende Praxisbezogenheit,
- zu starke Fixierung auf einzelne Krankheitsentitäten,
- zu geringe Berücksichtigung individueller Besonderheiten [GARB06].

Neben diesen möglichen Barrieren für eine Leitlinienimplementierung, die vielfältig und unterschiedlich begründet sind, führen Ollenschläger et al als Ursachen für einen mangelnde Akzeptanz zusätzlich folgende Aspekte an: unterschiedliche Definitionen der Begriffe „Qualität" und „Leitlinie", Angst vor Reglementierung, unklare juristische Implikationen und unzureichende Evidenzlage unter Alltagsbedingungen [OLLE01]. Ähnlich wird dies auch von Delamothe aufgezeigt, der in den Anreizen und Sanktionen ein großes Feld von Unsicherheit sieht, das erarbeitet werden muss, wenn klinische Leitlinien in den allgemeinen Gebrauch kommen sollen [DELA93].

Eine generellere Einteilung möglicher Barrieren bei der Leitlinienimplementierung haben Oxman und Flottorp im Jahr 2001 aufgestellt, die sich an verschiedenen Kontexten orientiert und Barrieren in die folgenden drei Kategorien aufteilt:

1. **organisatorischer Kontext** (fehlender finanzieller Anreiz, organisatorische Vorgaben, Verbindlichkeit, Erwartungen der Patienten),
2. **sozialer Kontext** (Standards in der Routine, Meinungsführer, Stand der Ausbildung, externe Befürwortung der Leitlinieninhalte),
3. **professioneller Kontext** (klinische Unsicherheit, Kompetenzgefühl, Handlungszwang, Informationsflut) [OXMA01].

In diese Kategorien lassen sich auch die behindernden Faktoren bei der Leitlinienimplementierung einordnen, die von Halm bei der Untersuchung der Implementierung einer Leitlinie zur Behandlung der Pneumonie [HALM00], bei Hasenbein in der generellen Einstellung gegenüber Leitlinien in neurologischen Kliniken [HASE05] und bei Kunz bei der Untersuchung der Barrieren der Leitlinienimplementierung bei Berliner Hausärzten [KUNZ05] festgestellt wurden.

Im nachfolgenden Schaubild fasst Kirchner die Faktoren zusammen, die die Implementierung von Leitlinien beeinflussen:

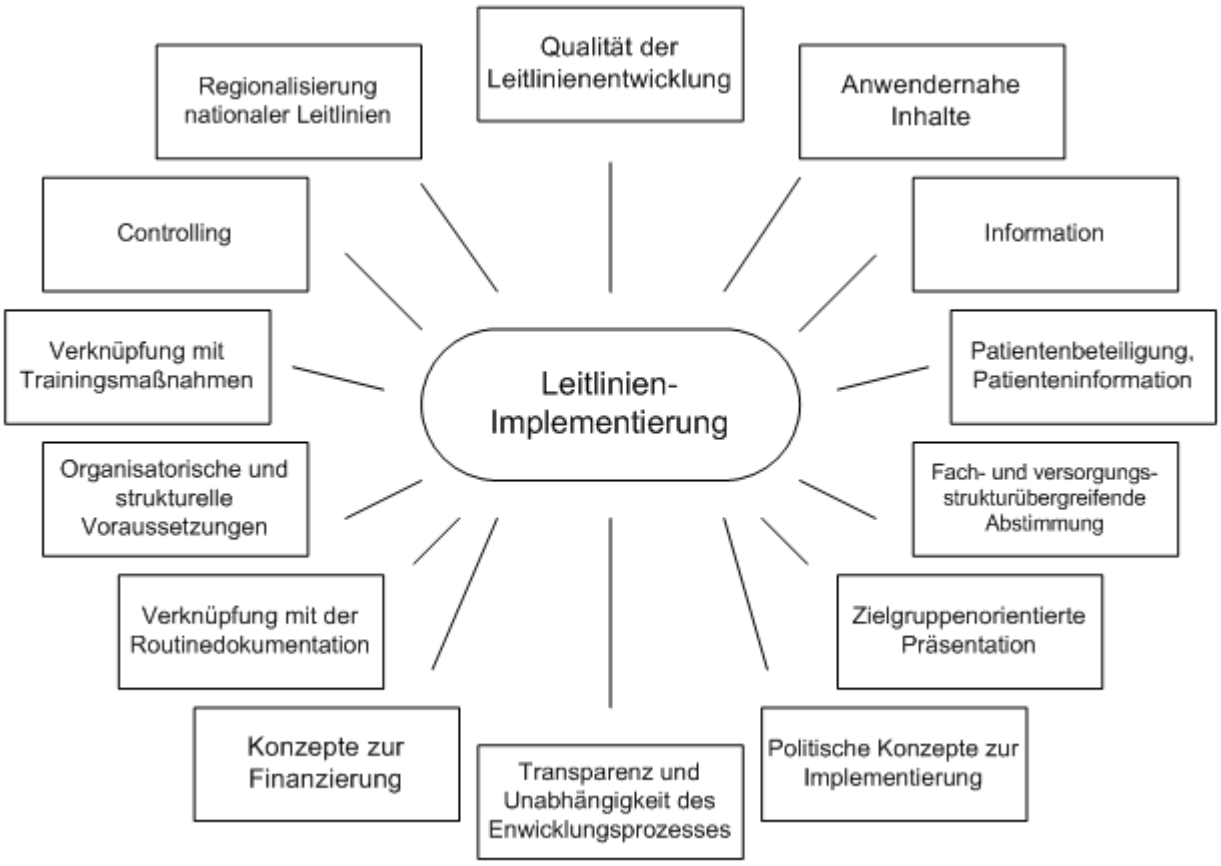


Abbildung 12: Faktoren für die Implementierung von Leitlinien nach Kirchner (Quelle: www.leitlinien.de/implementierung/index/view)

Die von Kirchner genannten Faktoren lassen sich in zwei übergeordnete Kategorien zusammenfassen:

1. **Faktoren, die bei der Leitlinien-Entwicklung berücksichtigt werden müssen** (Qualität bei der Leitlinien-Entwicklung, anwendernahe Inhalte, Patientenbeteiligung /

-information, fach- und versorgungsstrukturübergreifende Abstimmung, zielgruppenorientierte Präsentation, Transparenz und Unabhängigkeit des Entwicklungsprozesses)

2. **Faktoren, die mit der Organisation der Implementierung im Zusammenhang stehen** (politische Konzepte zur Implementierung, Konzepte zur Finanzierung, Verknüpfung mit der Routinedokumentation, organisatorische und strukturelle Voraussetzungen, Regionalisierung nationaler Leitlinien, Verknüpfung mit Trainingsmaßnahmen, Controlling).

Damit es zu einer Implementierung der Leitlinien in den ärztlichen Alltag kommen kann, müssen also zum einen die entsprechenden Rahmenbedingungen geschaffen werden, damit der Arzt überhaupt die Möglichkeit bekommt, diese anzuwenden, und zum anderen muss auch eine Verhaltensänderung auf Seiten der Ärzte und anderer im Gesundheitswesen beschäftigter Personen – den so genannten Anwendern von Leitlinien – erfolgen. Für diese Zielgruppe beschreiben Cabana et al drei aufeinander folgende Phasen der Verhaltensänderung, ohne die es nicht zu einer Implementierung der Leitlinie in die ärztliche Praxis kommen kann:

1. **Wissen**
   - vertraut werden mit den Inhalten der Leitlinie und sich bewusst werden über das Vorhandensein und die Empfehlungen der Leitlinie
2. **Innere Einstellung**
   - Zustimmung zu Leitlinien allgemein und zu der spezifischen Leitlinie
   - Erwartung, dass leitlinienkonformes Verhalten zu besseren Behandlungsergebnissen führt
   - Selbstvertrauen, dass Leitlinienempfehlungen umgesetzt werden können
   - eigene Motivation
3. **Verhalten des Arztes**, das durch folgende Faktoren beeinflusst wird:
   - externe Barrieren und patientenbezogene Faktoren wie Wünsche und Vorstellungen des Patienten
   - Leitlinien-bezogene Faktoren
   - umfeldbedingte Faktoren wie Fehlen von Zeit und Ressourcen, organisatorische Vorgaben etc. [CABA99].

Erst wenn diese drei Phasen der Verhaltensänderung durchlaufen wurden, kann eine Implementierung von Leitlinien in den ärztlichen Alltag erfolgen (vgl. [EHCB99], [SOLB02]).

Im Leeds Castle Meeting 2001 hat eine Arbeitsgruppe um Peter Gross die Effektivität von verschiedenen Strategien zur Implementierung von Leitlinien mit folgendem Ergebnis untersucht: Als generell ineffektiv hat sich die passive Verbreitung der Leitlinien über Journale, Broschüren und andere Medien sowie durch Veranstaltungen mit Frontvorträgen erwiesen. Gelegentlich effektiv sind Audits der Verwendung und Rückmeldung mit Vergleichen, lokale Konsensgruppen zur Übernahme bzw. Anpassung der Leitlinie, die Einbindung lokaler Meinungsbildner und die Patientenbeteiligung. Als generell effektiv gelten Erinnerungshilfen z.B. durch Informationstechnologien, interaktive Fortbildung und Betreuung, persönliche Betreuung durch Besuche vor Ort sowie kombinierte Strategien aus den bisher genannten Möglich-

keiten [GROS01]. Diese Klassifizierung konnte 2003 durch eine systematische Übersichtsarbeit von Grol und Grimshaw mit 235 Einschätzungen zur Disseminierung und zu Implementierungsstrategien von Leitlinien bestätigt werden [GROL03].
Zusammenfassend kann also festgestellt werden, dass für den erfolgreichen Transfer einer Leitlinie in die ärztliche Praxis verschiedene Maßnahmen notwendig sind, die edukative, finanzielle, organisatorische und / oder regulatorische Strategien beinhalten [THOR99].

1.3.6 Leitlinien und Patientenautonomie

Eine häufig genannte Kritik an der EBM bzw. bei der Anwendung von Leitlinien ist der Vorwurf der „Kochbuchmedizin“, bei der die Wünsche und Bedürfnisse des Patienten nicht berücksichtigt werden. In diesem Zusammenhang wird auch der Begriff der Patientenautonomie genannt, der die Befähigung eines Patienten beschreibt, selber Entscheidungen zu seiner Gesundheit zu treffen.
Der folgende Abschnitt beschäftigt sich daher mit den verschiedenen Modellen der Arzt-Patienten-Kommunikation, ihren Möglichkeiten zum autonomen Verhalten des Patienten und zeigt abschließend auf, wie sich die EBM bzw. die Anwendung von Leitlinien in die Modelle des Shared Decision-Makings bzw. des Informed Consents integrieren lassen.

1.3.6.1 Die vier Modelle des Arzt-Patienten-Verhältnisses

Eine grundsätzliche Charakterisierung der Arzt-Patienten-Beziehung haben Ezekiel und Linda Emanuel 1992 im Journal of the American Medical Association veröffentlicht, in dem sie prinzipiell vier verschiedene Modelle der Arzt-Patienten-Beziehung aufzeigen:

1. Paternalistisches Modell,
2. Informatives Modell,
3. Interpretatives Modell,
4. Beratendes Modell [EMAN92].

Im Folgenden sollen diese vier Modelle, so wie sie im Originalartikel vorgestellt werden, etwas näher beleuchtet werden:

1. Paternalistisches Modell

Das paternalistische Modell betrachtet den Arzt als einen Vormund für den Patienten, der alle nötigen Interventionen aufgrund von objektiven Kriterien bestimmt. Der Patient bleibt passiv und erhält diejenigen Interventionen, die seine Gesundheit und sein Wohlbefinden am meisten begünstigen, wodurch die Autonomie des Patienten auf das Einverständnis der vom Arzt bevorzugten Maßnahmen beschränkt ist. Dieses Verständnis der Rollen von Arzt und Patient führt dazu, dass Arzt und Patient eine vollkommen differente Einschätzung des Nutzens der gewählten Intervention haben können.

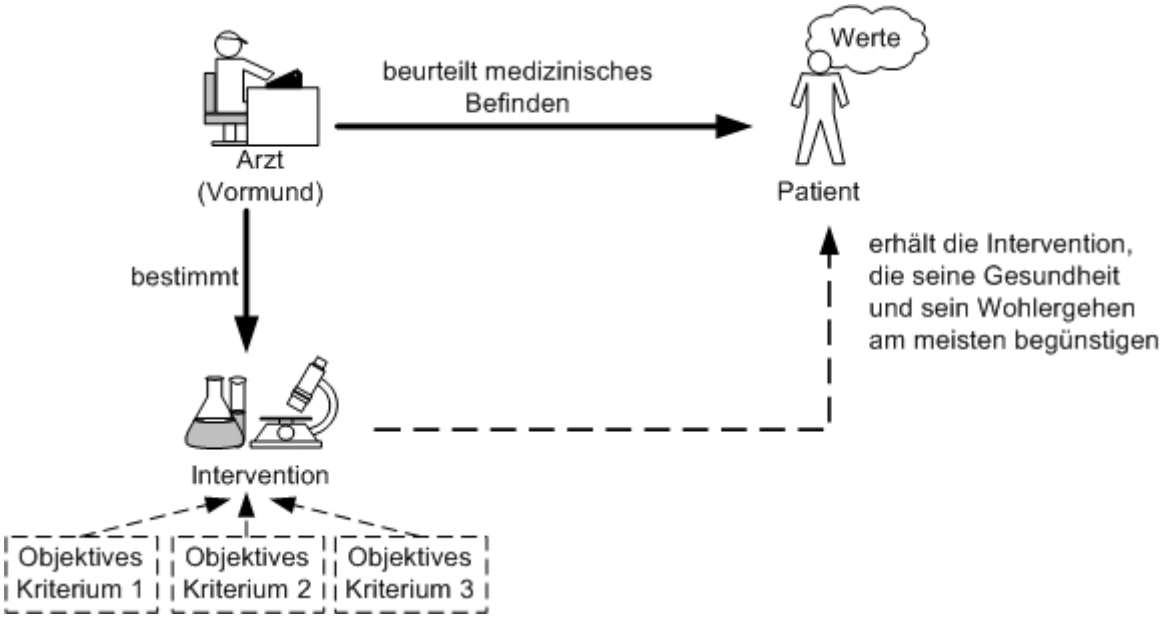


Abbildung 13: Das paternalistische Modell

2. Informatives Modell

Beim informativen Modell kommt dem Arzt die Rolle des Lieferanten für technisches Wissen zu. Er informiert den Patienten über Nutzen und Risiken der möglichen Interventionen. Danach bestimmt der Patient selber, welche Intervention er bevorzugt, wodurch seine Autonomie auf die absolute Kontrolle über die Entscheidungsfindung ausgedehnt wird. Der Arzt wiederum führt die vom Patienten gewünschte Intervention durch.

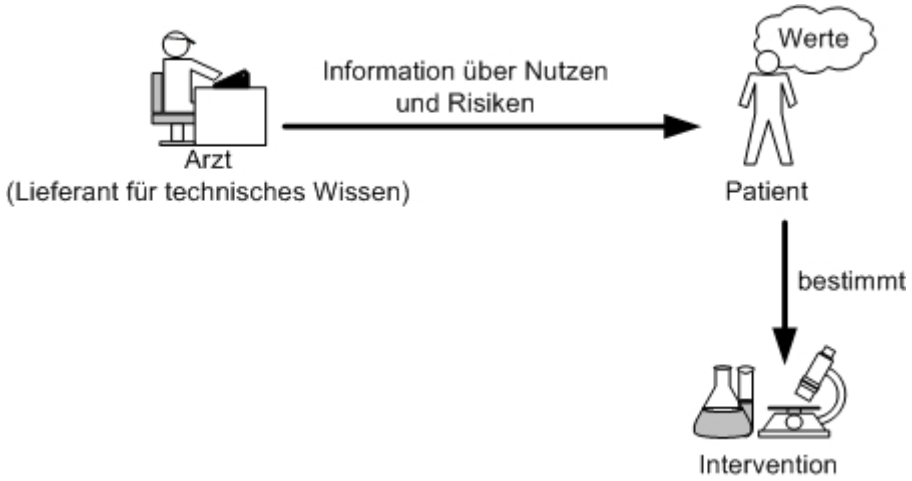


Abbildung 14: Das informative Modell

Trotz des hohen Grades der Autonomie des Patienten, geht dieses Modell mit einigen Nachteilen einher: Der Arzt tut das, was der Patient von ihm wünscht, auch wenn es aus dem Blickwinkel des Arztes nicht die geeignete Auswahl ist. Der ideale Arzt in diesem Modell wäre ein Mediziner mit hohem Faktenwissen, der gleichzeitig technisch sehr spezialisiert ist. Dies würde zu einer Impersonalisierung führen und die Kommunikationsbasis zwischen Arzt und Patienten erheblich beeinflussen.

3. Interpretatives Modell

Im interpretativen Modell besitzt der Arzt die Rolle des Ratgebers, der zusammen mit dem Patienten seine Wertvorstellungen abklärt und ihm Informationen zu den Interventionen gibt, die mit den geäußerten Wünschen vereinbar sind. Der Patient wählt dann unter Berücksichtigung seiner individuellen Werte eine geeignete Intervention aus, so dass die Patientenautonomie ganz auf das Verständnis der eigenen Person und Werte ausgerichtet ist.

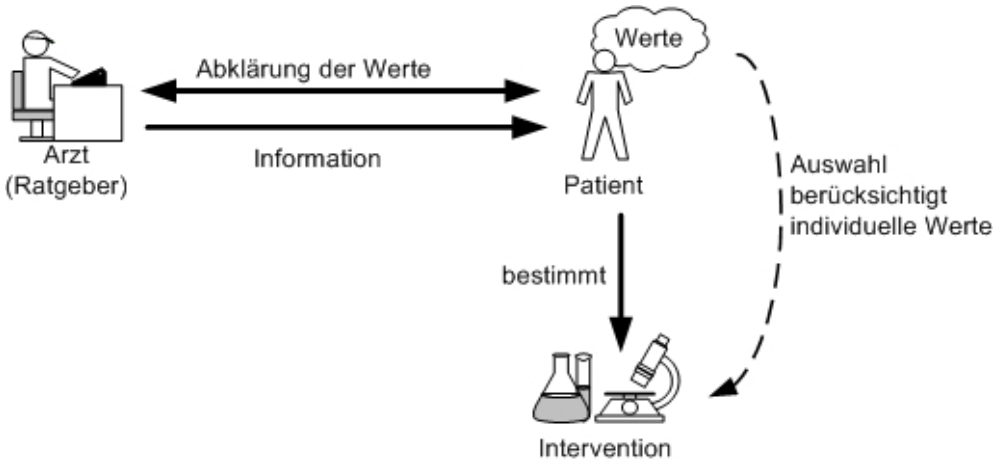


Abbildung 15: Das interpretative Modell

Das interpretative Modell weist zwei Nachteile auf: Zum einen kann der Arzt bei der Abklärung der Werte seine Werte als die des Patienten interpretieren, wodurch der Patient verunsichert wird und das Aufzwingen der nun definierten Wertvorstellung akzeptiert. Zum anderen kann die Auffassung der Autonomie als Verständnis der eigenen Person ausschließen, dass eine Beurteilung der individuellen Werte durch den Patienten selbst erfolgen kann.

4. Beratendes Modell

Abbildung 16: Das beratende Modell

Im letztgenannten Modell – dem beratenden Modell – werden Arzt und Patient als gleichwertige Partner betrachtet, wobei der Arzt seine Fachkenntnis dem Patienten wie ein Lehrer oder guter Freund zur Verfügung stellt. In der Diskussion über die realisierbaren Gesundheitswerte kann der Patient eine Priorisierung seiner Wertvorstellungen vornehmen, diese Werte werden innerhalb der verfügbaren Optionen betrachtet und gegeneinander abgewogen. Das Konzept der Patientenautonomie kann als moralische Selbstentwicklung bezeichnet werden, da nicht nur Werte berücksichtigt, sondern auch im Dialog einander gegenübergestellt und gewichtet werden.
Hierdurch kann es passieren, dass der Arzt die Wertvorstellungen des Patienten beurteilt und die Behandlung dadurch von der Betrachtung des Arztes abhängig wird, was zu einem paternalistischen Modell der Arzt-Patienten-Beziehung führen kann.
Die von Ezekiel und Linda Emanuel vorgestellten Modelle der Arzt-Patienten-Kommunikation zeigen mit dem paternalistischen (Entscheidung liegt alleine beim Arzt) und dem informativen Modell (Entscheidung liegt alleine beim Patienten) die beiden Extreme der Kommunikation, während das interpretative und das beratende Modell sowohl dem Arzt als auch dem Patienten einen festen Platz in der Auswahl der Intervention einräumen. Diese vier Modelle können als grundsätzliche Charakterisierungen der Kommunikation betrachtet werden, die aber in der alltäglichen Praxis in Reinform nicht vorkommen, sondern fließend ineinander übergehen [KLEM03].

1.3.6.2 Shared Decision-Making

Das Shared Decision-Making (SDM), das im deutschen Sprachgebrauch als partizipative Entscheidungsfindung bezeichnet wird, charakterisiert einen gleichberechtigten Interaktionsprozess, bei dem alle Beteiligten aufgrund von geteilter Information zu einer Übereinkunft kommen, die sie gemeinsam verantworten können. Übertragen auf die Arzt-Patienten-Kommunikation stellt das SDM die Gleichberechtigung von Arzt und Patient bei gleichzeitiger aktiver Beteiligung beider Partner am Prozess der Entscheidungsfindung dar [KLEM05].
Bezogen auf die grundsätzlichen Modelle von Ezekiel und Linda Emanuel nimmt das SDM somit eine Mittelstellung zwischen dem paternalistischen und dem informativen Modell ein, da sowohl der behandelnde Arzt als auch der zu behandelnde Patient nach dem Austausch von Informationen zu einer Behandlungsentscheidung gelangen [KLEM03]. Ezekiel und Linda Emanuel bezeichnen das SDM als einen kollaborativen Prozess und sehen in ihm die Möglichkeit einer idealen Kommunikation, die auf gegenseitiger Partizipation und Respekt vor dem anderen beruht [EMAN92]. Durch dieses Modell kann vor allem eine generelle Gefahr im Gespräch mit dem Patienten vermindert werden: die optimistische Darstellung des Benefits bei gleichzeitiger Verharmlosung der Risiken und Nebenwirkungen.
Die Kernelemente des SDMs werden erstmals von Charles et al 1997 beschrieben:

- Mindestens zwei Personen sind an dem Prozess beteiligt – der Arzt und der Patient.
- Beide Parteien teilen sich gegenseitig die benötigten Informationen mit.

- Beide Parteien beteiligen sich aktiv an der Entscheidungsfindung über die bevorzugte Behandlung.
- Ein beiderseitiges Einverständnis zur durchzuführenden Behandlung wird durch den Kommunikationsprozess erreicht [CHAR97].

Diese Elemente finden sich zudem auf der deutschsprachigen Webseite des vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung (BMGS) propagierten Förderschwerpunkts „Der Patient als Partner im Medizinischen Entscheidungsprozess“. Seine Einrichtung zeigt, dass auch in Deutschland aktiv an einer Verbesserung der Arzt-Patienten-Kommunikation hin zur Gleichberechtigung beider Partner gearbeitet wird [WWW06].

Hier sind auch die Prozessschritte der partizipativen Entscheidungsfindung aufgelistet, die von der zum Förderschwerpunkt gehörenden Methoden-AG erarbeitet wurden:

1. Mitteilung, dass eine Entscheidung ansteht
2. Equality: Angebot der partizipativen Entscheidungsfindung / Rollen klären und Gleichberechtigung der Partner formulieren
3. Equipoise: Aussage über Vorliegen verschiedener Wahlmöglichkeiten
4. Information über Optionen (mindestens EBM-Alternativen, Vor- und Nachteile), eventuell mit Entscheidungshilfen
5. Rückmeldung über Verständnis der Optionen und Erfragen weiterer Optionen aus der Sicht des Patienten
6. Ermittlung von Präferenzen (First Choice) durch Arzt und Patient
7. Aushandeln
8. Gemeinsame partizipative Entscheidung
9. Vertrag / Selbstverpflichtung (Plan zur Umsetzung der Entscheidung)

Anhand dieses Prozesses zeigt sich noch einmal deutlich, dass Arzt und Patient in jedem einzelnen Prozessschritt zur gemeinsamen und gleichberechtigten Entscheidungsfindung aufgerufen sind, was vor dem Hintergrund der lange vertretenen paternalistischen Kommunikationsmodelle vor allem vom Patienten eine wesentlich stärkere Beteiligung verlangt.

Der Wunsch nach einer Partizipation des Patienten an einer Entscheidung ist mittlerweile durch mehrere Studien von Rosen, McKinstry, Leydon und Ernst belegt. So untersuchten Rosen et al die Einstellung von Patienten zur Wahl und Partizipation bei der medizinischen Grundversorgung und konnten einen generellen Wunsch nach Partizipation belegen [ROSE01]. McKinstry konnte mit seiner Studie einen Kausalzusammenhang zwischen dem Wunsch nach Partizipation und der Schwere der Erkrankung nachweisen: Der Wunsch nach Partizipation in der konkreten Erkrankungssituation ist umso höher, je gravierender die Einschnitte der Krankheit für das Leben des Patienten sind, d.h., dass hier die Bedrohlichkeit der Erkrankung als Maß für den Wunsch nach Partizipation angesehen werden kann [MKIN00]. Eine abweichende Beobachtung machten Leydon et al, die Krebspatienten untersuchten und feststellten, dass bei diesen Patienten zwar prinzipiell auch der Wunsch nach Information und Partizipation besteht, dass diese aber nicht in jeder Phase der Erkrankung umfangreiche oder vollständige Informationen erhalten möchten [LEYD00].

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Ernst et al, die das SDM speziell bei Tumorpatienten untersuchten und folgende zusätzliche Aspekte dazu veröffentlichten: Der Wunsch nach Mitbeteiligung bei Entscheidungen ist abhängig von soziodemographischen Faktoren (z.B. Alter und Bildungsstand), und je größer das Vertrauen in den behandelnden Arzt ist, desto geringer ist der Wunsch nach Mitbestimmung [ERNS04, STEI04].
Dass der Bildungsstand und die damit verbundene Urteilsfähigkeit des Patienten von besonderer Bedeutung für das SDM sind, wird auch von Isfort et al beschrieben, die das Modell des SDMs nur bei chronischen Erkrankungen und hoher Urteilsfähigkeit des Patienten für vollständig anwendbar halten. Bei geringer Urteilsfähigkeit und akuter Erkrankung liegt die Entscheidung alleine auf Seiten des Arztes, so dass ein SDM ausgeschlossen ist. In den anderen beiden Konstellationen (hohe Urteilsfähigkeit und akute Erkrankung bzw. niedrige Urteilsfähigkeit und chronische Erkrankung) ist es nach Meinung der Autoren nur eingeschränkt möglich [ISFO02].
Ein entscheidender Punkt für die Durchführung des SDMs ist die Kommunikationskompetenz des Arztes. Bevor es zum SDM kommen kann, müssen das Problem des Patienten identifiziert, die Ursachen der Beschwerden geklärt und mögliche therapeutische Alternativen erarbeitet werden. Dieses Vorgehen bezeichnet man auch als „problem solving“. Je höher die Kommunikationskompetenz des behandelnden Arztes ist, desto besser gelingt der Prozess des problem solvings und desto effektiver kommen die Ansätze des SDMs zum Tragen, so dass der Patient aufgrund der Beteiligung am Entscheidungsprozess und einer Behandlung, die seinen Wünschen und Wertvorstellungen entspricht, mit der Behandlung zufrieden ist [KLEM03, BUEC00].
Zusammenfassend lassen sich folgende Kernpunkte beim SDM in Bezug auf die individuelle Behandlung eines Patienten herausstellen:

- SDM ist prinzipiell immer indiziert, wenn es mehrere Behandlungsalternativen gibt, zwischen denen ausgewählt werden kann und deren Vor- und Nachteile gegenüber gestellt werden müssen.
- SDM ist insbesondere dann sinnvoll, wenn die unterschiedlichen Therapiemaßnahmen in Verbindung mit den Wünschen und Vorstellungen des Patienten zu einer Einschränkung bzw. Verbesserung der Lebensqualität führen. Dieser Aspekt wird von Charles v.a. für Patientinnen mit Mammakarzinom herausgestellt [CHAR97].
- Der Erfolg und die Möglichkeiten von SDM hängen maßgeblich von den Kommunikationskompetenzen des Arztes sowie der Urteilsfähigkeit, dem Interesse an Mitbestimmung und der Erkrankung des Patienten ab.

1.3.6.3 Informed Consent

Im Gegensatz zum SDM, das als Konzept immer dann zum Tragen kommt, wenn mindestens zwei alternative Therapiemöglichkeiten gegeneinander abgewogen werden müssen, bezeichnet der Informed Consent (IC) die informierte Zustimmung des Patienten zu einer Interventi-

on, nachdem er ausführlich über deren Nutzen und Risiken aufgeklärt worden ist. Dabei ist die informierte Zustimmung des Patienten, die auf dem Recht des Patienten zur Selbstbestimmung beruht, nicht zu verwechseln mit der Aufklärung eines Patienten, die eine juristische Konstruktion zum Schutz des Arztes darstellt [BELL00] und zu der er durch § 76, Absatz 4 des SGB V verpflichtet ist.

Der Terminus „Informed Consent" findet sich zum ersten Mal 1957 in der amerikanischen Rechtsprechung, wo einem Arzt eine Pflichtverletzung gegenüber seinem Patienten vorgeworfen wird, wenn er Tatsachen oder Informationen verschweigt, um eine Zustimmung des Patienten zu einer Behandlung zu erwirken.

Im Gegensatz zum „simple consent", einer einfachen Zustimmung zu einer Intervention, ist die informierte Zustimmung des Patienten immer dann einzuholen, wenn die Maßnahmen mit einem hohen Risiko einhergehen und somit dem Patienten nicht nur der Nutzen der Intervention, sondern auch die potentiellen Gesundheitsschäden verdeutlicht werden müssen, ohne diese zu verharmlosen oder aber als so bedrohlich darzustellen, dass der Patient dieser Intervention aus Angst nicht mehr zustimmt. Ähnlich wie das SDM besitzt auch der IC zentrale Komponenten:

- **Kompetenz:** Der Patient muss rechtlich und mental über die Fähigkeit zur Zustimmung verfügen, ansonsten ist der ihm zur Seite gestellte Betreuer für die Entscheidung zu einer Intervention zu befragen.
- **Offenlegung:** Der Patient muss Kenntnis über die mit der Intervention verbundenen Risiken erhalten.
- **Verstehen:** Nach der Offenlegung muss sich der Arzt versichern, dass der Patient die Risiken im richtigen Ausmaß verstanden hat.
- **Freiwilligkeit:** Im letzten Schritt des ICs stimmt der Patient der Intervention ohne äußeren Zwang oder gar Nötigung durch außenstehende Personen zu [COLS04].

Die Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstrétique (FIGO) fordert für den IC die Darlegung folgender Aspekte:

- Persönliche Entscheidung nach Abwägung und Erklärung aller alternativen Verfahren
- Abwägung der Vorteile und Risiken der Methoden, auch im Vergleich zu einem Nichtstun
- Abschätzung des individuellen Behandlungserfolges
- Information über die Rekonvaleszenz
- Information über die mit der Behandlung verbundenen Kosten für den Patienten
- Zweitsitzung, um den Patienten nicht zu einer vorschnellen Entscheidung zu drängen [FIGO00].

1.3.6.4 Shared Decision-Making und Informed Consent als Konzepte für die Entscheidungsfindung

Auch wenn die Konzepte des SDMs und des ICs unterschiedliche Aspekte – die Anzahl der möglichen Alternativen im Gegensatz zu dem mit der Intervention verbundenen Risiko – be-

trachten, zeigt doch die gemeinsame Forderung nach einem selbstbestimmten, autonomen Verhalten des Patienten, dass beide Konzepte bei der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden und zum Tragen kommen müssen. Inwiefern dies gelingen kann, soll anhand der nachfolgenden Abbildung, die nach Whitney [WHIT03] modifiziert wurde, erläutert werden:

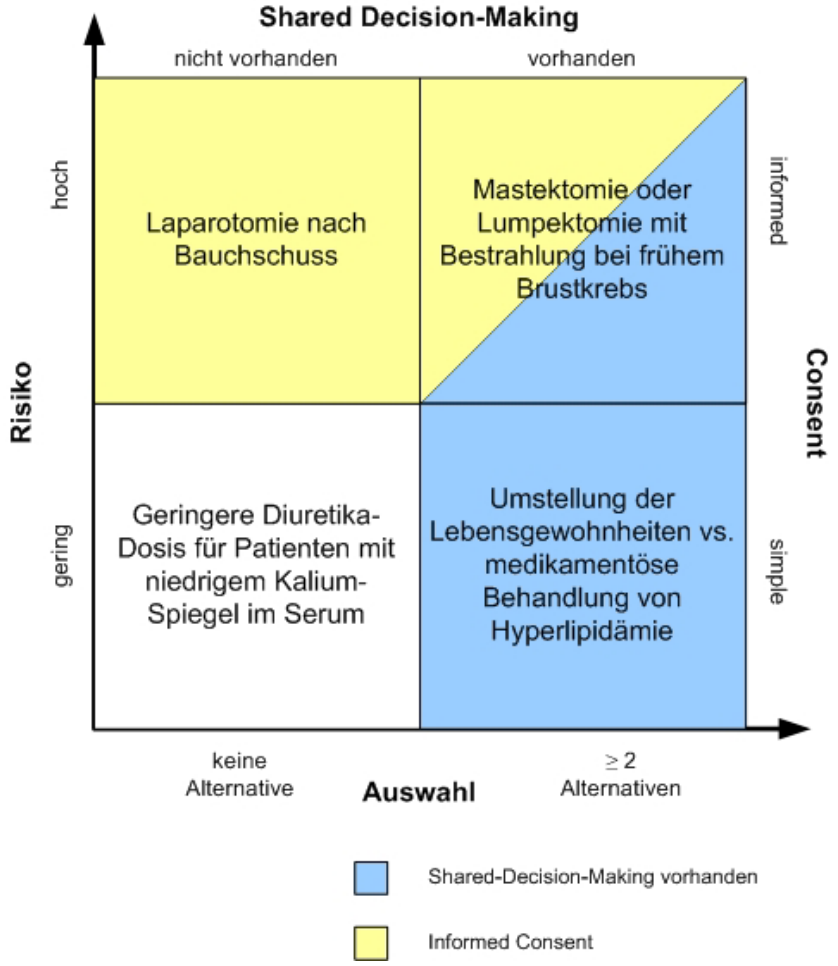


Abbildung 17: Kombination von Shared Decision-Making und Informed Consent in Bezug auf die medizinische Entscheidungsfindung (modifiziert nach Whitney)

Die untere Reihe der Vierfelder-Tafel beinhaltet diejenigen Interventionen, die für den Patienten mit einem geringen Risiko behaftet sind und für die daher eine einfache Zustimmung ausreichend ist. Hierzu gehören z.B. die Reduktion der Diuretika-Dosis bei niedrigem Kalium-Spiegel im Blut oder die Umstellung der Lebensgewohnheiten bei der Hyperlipidämie (= erhöhte Plasma-Cholesterin- und / oder Plasma-Triglyceridwerte). In der oberen Reihe finden sich diejenigen Interventionen, die mit einem hohen Risiko für den Patienten behaftet sind und die daher eine informierte Zustimmung erforderlich machen: eine Laparotomie (= Öffnen der Bauchhöhle zur Durchführung eines abdominal-chirurgischen Eingriffs an inneren Organen) nach einem Bauchschuss oder eine Mastektomie (= Entfernung der Brustdrüse) in einem frühen Stadium des Brustkrebses.

Die beiden Varianten des SDMs – nicht vorhanden und vorhanden – sind in den Spalten der Vierfelder-Tafel eingetragen. Die linke Spalte beinhaltet diejenigen Behandlungsentscheidungen, bei denen keine Behandlungsalternative existiert, während die rechte Spalte diejenigen Situationen enthält, bei denen mehrere therapeutische Alternativen zur Verfügung stehen [WHIT03]. Zu den alternativen Behandlungen zählen hier auch die Nichtbehandlung oder die Behandlung mit Placebo.
Alle Interventionen, die eine informierte Zustimmung erfordern, wurden zum besseren Überblick hellgelb unterlegt, alle Interventionen, bei denen aufgrund von Auswahlmöglichkeiten eine partizipative Entscheidungsfindung zum Tragen kommt, wurden hellblau markiert.
Den „einfachsten“ Fall in der Entscheidungsfindung stellt somit die einfache Zustimmung bei fehlenden alternativen Behandlungsmöglichkeiten dar: Arzt und Patient werden der möglichen Behandlungsoption zustimmen, da diese mit einem geringen Risiko verbunden ist und es keine weiteren Behandlungsalternativen gibt. Im Gegensatz dazu ist eine Laparotomie nach einem Bauchschuss zwar die einzige Behandlungsoption – weshalb das SDM nicht zum Tragen kommt –, sie ist aber mit hohen Risiken für den Patienten verbunden, so dass hier die informierte Zustimmung des Patienten erforderlich ist, insofern dieser noch selber entscheiden kann.
Die Umstellung der Lebensgewohnheiten als alternative Behandlungsmöglichkeit zur medikamentösen Behandlung der Hyperlipidämie erfordert aufgrund der geringen Risiken für den Patienten lediglich eine einfache Zustimmung, macht aber eine partizipative Entscheidungsfindung notwendig, da mehr als eine Behandlungsoption zur Auswahl steht.
Die gleichzeitige Anwendung der Konzepte des SDMs und des ICs ist dann indiziert, wenn die Entscheidung sowohl mit Risiken als auch mit einer Unsicherheit bezüglich der zu wählenden Alternative behaftet ist. In dem von Whitney et al angeführten Beispiel stellen sie für diesen Fall eine Mastektomie der Lumpektomie in Kombination mit einer Bestrahlung zur Behandlung von Brustkrebs gegenüber. Beide Interventionen sind mit nicht unerheblichen Risiken für die Patientin verbunden und haben massive Auswirkungen auf die Lebensqualität, weswegen sie im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung gegeneinander abgewogen werden müssen. Gleichzeitig muss eine informierte Zustimmung zu der gewählten Intervention gegeben werden, die erst dann erfolgen kann, wenn die Patientin ausführlich über die Risiken aufgeklärt wurde und sich dieser auch bewusst ist.
Zusammenfassend lassen sich also folgende Aussagen zur Entscheidungsfindung unter Berücksichtigung von IC und SDM festhalten:

- Je höher die mit einer Intervention verbundenen Risiken für den Patienten sind, desto ausführlicher muss der Patient über diese aufgeklärt werden.
- Wenn mehr als eine Behandlungsalternative zur Auswahl steht, muss die geeignete Behandlung durch eine partizipative Entscheidungsfindung gemeinsam von Arzt und Patient herausgefunden werden.
- Die Kombination von Informed Consent und Shared Decision-Making kommt dann sinnbringend zum Tragen, wenn eine Behandlungsentscheidung mit einem hohen Ri-

siko für den Patienten und gleichzeitig mit der Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen verbunden ist.

Stellt man diese Erkenntnisse noch einmal in den Kontext von Leitlinien und der Forderung nach Patientenautonomie, kann die Erstellung von Leitlinien nicht per se als Einschränkung des ärztlichen Handelns aufgefasst werden. Unter dem Aspekt der Qualitätsverbesserung der medizinischen Versorgung halten Leitlinien das beste verfügbare Behandlungswissen bereit und weisen gegebenenfalls Alternativen im Behandlungsprozess auf. Dies gehört inhaltlich zum Prozess des problem solvings, bei dem die Ursachen der Beschwerden geklärt werden und nach geeigneten Behandlungsoptionen gesucht wird. An das problem solving schließt sich der Prozess der Entscheidungsfindung an, der – abhängig von den Risiken und der Anzahl der möglichen Behandlungsalternativen – durch eine informierte Zustimmung und / oder eine partizipative Entscheidungsfindung gekennzeichnet sein kann.

Somit wird die Entscheidung über die Versorgung eines individuellen Patienten in der Regel nicht durch die in den Leitlinien gemachten Vorgaben festgeschrieben, sondern ergibt sich aus einem Prozess, der im Idealfall sowohl

- die Empfehlungen der Leitlinie einschließt – soweit es eine entsprechend hochwertige Leitlinie gibt und diese auch hinreichend bekannt ist –,
- im Rahmen des problem solvings eine umfassende Betrachtung der individuellen Gegebenheiten durch den behandelnden Arzt erfordert,
- der geforderten Patientenautonomie nachkommt, indem die Wünsche und Präferenzen des Patienten berücksichtigt werden [GERL98].

1.3.7 EBM: Grenzen, Schwächen und Kritik von Leitlinien und daraus resultierende Probleme

Dass die EBM trotz einer sorgfältigen Methodik noch nicht eine Vorgehensweise ist, die keine Schwächen und Mängel aufweist, zeigt Raspe in seinem Artikel „Konzept und Methoden der Evidenz-basierten Medizin: Besonderheiten, Stärken, Grenzen, Schwächen und Kritik“ deutlich auf. Die von ihm angeführten Grenzen, Schwächen und Kritikpunkte lassen sich zu drei großen Bereichen zusammenfassen:

1. Methodik der EBM
2. Ethische Apekte
3. Verwendung der Ergebnisse [RASP05].

1. Methodik der EBM

Die auf klinischen Studien basierende Methode der EBM eignet sich im klinischen Alltag vor allem für Standardsituationen. Der dafür nachgewiesene Nutzen kann aber nicht die Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen (Effectiveness) abbilden, die deutlich schlechter ist als die in den Studien angegebene Wirksamkeit (Efficacy). Die Möglichkeit des Nutzens kann daher nur prozentual bezogen auf die Gesamtstudienpopulation ausgedrückt werden und steht in

Diskrepanz zu dem tatsächlichen Nutzen, der von Patient zu Patient variieren kann und nicht über den statistischen Mittelwert auszudrücken ist [HELO02].
Außerdem werden die in den Studien enthaltenen Informationen nur unvollständig genutzt, z.B. werden Informationen zu Subgruppen o.Ä. nicht gesondert betrachtet, so dass die Orientierung für eine Behandlung auf der Basis von mittleren Effekten erfolgt. Des Weiteren liegt ein Kritikpunkt in der Dauer der Nachbeobachtungszeit: Viele Studien weisen eine relativ kurze Nachbeobachtungsdauer auf, so dass die Ergebnisse der Studie besser zu sein scheinen, als sie bei längerer Nachbeobachtungsdauer unter Berücksichtigung der Spätfolgen in Wirklichkeit sind. Stützt der Arzt sich bei der Behandlung auf die Ergebnisse der EBM, so besteht die Gefahr, dass er sich in einer trügerischen Sicherheit wähnt und sein Verhalten nicht mehr an den Bedürfnissen des Patienten orientiert ist.

2. Ethische Aspekte

Die EBM ist der technisch-professionellen Rationalität verpflichtet und ist somit zweck- und nicht wertrational. Dadurch ergibt sich eine Zentrierung auf den Arzt und seine Profession, die bei dieser Methodik deutlich im Vordergrund steht, so dass die Interessen, Wünsche und Präferenzen des Patienten in der Methodik nicht ausreichend berücksichtigt sind, was, wie bereits unter Punkt 1 genannt, zu einer fehlenden Patientenorientierung führen kann.

3. Verwendung der Ergebnisse

Aufgrund der knapper werdenden finanziellen Mittel bezieht die Methode der EBM zunehmend auch Wirtschaftlichkeitsüberlegungen mit ein, v.a. dort, wo sie sich auf die Versorgungsbereiche der GKV beziehen. Die Bewertung wirtschaftlicher Aspekte für die Behandlung eines individuellen Patienten ist im ursprünglichen Ansatz der EBM allerdings nicht vorgesehen. Kostenintensive Behandlungen können somit aus dem Leistungskatalog der Krankenkassen gestrichen werden, obwohl sie im individuellen Fall einen wesentlich höheren Nutzen aufweisen. Diese Nutzung der Ergebnisse der EBM zu regulatorischen Zwecken im Gesundheitsversorgungssystem wird von Raspe kritisch angesehen und als „Missbrauch“ der Informationen bezeichnet.
Neben der bereits angeführten „trügerischen Sicherheit, in der sich der Arzt wähnt“, nennt Raspe zusätzlich noch drei weitere Kritikpunkte an der EBM, die die Profession des Arztes betreffen. So befürchtet er durch die Anwendung der EBM den Verlust der ärztlichen Urteilskraft, sieht die Gefahr eines Innovationshindernisses und äußert die Möglichkeit einer Deprofessionalisierung des ärztlichen Standes [RASP05]. Zu den von Raspe genannten Problemen lassen sich noch drei Aspekte ergänzen, die in der Medizin begründet sind:

- Ein Evidenz-basierter Nachweis der Wirkung ist in vielen Bereichen der Medizin nicht durchführbar.
- Das Fehlen von bewiesenem Nutzen kann nicht gleichgesetzt werden mit dem Fehlen von Nutzen.
- Die von klinischen Studien häufig zur Bewertung herangezogenen Surrogat-Parameter können die Realität nur beschränkt abbilden.

Auch Mc Kee und Clarke stehen den Leitlinien kritisch gegenüber und bezeichnen sie als politisches Handeln, um professionelle Stärke zu schwächen, als Maßnahme zur Kostenersparnis und als Kochbuch-Medizin, die den Bedürfnissen des Individuums nicht gerecht wird [MKEE95].
Von Lübbe wird die Liste der bereits genannten Kritikpunkte noch um folgende Punkte ergänzt:

- Es gibt zu viele und zu heterogene Leitlinien.
- Die EBM vernachlässigt ältere, gebrechliche und chronisch kranke Patienten.
- Leitlinien sind in komplexen klinischen Fällen nicht anwendbar.
- Klinische Studien können nicht die Gesamtpopulation von Patienten abdecken.
- Wer haftet im Fall eines Behandlungsfehlers, der durch das Befolgen einer Leitlinie bzw. der durch den Gebrauch einer falschen Leitlinie entsteht [LUEB04]?

Lübbe sowie Sepers und ter Meulen weisen außerdem darauf hin, dass Evidenz-basierte Leitlinien auch ethische Probleme mit sich bringen können [SEPE05]:

- Kann eine Leitlinie für die Behandlung des individuellen Patienten geeignet sein, da Evidenz-basierte Leitlinien auf Studien basieren und somit nicht die Realität abbilden?
- Beinhaltet eine Leitlinie normative Vorgaben, obwohl sie eigentlich nur einen Empfehlungscharakter hat und somit idealerweise eine freie Therapieentscheidung ermöglichen und diese nicht verhindern soll?
- Werden das Berufsbild „Arzt“ durch explizite Behandlungsvorgaben und das Arzt-Patienten-Verhältnis (Unabhängigkeit des Arztes in der Entscheidungsfindung von äußerer Beeinflussung als sogenanntes Benevolenzprinzip, das schon im Hippokratischen Eid festgelegt ist) verändert?

Die Ausführungen zeigen, dass eine kritische Betrachtung der EBM und ihrer Ergebnisse unerlässlich ist. Beim Studiendesign, bei der Durchführung der Studie, bei der Aufbereitung der Daten sowie der Veröffentlichung existieren zahlreiche mögliche Fehlerquellen, so dass eine Einschätzung der Qualität einer Studie nicht selten nur dann erreichbar ist, wenn die Originaldaten betrachtet werden. Da dies in der Regel aber nicht möglich ist und auch für eine einzelne Person mit einem zu hohen Arbeitsaufwand verbunden wäre, ist der Forderung nach einem qualitätsgesicherten Prozess in der Evidenz-Produktion sowie nach der Sicherung von Evidenz, die nicht durch klinische Studien bewiesen werden kann, sondern im Erfahrungswissen der Ärzte begründet ist, vermehrt nachzukommen. Denn es ist nicht die EBM, die eine klinische Entscheidung trifft, sondern Entscheidungen werden von Menschen getroffen, die aber bei ihren Entscheidungen Ergebnisse der Evidenz-basierten Medizin verwenden können und anhand der Evidenz-Hierarchie eine Hilfestellung dafür bekommen, mit welcher Priorität Ergebnisse berücksichtigt werden sollten.
Da sich die Empfehlungen der Leitlinien auf die Evidenz-Produktion der Forschung beziehen, zeigt sich deutlich, dass auch die Qualität von Leitlinien trotz methodisch korrekter Vorgehensweise inhaltlich von der Güte der Evidenz abhängt. Dass vor allem in den Zeiten des Leitlinienbooms zu Beginn dieses Jahrtausends, in dem sich jede Fachgruppe oder jede Insti-

tution zur Erstellung von Leitlinien verpflichtet fühlte, weder die methodische noch die inhaltliche Qualität sichergestellt war, lässt sich anhand vieler Beispiele eindrucksvoll belegen. Dennoch haben die Forderungen nach einer einheitlichen Methodik zur Leitlinienerstellung und die Verbesserung der inhaltlichen Qualität deutlich zu einer Verbesserung der Leitlinien beigetragen. Heymanns et al konnten 2006 erste positive Trendwenden in einer Befragung von Hausärzten der KV Hessen belegen. Die Hausärzte wurden zur Anpassung Evidenzbasierter Leitlinien aufgerufen und zur Akzeptanz von Leitlinien befragt. Als Ergebnisse stellten sich signifikante Bewertungsänderungen heraus, die Leitlinien zunehmend als Informationsquelle für eine konkrete Behandlungssituation, die eine höhere Vertrauenswürdigkeit im Vergleich zu anderen Informationsquellen aufweisen, als Entscheidungsunterstützung ohne Handlungseinschränkung sowie als Basis für gemeinsame Therapieentscheidungen einschätzen [HEYM06].

Würde man die Leitlinien abgesehen von den bisher bereits erwähnten Instrumenten der Qualitätssicherung nach den Kriterien der EBM bewerten, so müsste eine Leitlinie folgende Fragen beantworten:

1. **Sind die Empfehlungen der Leitlinie valide?**
   - Werden alle relevanten Entscheidungsoptionen und Zielgrößen berücksichtigt?
   - Wurde die Evidenz auf explizite und vernünftige Weise identifiziert und kombiniert?
2. **Was beinhalten die Empfehlungen?**
   - Werden praktikable und klinisch relevante Empfehlungen gegeben?
   - Sind die gegebenen Empfehlungen durch Studienergebnisse oder andere Quellen abgesichert?
   - Wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt?
3. **Leisten Empfehlungen einen Beitrag zur persönlichen Patientenbetreuung?**
   - Stimmt das Ziel der Leitlinie mit der persönlichen Zielsetzung des zu behandelnden Patienten überein?
   - Sind die Empfehlungen auf einen individuellen Patienten anwendbar?

1.4 Zusammenfassung

Die EBM beschreibt eine systematische Vorgehensweise, die Wissen aus Studien problemorientiert für Entscheidungen in der Versorgung individueller Patienten zur Verfügung stellt. Die Erkenntnisse der EBM werden u.a. auch für die Erstellung von HTA-Reports und Leitlinien verwendet.

Unter HTA versteht man die systematische Bewertung von Technologien unter Berücksichtigung der Wirksamkeit im Experiment sowie unter Alltagsbedingungen, der vergleichenden Bewertung der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen und der Bewertung unter wirtschaftlichen Aspekten.

Auch Leitlinien sind systematisch entwickelte Dokumente, die als Entscheidungshilfe sowohl für Ärzte als auch für Patienten zur Verfügung stehen. Für die Behandlung des individuellen Patienten bieten sie wissenschaftlich begründete (EBM) und praxisorientierte Handlungsempfehlungen an, um in Sinne des Qualitätsmanagements die Behandlungsqualität zu verbessern.
Die Entwicklung von Leitlinien ist aber nicht nur aus Gründen der Qualitätsverbesserung aus gesundheitspolitischer Sicht von Interesse, sondern Leitlinien können auch als Entscheidungshilfe für die Entscheidungsträger im Gesundheitswesen fungieren. Daher wird die Entwicklung von Leitlinien befürwortet und das IQWiG im SGB V mit der Bewertung der Leitlinien beauftragt.
Für die Bewertung der Leitlinienqualität kommt das auf dem international anerkannten Leitlinienbewertungsinstrument AGREE aufbauende deutsche Instrumentarium DELBI zum Einsatz, durch das die Qualität der Leitlinienerstellung und die der Leitlinieninhalte geprüft werden können, nicht aber die Richtigkeit der einzelnen Empfehlungen.
Nach der Erstellung der Leitlinie schließen sich zwei weitere wichtige Schritte im Lebenszyklus einer Leitlinie an: Das Leitlinien-Tailoring, in dem die Leitlinie unter Berücksichtigung der Erkenntnisse der EBM an die lokalen Besonderheiten angepasst wird, und danach die Implementierung der Leitlinie in den klinischen Alltag, damit die Leitlinie ihr volles Potential entfalten kann.
Der letztgenannte Schritt fordert zugleich auch eine Verhaltensänderung bei den Ärzten, die v.a. eine Offenheit und Bereitschaft für die Anwendung der Leitlinie entwickeln müssen und sich nicht durch die Handlungsempfehlungen in ihrer Entscheidungsfreiheit eingeengt sehen dürfen. Denn sowohl die mit der Anwendung einer Leitlinie verbundenen Anreize als auch die Sanktionen, die ggf. mit einer Nicht-Beachtung der Leitlinie einhergehen, sind noch ein unsicheres Terrain für die klinisch tätigen Ärzte [DELA93].
Eine Veränderung in der Arzt-Patienten-Kommunikation ergibt sich aber nicht nur als Folge der Anwendung einer Leitlinie, sondern ist vor allem durch die Abwendung vom paternalistischen Modell hin zu IC und SDM begründet. Hier wird der Patient als gleichberechtigter und kompetenter Partner verstanden, der nicht nur die gesetzlich vorgeschriebene Aufklärung durch den Arzt vor der Durchführung einer Maßnahme erhält, sondern nach ausführlicher Information mit seinen Wünschen und Vorstellungen am Entscheidungsprozess beteiligt wird. Daher müssen auch die Wünsche und Vorlieben des Patienten bei der Erstellung von Leitlinien Berücksichtigung finden [LACS00].
Neben den Vorbehalten, mit denen Ärzte Leitlinien in der Praxis begegnen, gibt es zurzeit auch noch Probleme in der EBM, die in der Methodik, in ethischen Aspekten und in der Verwendung der Ergebnisse begründet sind. Das alleinige Stützen auf externe wissenschaftliche, aus Studien ermittelte Evidenz ist durch die Komplexität der Anforderungen bei Individuen nicht ausreichend für die ärztliche Entscheidungsfindung [SVRG00].

2

Die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“

2.1 Was ist Krebs? 70
2.2 Das Mammakarzinom 71
2.3 Die Empfehlungen der S3-Leitlinie zum metastasierten Mammakarzinom 101
2.4 Nationale Leitlinien zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms im Vergleich 125
2.5 Bewertung der Leitlinienqualität 145
2.6 Umgang mit Unsicherheit in Leitlinien 151
2.7 Zusammenfassung 155

Teil 2: Die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“

Dieser Teil erläutert die Vorgaben der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ für die Behandlung von Frauen im metastasierten Erkrankungsstadium. Dazu werden zunächst einführend die medizinischen Grundlagen zu bösartigen Tumorerkrankungen sowie zum Mammakarzinom erläutert. Im Anschluss daran werden die Leitlinieninhalte und die einzelnen Empfehlungen zur Therapie des metastasierten Brustkrebses der Frau detailliert erörtert. Den Abschluss dieses Kapitels bilden eine vergleichende Untersuchung von nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses sowie eine zusammenfassende Bewertung der S3-Leitlinie.

2.1 Was ist Krebs?

Regelmäßig sterben Zellen des menschlichen Organismus durch programmierten Zelltod (= Apoptose) ab und fehlentwickelte Zellen können durch das Gen p53 in gewissem Maße repariert werden.

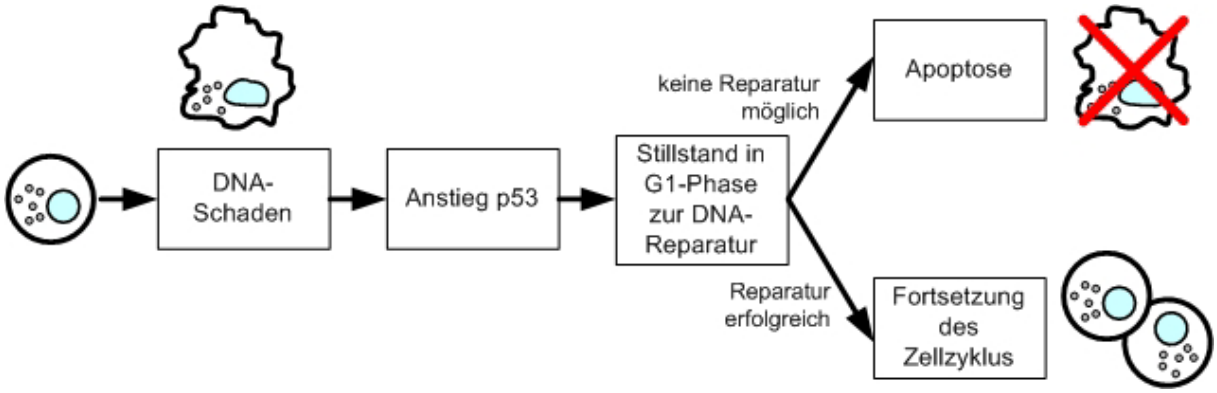


Abbildung 18: Zelle und Zellreparatur durch p53 (modifiziert nach Current Medicine Group Ltd)

Fehlen einer Zelle diese Mechanismen zur Apoptose, die mit einer Fehlfunktion von Wachstumsregulatoren einhergeht, bzw. ist die Zelle so verändert, dass sie durch das p53-Gen nicht mehr repariert werden kann, kommt es zu einer unkontrollierten Vermehrung und zusätzlich zu einer Entartung der Zelle [WWW07]. Verbunden mit dieser Entartung werden gleichzeitig die Eigenschaften des Ursprungsgewebes verändert sowie die Effektivität der immunologischen Abwehrmechanismen unterdrückt. Eine Ansammlung vieler Krebszellen an einem Ort bezeichnet man als Tumor. Diese Gewebsmasse, die in der Regel nicht mehr die Funktion des Ursprungsgewebes erfüllt, kann gutartig (benigne) oder bösartig (maligne) sein. Die Differenzierung zwischen gut- und bösartigen Tumoren erfolgt anhand der Merkmale Wachstum, Ausbreitung, Operabilität und Histologie:

Tabelle 7: Merkmale zur Unterscheidung gutartiger und bösartiger Tumore

Tumorart / Merkmal	benigne	maligne
Wachstum	langsam, expansiv mit Kapsel, Umgebung verdrängend	rasch, infiltrativ ohne Kapsel, Umgebung zerstörend
Ausbreitung	respektiert Organgrenzen keine Metastasen	Einbruch in Lymph- und Blutgefäße sowie Drüsenausführungsgänge Metastasenbildung
Operabilität	meist Ausheilung, selten Rückfälle	Lokalrezidive und Metastasen häufig
Histologie	Ausdifferenzierung wie Ursprungsgewebe, wenig Mitosen, keine Kernatypien	Ursprungsgewebe oft nicht erkennbar, zahlreiche Mitosen, Polymorphie von Gewebe, Zellen und Zellkernen

Gutartige Tumore werden durch die Bezeichnung des Typs des entarteten Gewebes und das Suffix „-om“ gekennzeichnet, z.B. Fibrom, Chondrom, Adenom, Meningeom und Basaliom.
Die bösartigen Tumorerkrankungen lassen sich aufgrund ihres Ursprungsgewebes in folgende drei Kategorien unterteilen:

1. Karzinome, die aus Epithelgewebe (z.B. Haut, Schleimhaut) entstehen
2. Sarkome, die sich aus Binde-, Stütz- oder Nervengewebe (z.B. Knochen, Muskel) bilden und
3. Leukämien und Lymphome, die das blutbildende und lymphatische System des Körpers befallen.

2.2 Das Mammakarzinom

Brustkrebs ist in den westlichen Industrienationen die häufigste Form einer malignen Neuerkrankung bei Frauen.
Im Jahr 2000 erkrankten allein in Deutschland mehr als 47.000 Frauen neu an Brustkrebs. Das bedeutet, dass – rein statistisch betrachtet – jede 10. Frau in Deutschland in ihrem Leben an Brustkrebs erkrankt. Die Zahl der Neuerkrankungen wird weltweit auf etwa 900.000 Frauen geschätzt [GEKD06].

Abbildung 19: Krebsneuerkrankungen in Deutschland (aus: [GEKD06])

Mit dieser hohen Inzidenzrate (100 Erkrankte / 100.000 Frauen), die einen Anteil des Brustkrebses von 26,8 % im Bereich der bösartigen Neubildungen ausmacht, geht auch eine hohe Mortalität einher. Die altersstandardisierte Mortalitätsrate der westlichen Industrieländer ergibt pro Jahr ca. 30 Mammakarzinom-Erkrankungen bezogen auf 100.000 Frauen, die bei der Altersverteilung zwei Häufigkeitsgipfel – zwischen 40 und 49 sowie zwischen 60 und 64 Jahren – aufweist.

Insgesamt ist das Mammakarzinom die häufigste Todesursache bei Frauen im Alter zwischen 35 und 55 Jahren; sie macht bezogen auf die Gesamtsterbefälle 17,8 % aller Krebssterbefälle aus und stellt somit die häufigste Todesursache bei Frauen mit Krebserkrankungen dar.

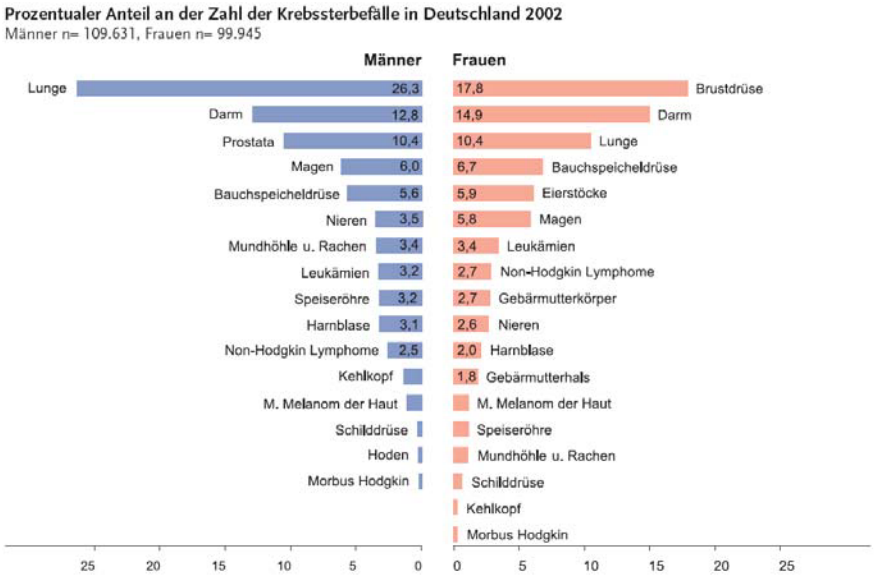


Abbildung 20: Krebssterbefälle in Deutschland (aus: [GEKD06])

2.2.1 Anatomie und Physiologie der weiblichen Brust

Die weibliche Brust (lat. Mamma) ist eine Hautdrüse, die sich während der Geschlechtsreife durch den Einfluss der Geschlechtshormone ausbildet. Sie liegt in Höhe der dritten bis etwa sechsten Rippe dem großen Brustmuskel (lat. Musculus pectoralis major) auf und besteht aus dem Milchdrüsenkörper, Fett- und Bindegewebe sowie der Brustwarze.

Der Milchdrüsenkörper wird durch etwa 15 - 20 Drüsenläppchen (lat. Lobuli), in denen die Muttermilch produziert wird, und die Milchgänge (lat. Ducti lactiferi), die von den Drüsenläppchen zur Brustwarze hin verlaufen, gebildet.

Das System von Drüsenläppchen und Milchgängen ist in Fett- und Bindegewebe eingebettet, welche die Form und Größe der weiblichen Brust bestimmen. Mit zunehmenden Alter erschlafft das Bindegewebe – wie in anderen Körperteilen auch –, so dass die Brust an Festigkeit und Elastizität verliert.

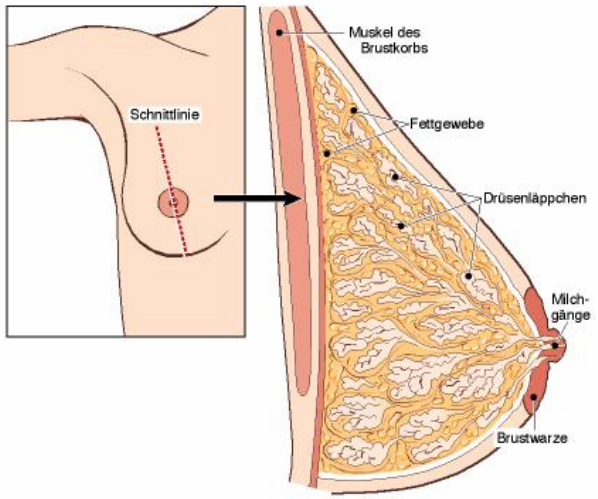


Abbildung 21: Anatomie der weiblichen Brust
(Quelle: Bertelsmann Springer Medizin Online GmbH, 2006)

Die Versorgung des Brustgewebes mit Sauerstoff, Nährstoffen und Hormonen erfolgt über ein feines und netzartiges Gefäßsystem, das über die Gefäße des Brustbeins und der Achselhöhle versorgt wird. Neben den Blutgefäßen spielt auch das Lymphsystem eine wichtige Rolle, da über die Lymphe Zellabbauprodukte und Krankheitserreger aus dem Brustgewebe abtransportiert werden. Im weiteren Verlauf der Lymphgefäße befinden sich Lymphknoten, die eine große Menge an weißen Blutkörperchen enthalten und die als Teil des menschlichen Immunsystems für die Abwehr von körperfremden Substanzen verantwortlich sind.

Die physiologische Zweckbestimmung der Brust ist die Produktion der Muttermilch zur Ernährung des neugeborenen Kindes. In dieser Phase regt das vom Hypophysenvorderlappen gebildete Hormon Prolaktin die Milchbildung an, und die Steuerung der Milchausschüttung erfolgt gleichzeitig über das Hormon Oxytocin, das der Hypophysenhinterlappen produziert.

Außerhalb der Stillzeit unterliegt das Brustgewebe der Frau im gebärfähigen Alter dem physiologischen Zyklus der weiblichen Geschlechtshormone Östrogen und Progesteron.

Das Östrogen wird in der ersten Zyklushälfte unter dem Einfluss des Follikel stimulierenden Hormons von dem heranreifenden Follikel gebildet. Ist ein ausreichend hoher Östrogenspiegel im Blut erreicht, wird der Eisprung durch das Hypophysenhormon LH (luteinisierendes Hormon) initiiert. Gleichzeitig bewirkt das Östrogen eine Dickenzunahme der Gebärmutterschleimhaut und eine Verflüssigung des Gebärmutterhalssekrets.
In der zweiten Zyklushälfte fällt der Östrogenspiegel im Blut ab und der Progesteronspiegel steigt an. Hierdurch wandelt sich die Gebärmutterschleimhaut und ist nun optimal für die Einnistung der Eizelle vorbereitet. Mit dem Abfall des Progesteronspiegels tritt – wenn keine Einnistung einer Eizelle erfolgt – durch den Hormonentzug in der Gebärmutterschleimhaut die Monatsblutung ein [PLAT05].
Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die verschiedenen Hormone und ihre Wirkung auf die weibliche Brust:

Tabelle 8: Hormone und ihre Wirkung auf die weibliche Brust

Hormon	Wirkung auf die weibliche Brust
Östrogen	Wachstum und Ausbildung der Brust
Progesteron	Entwicklung der Läppchen im Drüsengewebe
Prolaktin	Auslösen der Milchproduktion
Oxytocin	Ausschütten der Muttermilch

2.2.2 Pathologie der weiblichen Brust

Die Erkrankungen der Brust betreffen die einzelnen Gewebetypen und umfassen sowohl entzündliche Erkrankungen wie auch gut- und bösartige Neubildungen.
Unter dem Terminus „Mastopathie“ werden alle pathologischen Veränderungen im Drüsengewebe der Brust zusammengefasst, die durch die Einwirkung von Östrogenen beeinflusst werden. Eine Entzündung der Brust wird mit dem lateinischen Terminus Mastitis bezeichnet.
Unter dem Begriff Mastodynie versteht man allgemein Schmerzen in der Brust, die stärker sind als die mit dem Zyklus einhergehenden schmerzlichen Veränderungen und die auf eine Progesteronunterfunktion hindeuten.
Bei den gutartigen Neubildungen lassen sich die Lipome, die vom Fettgewebe ausgehen, und die Adenome, die vom Bindegewebe ausgehen, von den aus dem Bindegewebe entstehenden Fibromen unterscheiden. Enthalten die Fibrome zusätzlich noch Anteile der Milchdrüsen, so werden sie als Fibroadenome bezeichnet. Ihr Wachstum wird wesentlich durch Östrogen beeinflusst.
Außerdem können – wie in anderen Körpergeweben auch – in der Brust Zysten, Abszesse oder fibrozystische Erkrankungen auftreten.

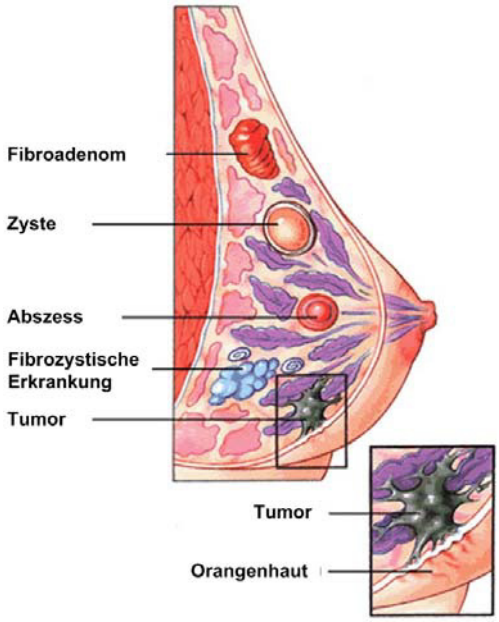


Abbildung 22: Erkrankungen der weiblichen Brust
(Quelle: American Medical Association, eigene Übersetzung)

Die bösartigen Erkrankungen des Brustgewebes werden Mammakarzinome genannt. Sie gehen stets von den Epithelien der Brust aus und werden daher in duktale (vom Milchgang ausgehend) und lobuläre (von den Drüsenläppchen ausgehend) Karzinome eingeteilt, wobei die duktalen Karzinome den größten Teil der bösartigen Tumorerkrankungen der weiblichen Brust darstellen [RIED95].
Gemäß der gültigen histologischen Klassifikation nicht-invasiver und invasiver Mammakarzinome der WHO und des AFIP werden die Mammakarzinome wie folgt eingeteilt:

Tabelle 9: Histologische Klassifikation der Mammakarzinome [ROSE93]

Nicht-invasive Karzinome	Invasive Karzinome
▪ Intraduktale Karzinome in situ (DCIS) ▪ Morbus Paget ▪ Lobuläre Karzinome in situ (LCIS)	▪ Invasives duktales Karzinom ▪ Invasives duktales Karzinom mit prädominierender intraduktaler Komponente ▪ Invasives lobuläres Karzinom ▪ Invasives papilläres Karzinom ▪ Medulläres Karzinom ▪ Muzinöses Karzinom ▪ Tubuläres Karzinom ▪ Adenoid-zystisches Karzinom ▪ Sekretorisches Karzinom ▪ Zystisch-hypersekretorisches Karzinom ▪ Apokrines Karzinom ▪ Plattenepithelkarzinom

Nicht-invasive Karzinome	Invasive Karzinome
	▪ Metaplastisches Karzinom ▪ Karzinosarkom ▪ Adenosquamöses Karzinom ▪ Siegelringzellkarzinom ▪ Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen ▪ Karzinom mit endokriner Differenzierung ▪ Glykogenreiches Klarzellkarzinom ▪ Lipidreiches (-bildendes) Karzinom

Etwa 65 - 80 % aller bösartigen Mammatumore sind invasive duktale Karzinome, rund 10 % invasive lobuläre Karzinome.

2.2.3 Ätiologie des Mammakarzinoms

Die Ätiologie des Mammakarzinoms ist bis heute weitgehend ungeklärt. In der Literatur werden derzeit folgende Faktoren als Risikofaktoren diskutiert:

- **Geschlecht**
  Auch wenn Brustkrebs bei Männern auftreten kann, so erkranken nur etwa ein Hundertstel der Männer an Brustkrebs und etwa 400 Männer sterben deutschlandweit jährlich daran. Somit sind Frauen wesentlich häufiger vom Brustkrebs betroffen.
- **Alter**
  Mit zunehmendem Alter steigt auch das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken. Dies zeigt die folgende Grafik in anschaulicher Weise:

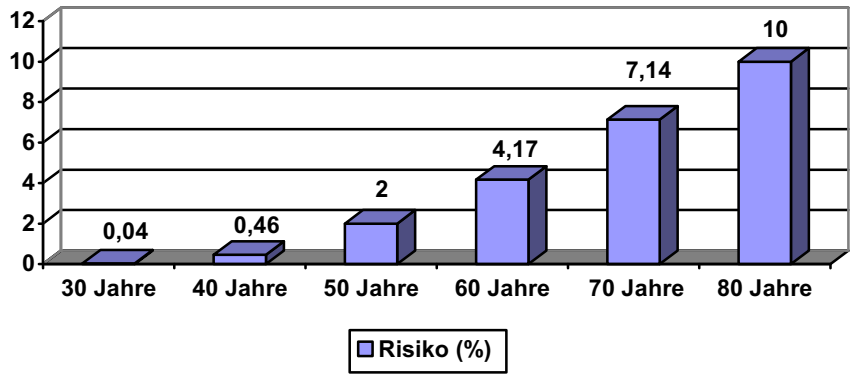


Abbildung 23: Risiko einer Mammakarzinomerkrankung bezogen auf das Lebensalter (Quelle: Mammakarzinom – Manual Diagnostik und Therapie, Deutscher Ärzteverlag; eigene Darstellung)

- **Lebensweise**
  Frauen mit einem hohen sozioökonomischen Status und der dazugehörigen Lebensweise erkranken häufiger an Brustkrebs als Frauen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status und der entsprechenden Lebensweise.
- **Frühe Menarche und späte Menopause**
  Je früher eine Frau ihre Menarche bekommt und je später sie in die Menopause eintritt, desto länger ist der Zeitraum, in dem Östrogen und Progesteron vom Körper gebildet werden und somit steigt das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken.
- **Gewicht (Body-Mass-Index > 35)**
  Ist der Body-Mass-Index in der Postmenopause deutlich erhöht, so führt dies zu einer bis zu dreifach erhöhten Mammakarzinominzidenz, die in der vermehrten Aromatisierung von androgenen Vorstufen in Östrogen begründet ist.
- **Genetische Prädisposition**
  Forschungen zeigen, dass genetische Veränderungen auf dem 13. und 17. Chromosom mit einer Brustkrebserkrankung im Zusammenhang stehen. Miki [MIKI94] und Wooster [WOOS94] entdeckten im Jahr 1994 die beiden Brustkrebs-Gene BRCA-1 (Chromosom 17) und BRCA-2 (Chromosom 13).
- **Familienanamnese**
  Erkranken Verwandte 1. Grades an Brustkrebs, so geht damit auch eine Verdoppelung des eigenen Brustkrebsrisikos einher. Sind mehrere Verwandte an Brustkrebs erkrankt, so steigt das Risiko um den Faktor 4 an.
- **Strahlenexposition**
  Die Einwirkung ionisierender Strahlung auf die noch in der Entwicklung befindliche Brust oder bis zu einem Lebensalter von 35 Jahren erhöht ebenfalls das individuelle Risiko, an Brustkrebs zu erkranken.
- **Hormonsubstitution**
  Viele Frauen sind in den vergangenen Jahren bei Problemen in und nach der Menopause mit Östrogenen behandelt worden. Große Studien, so z.B. die Nurse Health Study, konnten nachweisen, dass es durch die Hormonersatztherapie zu einer deutlichen Erhöhung des Brustkrebsrisikos kommt.

Die Erhöhung des relativen Risikos für einzelne Risikofaktoren ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 10: Risikofaktoren und relative Erhöhung des Risikos an Brustkrebs zu erkranken [STAU05]

Risikofaktor	Erhöhung des relativen Risikos um den Faktor
Genetische Disposition	2 - 9
Adipositas	2 - 3
Alkohol	2 - 3
Kinderlosigkeit	1,5 - 2,3
Mastopathie	~ 2
Brustkrebs der kontralateralen Brust	2 - 10
Alter > 30 Jahre bei erster Schwangerschaft	~ 3
Frühe Menarche und späte Menopause	1 - 2

2.2.4 Diagnostik des Mammakarzinoms

Einen besonderen Stellenwert in der Diagnostik des Mammakarzinoms nimmt die Früherkennung ein, da eine Begrenzung der Erkrankung auf das Brustgewebe mit einer Heilungschance von über 95 % einhergeht. Im Rahmen der Selbstuntersuchung der Brust werden etwa 80 % aller Tumore von der Patientin selber ertastet, die meistens im oberen äußeren Quadranten der Brust angesiedelt und häufig schmerzlos sind:

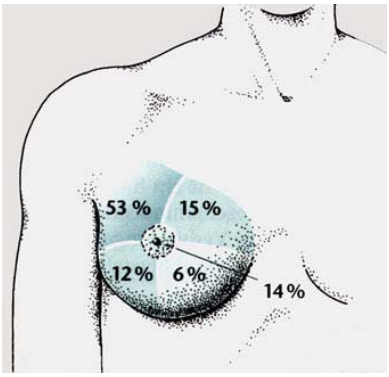


Abbildung 24: Räumliche Häufigkeitsverteilung von Brustkrebs (Quelle: www.vincenz.de)

Die Diagnostik bei einem klinisch unklaren bzw. verdächtigen Befund beginnt mit einer Anamnese, in der Informationen zur Vorgeschichte der Patientin erhoben werden. Danach schließt sich die klinische Untersuchung an, die eine Inspektion und Palpation der Brust beinhaltet. Bei der Inspektion der Brust werden die Haut und ihre Veränderungen betrachtet, bei der Palpation das Drüsengewebe der Brust sowie die claviculären und axillären Lymphknotenstationen abgetastet. Zur Absicherung des Palpationsergebnisses schließt sich eine Mammographie in zwei Ebenen an, deren Befunde durch eine Mammasonographie (= Ultraschalluntersuchung der Brust), eine Kernspinmammographie (= Kernspintomographie der Brust)

oder eine Galaktographie (= radiologische Darstellung der Milchgänge) weiter differenziert werden können.
In der weiteren Differentialdiagnostik kommen zytologische Untersuchungen von Mamillensekretionen oder Biopsien des Brustgewebes zum Einsatz.
Bei gesichertem Befund haben sich die beiden Tumormarker CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3) und CEA (Carcino-Embryonales Antigen) beim Mammakarzinom als geeignete Messparameter für die Therapie- und Verlaufskontrolle herausgestellt. Für eine prädiktive Aussage innerhalb eines Screening-Verfahrens sind diese Tumormarker jedoch nicht geeignet.
Als Zusatzuntersuchungen sind bei einem invasiven Karzinom und ggf. auch bei einem DCIS gemäß den Empfehlungen von St. Gallen die Bestimmung der Östrogen- und Progesteronrezeptoren durchzuführen, die bei positiver Testung des Tumorgewebes eine Hormonsensitivität des Tumors nachweisen und somit als prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf eine Hormontherapie gelten [TUZM05]. Bei etwa einem Viertel der Brustkrebspatientinnen finden sich sowohl Östrogen- als auch Progesteronrezeptoren, bei einem weiteren Viertel nur Östrogen- und bei 8 % der Patientinnen ausschließlich Progesteronrezeptoren.
Bei einem metastasierten Karzinom erfolgt außerdem noch die Bestimmung des HER-2/neu-Rezeptors, welcher als Onkoprotein Zielmolekül für den humanisierten Antikörper Herceptin ist und bei etwa 25 % aller Mammakarzinome deutlich überexprimiert ist. Im Falle der nachgewiesenen Überexprimierung des Onkoproteins können bei einer Patientin durch eine Immuntherapie mit Herceptin Behandlungserfolge erzielt werden [TUZM05].

2.2.5 Klinische Klassifikation und Stadieneinteilung

Das von den Schweizer Radiologen Schinz und Zuppinger der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) vorgeschlagene TNM-System [SOBI02] dient der Klassifikation solider Tumore, hat sich für Karzinome und Sarkome weltweit etabliert und ist als Standard gültig. Die Abkürzung TNM bezeichnet die drei charakteristischen Faktoren solider Tumore:

- Tumor (**T**)..... Größe und Nachbarschaftsbeziehung des Primärtumors
- Nodus (**N**)..... Ausmaß der regionalen Lymphknotenmetastasierung
- Metastasen (**M**) ..... Vorhandensein von Fernmetastasen bzw. juxtaregionalen Lymphknotenmetastasen.

Zusätzlich können der TNM drei klein geschriebene Buchstaben zur weiteren Kennzeichnung vorangestellt werden:

- p..... die Stadieneinteilung erfolgte postoperativ aufgrund pathohistologischer Angaben.
- r..... Charakterisierung von (Lokal-)Rezidiven bzw. von Resttumoren, wobei die ursprüngliche TNM-Klassifikation nicht verändert werden darf.
- y..... pathohistologisch gesichertes Stadium nach präoperativer Behandlung, z.B. neoadjuvante Chemotherapie.

Hinter der TNM-Klassifikation können durch die Großbuchstaben C, R, G, L und V folgende weitere Faktoren berücksichtigt werden:

- C (certainty)..... Die Kategorien C1 - C5 beschreiben die Zuverlässigkeit der Befundsicherung von einem allgemeinen Untersuchungsverfahren (C1), wie z.B. einer Röntgenaufnahme, bis hin zur Sicherung der Diagnose durch eine Autopsie einschließlich histopathologischer Untersuchung (C5).
- R (Resttumor)..... Das Symbol R beschreibt die Größe des postoperativen Resttumors (R0 = histologisch sauberes Tumorbett, R1 = mikroskopischer Resttumor, R2 = makroskopischer Resttumor oder Metastasen belassen, RX = Beurteilung des Resttumors nicht möglich / nicht durchgeführt).
- G (Grading) ..... Die Kategorien G1 - G4 geben Auskunft über den Differenzierungsgrad der Tumorzellen (G1: gut differenziert = große Ähnlichkeit mit Ausgangsgewebe, G4: undifferenziert = entartete Zelle, GX = keine Angabe).
- L (Lymphgefäße).... Die Angabe L0 bedeutet, dass der Tumor noch nicht in ein Lymphgefäß eingedrungen ist, während L1 eine Invasion des Tumors in die Lymphgefäße beschreibt.
- V (Veneninvasion) . Analog zu der Lymphgefäßeinteilung bedeutet V0 keine bzw. V1 eine Invasion in die den Tumor umgebenden Venen.

Die Einteilungen der TNM-Klassifikation und ihrer vor- und nachgestellten Klassifikatoren beruht auf statistischen Untersuchungen zur Korrelation von Tumorgröße und Prognose. So lässt sich generell formulieren: Je größer der Tumor, desto schlechter die Prognose. Da die Größenangaben bzw. die Stadieneinteilungen von Tumorentität zu Tumorentität differieren, werden im Folgenden die Klassifikationen für die Einteilung des Mammakarzinoms gemäß der aktuellen (= 6.) Auflage der TNM-Klassifikation angegeben:

T-Klassifikation

	Bedeutung
TX	Primärtumor kann nicht untersucht werden
T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (DCIS = Duktales Carcinoma in situ, LCIS = Lobuläres Carcinoma in situ, Paget = M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor)
T1	Tumor maximal 2 cm im größten Durchmesser T1a: > 0,1 mm bis maximal 0,5 mm im größten Durchmesser T1b: > 0,5 mm bis maximal 1 cm im größten Durchmesser T1c: > 1 cm bis maximal 2 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor größer als 2 cm bis maximal 5 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor größer als 5 cm im größten Durchmesser

	Bedeutung
T4	Tumor jeder Größe mit Befall der Thoraxwand oder der Haut, wie beschrieben; T4a: Befall der Thoraxwand (Rippen, Interkostalmuskulatur, vorderer Serratusmuskel, jedoch nicht die Pektoralismuskulatur) T4b: Ödem (einschließlich „Orangenhaut“), Ulzeration der Haut oder Satellitenmetastasen der Haut T4c: Vorliegen von T4a und T4b T4d: Inflammatorisches Karzinom
pT1 mic	Vorliegen von (multiplen) Microinvasionsherden, deren größte Ausdehnung nicht mehr als 0,1 cm beträgt.

N-Klassifikation

	Bedeutung
NX	regionale Lymphknoten wurden nicht untersucht
N1	beweglich axillär
N2	N2a fixiert axillär N2b A. mammaria interna, klinisch erkennbar N2c supraklavikulär
N3	N3a infraklavikulär N3b axillär und A. Mammaria interna, klinisch erkennbar

Als regionale Lymphknoten werden hierbei alle ipsilateralen axillären Lymphknoten – einschließlich der intramammären und interpektoralen Lymphknoten – sowie die infra- und supraklavikulären Lymphknoten und die Lymphknoten der Arteria mammaria interna bezeichnet. Ein Befall anderer Lymphknoten wird als Fernmetastasierung angesehen.
Die pN-Klassifikation erfordert die Resektion und histologische Untersuchung zumindest der unteren axillären Lymphknoten (Level I). Zusätzlich ist die Zahl der untersuchten Lymphknoten anzugeben. Die Untersuchung eines oder mehrerer Sentinel-Lymphknoten kann für die pathologische Klassifikation herangezogen werden. Insgesamt sollten mindestens 10 Lymphknoten histologisch untersucht werden.

	Bedeutung
pN1	pN1mi: ausschließlich Mikrometastasen ≤ 2 mm Größe pN1a: 1 - 3 axilläre Lymphknoten pN1b: A. mammaria interna, klinisch erkennbar pN1: pN1a und pN1b
pN2	pN2a: 4 - 9 axilläre Lymphknoten pN2b: A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar / keine axillären Lymphknoten

	Bedeutung
pN3	pN3a: > 10 axilläre oder infraklavikuläre Lymphknoten
	pN3b: a) axillär und A. mammaria interna, klinisch erkennbar oder
	b) > 3 axillär und A. mammaria interna, klinisch nicht erkennbar
	pN3c: supraklavikulär

M-Fernmetastasen

	Bedeutung
MX	Fernmetastasen wurden nicht untersucht
M0	keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Hinter die M-Klassifikation kann durch ein mehrbuchstabiges Kürzel die Lokalisation der Fernmetastasen angegeben werden:

	Bedeutung
ADR	Nebennieren
BRA	Hirn
HEP	Leber
LYM	Lymphknoten
MAR	Knochenmark
OSS	Knochen
OTH	andere Organe
PER	Peritoneum
PLE	Pleura
PUL	Lunge
SKI	Haut

Aus der TNM-Klassifikation und der Vielzahl der möglichen Kombinationsmöglichkeiten lassen sich gemäß der UICC für das Mammakarzinom fünf verschiedene Erkrankungsstadien ableiten, die prognostische Aussagen erlauben und häufig die Therapie des Tumors bestimmen:

Tabelle 11: UICC-Stadieneinteilung des Mammakarzinoms [WWW08]

Stadium		T	N	M
Stadium 0		Tis	N0	M0
Stadium I		T1mic, T1	N0	M0
Stadium II	A	T0, T1mic, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
	B	T2	N1	M0
		T3	N0	M0
Stadium III	A	T0, T1mic, T1, T2	N2	M0
		T3	N0, N1	M0
	B	T4	N0, N1, N2	M0
	C	alle T	N3	M0
Stadium IV		alle T	alle N	M1

2.2.6 Wachstum und Ausbreitung

Von der Initiation der Karziogenese bis hin zum Tod durch Metastasierung vergehen bei einem Mammakarzinom im Durchschnitt etwa 25 bis 30 Jahre, wobei die Erkrankung erst im letzten Drittel der Zeit klinisch apparent wird. Bis der Tumor die klinisch erfassbare Größe von einem Zentimeter Durchmesser erreicht, vergehen im Schnitt etwa zehn Jahre bei einer angenommenen Zellverdopplungszeit von 100 Tagen:

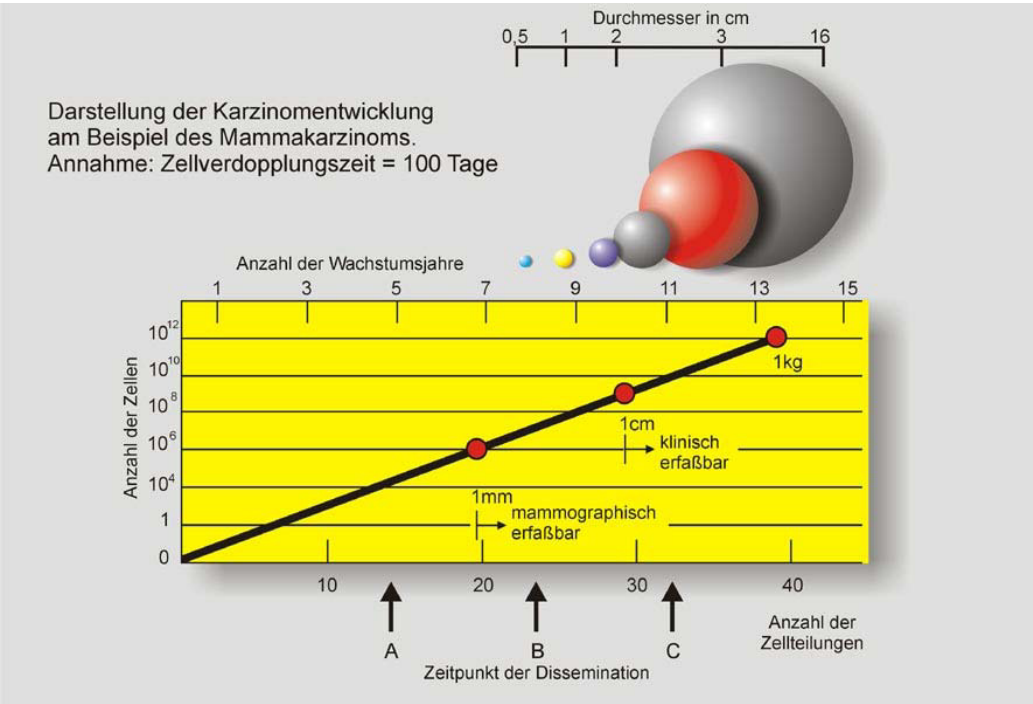


Abbildung 25: Karzinomentwicklung am Beispiel des Mammakarzinoms (Quelle: [SAUE93])

2.2.7 Therapie

Für die Therapie des Mammakarzinoms stehen drei verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung: die operative Therapie und die Bestrahlung als lokale Behandlungsansätze sowie die Hormon- und die Chemotherapie als systemische Therapien. Ergänzt werden diese Therapieoptionen durch eine Immuntherapie mit Herceptin und eine Therapie mit Bisphosphonaten zur Stärkung der Knochenstruktur, die jedoch nur im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium zum Einsatz kommen.

2.2.7.1 Die operative Therapie

Abhängig von der Tumorausdehnung, dem Alter und dem Wunsch der Patientin können unterschiedliche Operationsverfahren zum Einsatz kommen, die sich in die zwei großen Klassen „Mastektomie“ und „brusterhaltende Verfahren“ (BET) einteilen lassen.

Bei einer einfachen Mastektomie wird das betroffene Brustdrüsengewebe entfernt. Bei der modifizierten Mastektomie werden zusätzlich die Deckschicht über der Brustmuskulatur und ggf. ein Teil der Brustwandmuskulatur sowie die axillären Lymphknoten entnommen. Wird die Brust vollständig abgesetzt, so ist es in vielen Fällen möglich, eine Rekonstruktion der Brust aus körpereigenem Gewebe oder mit Hilfe von Prothesen durchzuführen.

Bei einem hinreichend kleinen Tumor, der weder eine Infiltration in Haut, Lymph- oder Blutgefäßsystem aufweist noch multizentrisch ist, kann eine brusterhaltende Therapie durchgeführt werden. Auch hierbei werden zwei Vorgehensweisen unterschieden: die Tumorektomie, bei der lediglich das Tumorgewebe sowie ein Sicherheitssaum aus gesundem Gewebe rund um den Tumor entfernt wird, und die Quadrantektomie oder Segmentresektion, bei denen die Quadranten bzw. Segmente der Brust komplett entfernt werden, in denen sich der Tumor befindet.

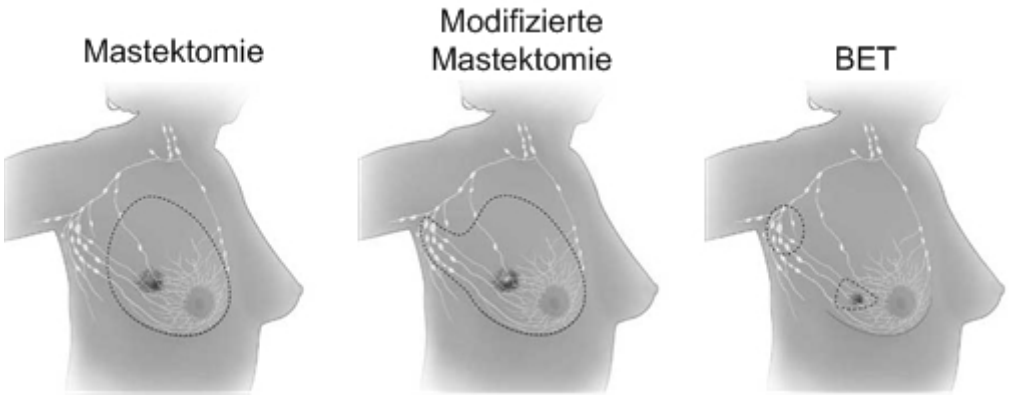


Abbildung 26: Schnittführung bei Mastektomie, modifizierter Mastektomie und BET (Quelle: www.med.uni-bonn.de)

In Verbindung sowohl mit einer Mastektomie als auch mit einer BET erfolgt eine Resektion der axillären Lymphknoten, da diese als Lymphabflussgebiete der Brust frühzeitig von einer Metastasierung betroffen sein können. Die histologische Untersuchung der Lymphknoten ermöglicht prognostische Aussagen für das weitere Therapievorgehen.

Das generelle Ziel der Brustoperation bei einem bösartigen Tumor ist eine maximale Effektivität des operativen Eingriffs in Bezug auf die Heilung bzw. Unterbindung einer weiteren Tumorausbreitung bei gleichzeitig minimaler Belastung der Patientin [WWW09].

2.2.7.2 Die Hormontherapie

Bei 70 % aller vom Brustkrebs betroffenen Frauen wird das Wachstum des Tumors durch Östrogen angeregt, das vorwiegend in den Eierstöcken produziert wird, während die Follikel heranreifen. Dieser Vorgang wird durch die beiden von der Hirnanhangsdrüse produzierten Hormone LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) gesteuert.

Können am Tumor oder an der Metastase im Rahmen einer feingeweblichen Untersuchung Hormonbindungsstellen (Rezeptoren) nachgewiesen werden, so kann eine Hormontherapie das Wachstum des Tumors hemmen.

Für die Hormontherapie stehen vier unterschiedliche Klassen von Medikamenten zur Verfügung, die sich anhand ihres Wirkmechanismus unterscheiden lassen:

- GnRH-Analoga
- Antiöstrogene
- Aromatasehemmer
- Gestagene

Die GnRH-Analoga entsprechen dem vom Hypothalamus gebildeten GnRH (**G**onadotropi**n** **r**eleasing **h**ormone), das die Freisetzung von LH und FSH stimuliert. Werden diese Hormone durch das künstlich hergestellte GnRH-Analogon gehemmt, werden auch das Heranreifen der Follikel und die damit verbundene Östrogenproduktion verhindert. Die Tumorzellen werden daraufhin nicht mehr mit Östrogen versorgt, so dass die weitere Ausbreitung des Tumors verhindert wird.

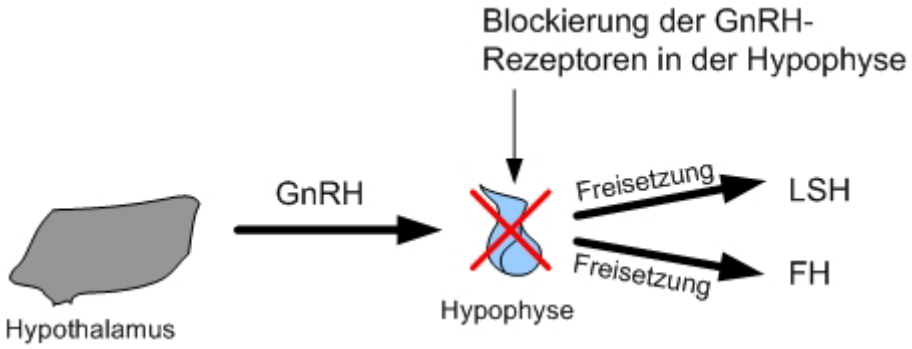


Abbildung 27: Wirkweise der GnRH-Analoga

Das rote Kreuz in dieser und den beiden nachfolgenden Abbildungen markiert jeweils die Stelle, an der das normale Tumorwachstum durch die Wirkung des genannten Medikaments unterbrochen ist.

Unter Antiöstrogenen versteht man Substanzen, die die Wirkung des natürlichen, vom Körper gebildeten Östrogens aufheben. Dies geschieht dadurch, dass sich die Antiöstrogene an die Östrogenrezeptoren des Tumorgewebes binden.

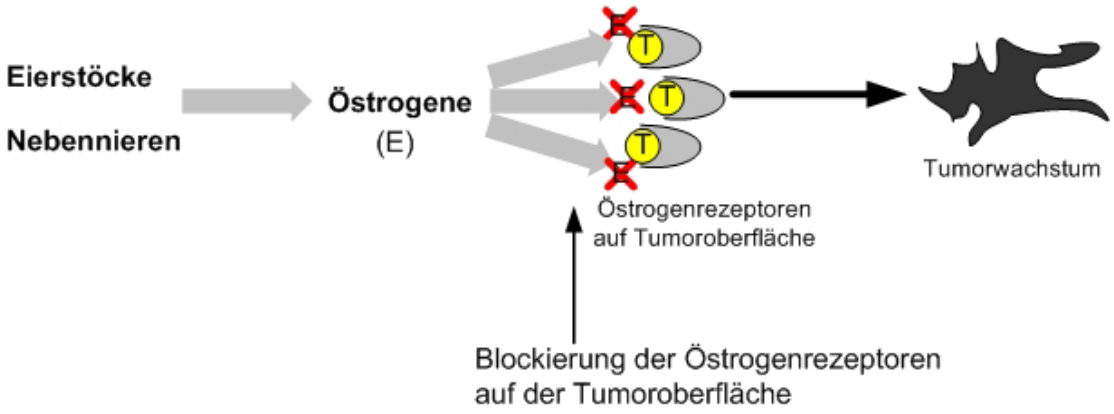


Abbildung 28: Wirkweise der Antiöstrogene

Durch Aromatasehemmer wird die Umwandlung der Vorstufen des Östrogens (Androstendion und Östron) unterdrückt.

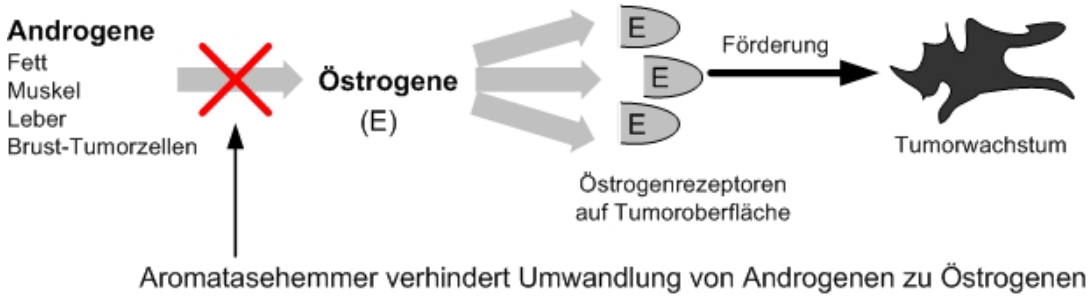


Abbildung 29: Wirkweise der Aromatasehemmer

Gestagene sind Gelbkörperhormone und stellen neben dem Östrogen die zweite wichtige Klasse der weiblichen Geschlechtshormone dar. Durch die Gabe von Gestagenen und der damit verbundenen Blockierung von Progesteronrezeptoren wird durch eine Reihe unterschiedlicher Stoffwechselprodukte der Östrogenspiegel im Blut gesenkt und zusätzlich die Bildung von Östrogenen blockiert.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Hormontherapie die Aktivität des Tumorwachstum-begünstigenden Östrogens reduziert, indem die Ovarialfunktion ausgeschaltet, die Wirkung des Östrogens verhindert (= Östrogenantagonismus) oder die Umwandlung von Androstendion bzw. Östron zu Östrogen unterbunden wird. Bei der Wahl des geeigneten Therapieschemas ist der Menopausenstatus der Frau zu beachten:

Postmenopausale Frauen haben eine andere natürliche Östrogenproduktion als prämenopausale Frauen, da bei ihnen die Östrogenproduktion vorwiegend im Fett- und Muskelgewebe stattfindet und nicht mehr in den Eierstöcken.

2.2.7.3 Die Chemotherapie

Die Chemotherapie verwendet Substanzen, die das Zellwachstum zum Stillstand bringen, indem sie die Erbsubstanz der Zelle schädigen und somit in den Wachstums- und Reifeprozess jeder einzelnen Zelle eingreifen. Von dieser Wirkweise leitet sich der Fachterminus Zytostatika („zyto“ = Zelle, „stasis“ = Stillstand) ab.

Da Tumorzellen in der Regel ein größeres Zellteilungsbestreben besitzen als andere Zellen, wirken die Zellgifte auf sie besonders gut. Dennoch werden durch eine Chemotherapie auch gesunde Zellen geschädigt, da sie auf ihre Zellteilung ebenfalls einwirkt, wodurch sich die hohe Toxizität der Chemotherapie erklären lässt.

Die Einteilung der Zytostatika erfolgt gemäß ihrem Wirkmechanismus in folgende Klassen:

- Anthrazykline
- Taxane
- Vinkaalkaloide
- Alkylantien
- Antimetabolite

Die **Anthrazykline** stören die Synthese der DNA und der dafür notwendigen RNA. Außerdem wird der DNA-Strang zerstört, wodurch derart kleine DNA-Fragmente entstehen, dass eine Zellteilung nicht mehr möglich ist. Zudem wird die Zellwand der einzelnen Zellen geschädigt. In der Klasse der Anthrazykline werden vier verschiedene Arten von Anthrazyklinen unterschieden: Daunorubizin, Doxorubizin, Epirubizin und Idarubizin.

Die **Taxane** Paclitaxel und Docetaxel werden aus den Blättern der pazifischen Eibe (lat. Taxus) halbsynthetisch hergestellt. Durch ihre Anwendung wird verhindert, dass sich bei der Zellteilung Eiweißbausteine miteinander vernetzen, wodurch sich die beiden noch zusammengehörenden Zellen nicht voneinander trennen und somit nicht teilen.

Wie die Taxane hemmen auch die **Vinkaalkaloide** die Vernetzung der Eiweißstoffe, so dass die durch die Zellteilung entstandenen Zellen nicht mehr auseinandergezogen werden können.

Alkylantien binden sich in der Zelle an die DNA. Dadurch werden die einzelnen Stränge der DNA so eng miteinander vernetzt oder auch auseinandergebrochen, dass die Weitergabe der Erbinformation nicht mehr möglich ist.

Antimetabolite ähneln in ihrer Struktur körpereigenen Stoffen und können daher von der Zelle verstoffwechselt werden. Sie behindern die Synthese der DNA, indem sie körpereigene Eiweißmoleküle ersetzen und somit eine nicht verwertbare biochemische Information erzeugen. Dadurch wird der weitere Ablauf des Zellzyklus gestoppt, und die Zelle stirbt ab. Außerdem können Antimetabolite den Aufbau von Enzymen hemmen, so dass einzelne DNA-Moleküle nicht mehr durch den Körper synthetisiert werden können.

Die nachfolgende Abbildung zeigt noch einmal anhand des Zellteilungszyklus, in welchen Phasen die einzelnen Wirkstoffarten auf die Zelle einwirken können:

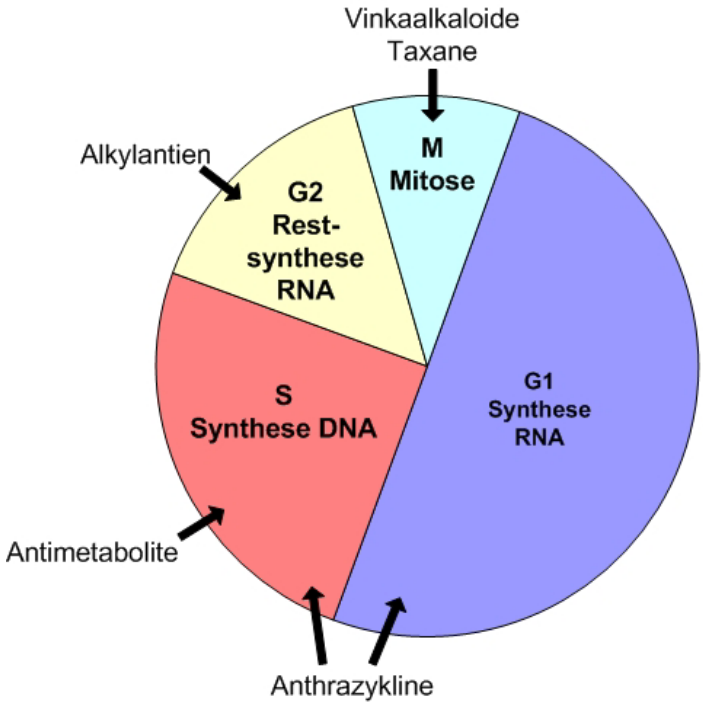


Abbildung 30: Wirkweise der Zytostatika während der verschiedenen Phasen des Zellzyklus

Eine zytostatische Therapie ist immer dann indiziert, wenn die Patientin entweder Hormonrezeptor-negativ ist, eine Hormontherapie bei ihr versagt hat oder die Progression der Erkrankung eine Hormontherapie nicht mehr zulässt. Je nach Prognose und Manifestation der Erkrankung kommt eine Monotherapie, also der Einsatz eines einzelnen Zytostatikums, oder aber eine Polychemotherapie, eine Kombination unterschiedlich wirkender Substanzen, zum Einsatz.

Die Monotherapie weist im Allgemeinen einen günstigeren therapeutischen Index auf als die Polychemotherapie, d.h. sie zeigt eine gute Wirkung bei einer relativ geringen Toxizität und einer geringen Einschränkung der Lebensqualität der Patientin. Sie ist indiziert, wenn das Tumorwachstum langsam voranschreitet und der Organbefall nicht lebensbedrohlich ist.

Im Gegensatz dazu weist die Polychemotherapie einen ungünstigen therapeutischen Index auf: Die Wirkung ist zwar verglichen mit einer Monotherapie wesentlich stärker, dafür nimmt die Toxizität aber drastisch zu, sodass die Lebensqualität der Patientin beträchtlich sinkt [DKG04]. Eine Polychemotherapie ist daher nur bei einer ungünstigen Prognose bzw. einem hohen Remissionsdruck angezeigt.

Mit einer Ausnahme (O'Shaugnessy et al, 2003, [OSHA03]) konnte bisher in keiner seit Anfang der 90er Jahre veröffentlichten, randomisierten Studie durch eine Polychemotherapie ein signifikanter Überlebensvorteil (nach 2 Jahren ~ +5 %) gegenüber einer (sequenziellen) Monotherapie mit einem Anthrazyklin, einem Taxan oder Vinorelbin erzielt werden.

Die Auswahl des bzw. der zu applizierenden Zytostatikums / Zytostatika erfolgt krankheitsadaptiert und individualisiert und soll neben dem Allgemeinzustand und dem Alter der Patientin, der Aggressivität der Erkrankung, der Lokalisation der Metastasen, der Art der bereits

durchgeführten Vorbehandlung in der adjuvanten und palliativen Situation auch die Wünsche, Wertvorstellungen und Ziele der Patientin berücksichtigen [DKG04].

2.2.7.4 Immuntherapie

Tumorzellen brauchen – wie andere Zellen auch – Wachstumsfaktoren zur Vermehrung, die sich nur an bestimmte Rezeptoren der Zelle binden können. Der HER-2-Rezeptor ist einer der wichtigsten Wachstumsfaktoren des Brustkrebses. Etwa 25 - 30 % aller an Brustkrebs erkrankten Patientinnen weisen eine Überexpression dieses Faktors auf, was durch spezielle laborchemische Untersuchungen des Gewebes nachgewiesen werden kann. Durch die medikamentöse Blockade des HER-2-Rezeptors kann der Wachstumsfaktor nicht mehr auf die Tumorzellen einwirken, so dass der Tumor in seinem Wachstum gebremst wird.
Für die Behandlung des metastasierten Brustkrebses ist seit September 2000 das Medikament Herceptin mit dem Wirkstoff Trastuzumab in allen EU-Staaten zugelassen. Hierbei handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper, der die HER-2-Rezeptoren der Zelle blockiert und somit die Aufnahme von Wachstumsfaktoren verhindert.
Eine Behandlung mit Trastuzumab ist indiziert, wenn die Patientin eine deutliche Überexpression des HER-2-Rezeptors aufweist, und darf in Deutschland sowohl in Kombination mit einer Chemotherapie als auch als Monotherapie angewendet werden, wenn die Patientin auf mindestens zwei verschiedene Chemotherapien nicht angesprochen hat.

2.2.7.5 Therapie mit Bisphosphonaten

Bisphosphonate wirken dem Knochenabbau entgegen, indem sie die Knochenresorption hemmen, und kommen daher bei den verschiedensten die Knochen betreffenden Erkrankungen zum Einsatz.
Da auch Patientinnen mit Mammakarzinom ein sehr hohes Risiko haben, Skelettkomplikationen zu erleiden, werden bei ihnen seit einigen Jahren Bisphosphonate mit Erfolg als Therapie bei Knochenmetastasen eingesetzt.
Auch wenn die Wirkweise der Bisphosphonate noch nicht vollständig geklärt ist, so wird der Erfolg ihrer Anwendung auf folgende Faktoren zurückgeführt:

- Anlagerung und Speicherung an der mineralisierten Knochenmatrix,
- Herbeiführen des Zelltods (Apoptoseinduktion) bei Osteoklasten,
- Herbeiführen des Zelltods (Apoptoseinduktion) bei Tumorzellen,
- Veränderung von Adhäsionseigenschaften, so dass sich Mineralien besser in den Knochen anlagern können,
- Verhinderung der Gefäßbildung, die zur Versorgung der Metastase notwendig ist [DIEL03].

Indikationen zur Bisphosphonattherapie sind: Hyperkalzämie, metastasenbedingter Knochenschmerz, osteolytische Metastasen und die Tumortherapie-induzierte manifeste Osteoporose.

In der nachfolgenden Tabelle findet sich eine Übersicht über die möglichen systemischen Therapieansätze, die nach Therapieform und Wirkstoffklasse jeweils die gängigen Handelsnamen der Präparate und die Wirkweisen auflistet:

Tabelle 12: Medikamente zur systemischen Therapie – geordnet nach Therapieform und Medikamentenklasse (Quelle: [SCHM99])

	Klasse	Handelsname	Wirkweise
Hormone	**Antiöstrogene**	Clomiphen, Tamoxifen, Toremifen	Aufhebung der natürlichen Wirkung des Östrogens
	Aromatasehemmer	Aminogluthetimid, Anastrozol, Formestan, Letrozol	Unterdrückung der Umwandlung von Androstendion zu Östron
	GnRH-Analoga	Goserelin, Leuporelin, Triptorelin	Entsprechen dem vom Hypothalamus gebildeten GnRH und verhindern somit die Bildung von Östrogen
	Gestagene	Gestonoron, Lynestronol, Megestrol, Medroyprogestron	Senkung des Östrogenspiegels und Blockierung von Rezeptoren
Zytostatika	**Alkylantien**	Bendamustin, Busulfan, Carmustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Dacarbazin, Estramustin, Ifosfamid, Mitomycin C	Verbindung mit DNA, so dass keine Teilung möglich ist
	Antimetabolite	Capecitabin, Fluorouracil, Gemcitabin, Methotrexat	Einbindung in DNA und Eiweißstoffe, so dass biochemische Information verloren geht
	Anthrazykline	Daunorubizin, Doxorubizin, Epirubizin, Idarubizin	Störung des Aufbaus von DNA und RNA
	Taxane	Paclitaxel, Docetaxel	Hemmung der Eiweißvernetzung und Verhinderung der Zellteilung
	Vinkaalkaloide	Vinblastin, Vincristin, Vinorelbin, Vindesin	Hemmung der Eiweißvernetzung und Verhinderung der Zellteilung
	Bisphosphonate	Alendronat, Clodronat, Etidronat, Ibandronat, Pamidronat, Risedronat, Tiludronat, Zoledronat	Verminderung der Knochenresorption durch Hemmung der Osteoklasten und Reaktivierung der Osteoblasten
	Antikörpertherapie	Herceptin	Blockierung der HER-2-Rezeptoren zur Hemmung des Tumorwachstums

2.2.8 Metastasiertes Mammakarzinom

Im Rahmen dieser Arbeit kommt dem metastasierten Mammakarzinom eine besondere Bedeutung zu: Die für dieses Erkrankungsstadium, in dem man nicht mehr von einer Heilung ausgehen kann [SCHL05], genannten Empfehlungen der S3-Leitlinie sollen in Form eines wissensbasierten Systems implementiert werden.

2.2.8.1 Was sind Metastasen?

Metastasen sind Tochtergeschwülste von bösartigen Tumoren, die durch Verschleppung von Tumorzellen in andere Gewebe entstehen. Die Verschleppung kann auf drei verschiedene Arten erfolgen:

1. lymphogen

Tumorzellen gelangen in das Lymphsystem und werden so über die Lymphgefäße in regionäre und distante Lymphknoten transportiert.

2. hämatogen

Tumorzellen gelangen in die Blutgefäße und werden über das Blut in andere Organe verschleppt.

3. durch Implantation (Einnistung)

Tumorzellen lösen sich von der Tumoroberfläche ab und „fallen“ in geschlossenen Räumen wie z.B. dem Peritoneum auf andere Organoberflächen.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die einzelnen Phasen der Metastasenbildung am Beispiel der hämatogenen Metastasierung:

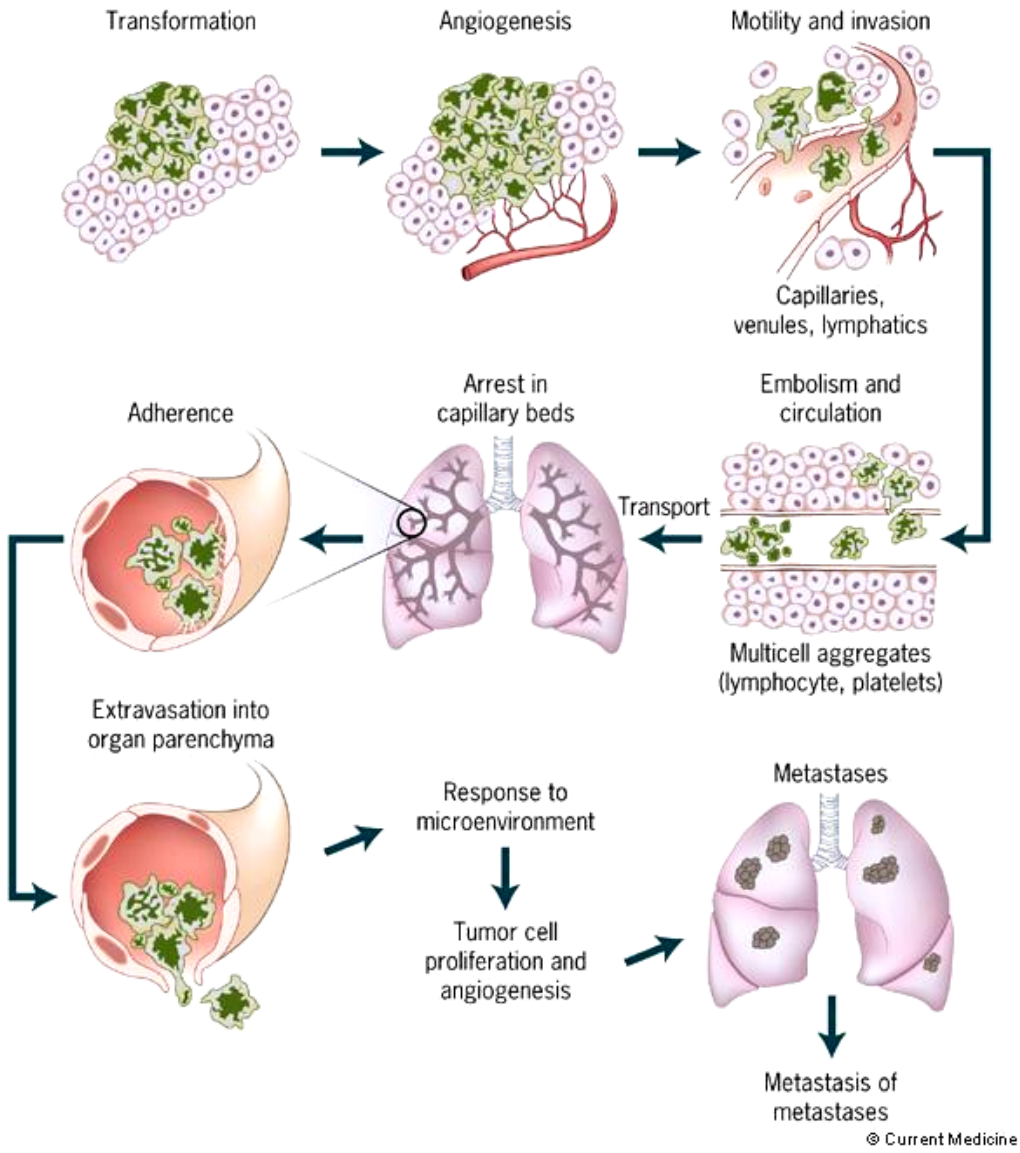


Abbildung 31: Phasen der Metastasierung (Quelle: www.currentmedicine.com)

Finden die Tumorzellen nach der Abschwemmung in andere Organe ein für sie geeignetes Umfeld, so siedeln sie sich dort ab und beginnen sich zu vermehren. Für eine Metastasierung geeignete Organe sind solche mit einem dichten Kapillarnetz (z.B. Leber, Lunge) oder Filtern (z.B. Lymphknoten) [SAUE93].

Die Bildung von Metastasen ist einer der wichtigen Schritte, mit denen der Tumor sein eigenes Überleben im Körper sicherstellt. Hanahan und Weinberg haben diese Schritte in der Grafik „Wie werde ich ein erfolgreicher Tumor?“ zusammengefasst:

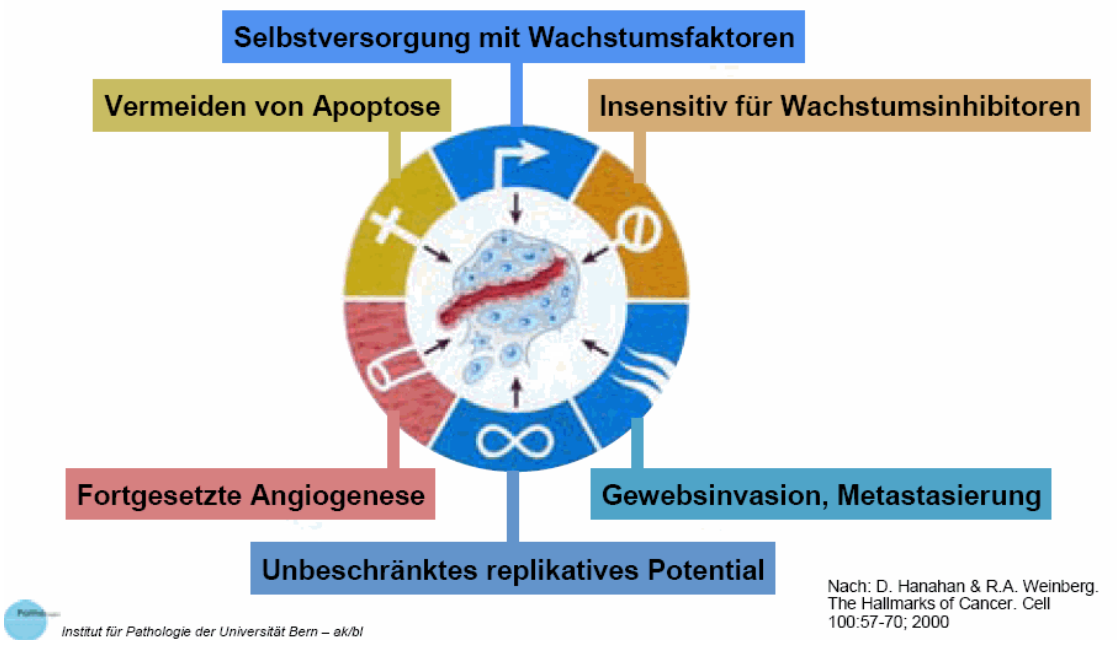


Abbildung 32: „Wie werde ich ein erfolgreicher Tumor?"
(Quelle: Institut für Pathologie der Universität Bern)

Durch die Versorgung mit Wachstumsfaktoren, die Insensitivität für Wachstumsinhibitoren, das Vermeiden von Apoptose sowie Angiogenese sichert sich der Tumor zunächst das eigene Überleben in dem Organ, in dem er entstanden ist. Über die Invasion in umgebendes Gewebe, die Metastasierung und sein unbeschränkt replikatives Potential gelingt es ihm, sich nach und nach in allen Geweben des Körpers anzusiedeln, dort das gesunde Gewebe zunächst in seiner Funktion zu schwächen und es schließlich ganz zu verdrängen.
Während Sarkome lediglich hämatogen metastasieren und Lymphome sich von den benachbarten Lymphknotenstationen bis hin zu den entfernten Stationen ausbreiten, metastasieren Karzinome zuerst lymphogen, später dann auch hämatogen.

2.2.8.2 Metastasierung des Mammakarzinoms

Die primäre Metastasierung des Mammakarzinoms erfolgt in die regionalen axillären Lymphknoten und retrosternal. Da diese Metastasierung bereits sehr früh erfolgt, werden die regionalen Lymphknoten bei der Operation des Primärtumors der Brust untersucht. Ausgehend von dem Lymphknoten, der im Verlauf der Lymphbahn dem Tumor am nächsten liegt (= Sentinel-Lymphknoten), sollten mindestens zehn regionale Lymphknoten entnommen und histologisch auf Tumorzellen untersucht werden, um eine lymphogene Metastasierung ausschließen zu können.
Die hämatogene Fernmetastasierung des Mammakarzionms erfolgt in Lunge, Leber, Knochen und Gehirn. Die nachfolgende Abbildung zeigt zusammenfassend Organe bzw. Organsysteme, die beim Mammakarzinom häufig von einer Metastasierung befallen sind. Außerdem metastasiert der Tumor in die Ovarien.

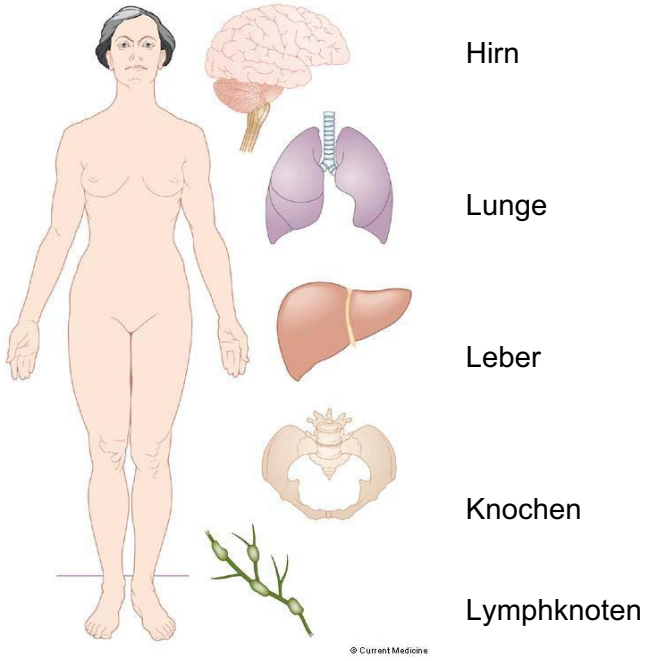


Abbildung 33: Metastasierung des Mammakarzinoms
(Quelle: www.currentmedicine.com)

Die Häufigkeit der einzelnen Metastasenlokalisationen wurde bereits 1985 von Lee untersucht und mit den folgenden Zahlen angegeben:

Tabelle 13: Häufigkeiten von Metastasenlokalisationen beim Mammakarzinom [LEE85]

Metastasenlokalisation	**Häufigkeit**
• Lunge	55 - 77 %
• Knochen	49 - 74 %
• Leber	50 - 71 %
• Lymphknoten	50 - 76 %
• Pleura	36 - 65 %
Isolierte Metastasierung:	
• Lunge	4 - 6 %
• Leber	2 - 12 %

Bei etwa 60 - 70 % aller Brustkrebspatientinnen muss man bereits bei der Erstbehandlung eine klinisch nicht nachweisbare Metastasierung über den lokoregionären Bereich hinaus voraussetzen [BERN04]; bis zu zwei Drittel aller initial kurativ behandelten Patientinnen zeigen in den ersten zehn Jahren eine systemische Metastasierung [SCHM01, ENGE03].

Die Lokalisation der Metastasen hat einen wesentlichen Einfluss auf die Prognose, so gibt die AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) folgende mediane Überlebenszeiten in Monaten bzw. 3-Jahres-Überlebensraten in Prozent an:

Tabelle 14: Überleben in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Lokalisation	Medianes Überleben (Monate)	3-Jahres-Überlebensrate (Prozent)
Knochen	14 - 34	45 %
Lunge	17 - 20	20 %
Leber	6 - 12	< 20 %
ZNS	1 - 8	selten

2.2.8.3 Therapieziele

Nach heutigem Kenntnisstand ist das metastasierte Mammakarzinom eine systemische, chronische Erkrankung, die in der Regel nicht mehr heilbar ist [DKG04], so wie es 1991 bereits von Henderson formuliert wurde:

> *„It is a generally held belief that once the patient with breast cancer develops clinically detectable metastases beyond the regional lymph nodes, the disease is incurable.“ [HEND91]*

Langfristige Krankheitsverläufe sind zwar prinzipiell möglich (s. Abbildung 34), die mediane Überlebenszeit liegt aber statistisch bei etwa 20 - 24 Monaten, wobei der Krankheitsverlauf wesentlich durch die Tumorbiologie bestimmt wird [REGI05].

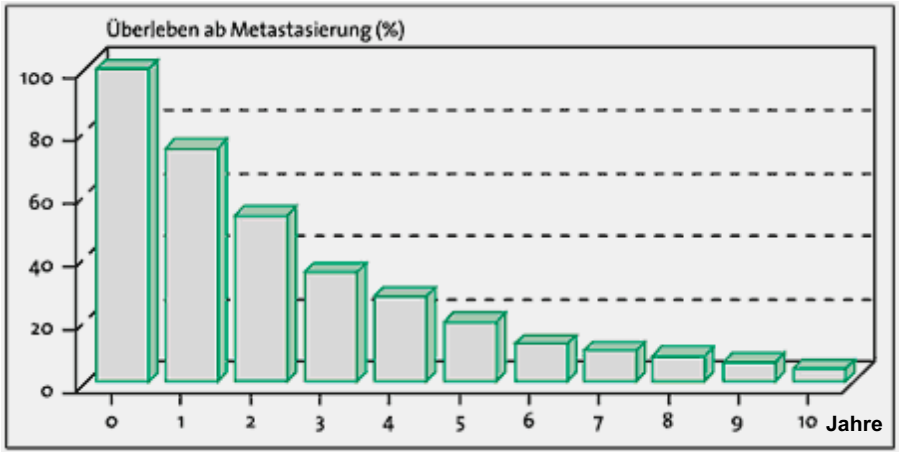


Abbildung 34: Überlebenszeit von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in Jahren, gemessen ab dem Auftreten von Fernmetastasen (Quelle: [CHAR05])

Das metastasierte Mammakarzinom erfordert daher eine individualisierte und auf die einzelne Patientin zugeschnittene Therapie [AGO07], deren Ziele aufgrund der palliativen Therapieführung

- Linderung der tumorbedingten Beschwerden,
- langfristiger Erhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit,
- langfristiger Erhalt einer guten Lebensqualität sowie
- Lebensverlängerung

sind [AGO07, DKG04].

In Abhängigkeit vom Grading bzw. von der Anzahl der befallenen Lymphknoten geben Goerke und Valet folgende 5- bzw. 10-Jahresüberlebensraten (5-JÜR bzw. 10-JÜR) an:

Tabelle 15: 5-JÜR in Abhängigkeit vom Grading und 10-JÜR in Abhängigkeit von den befallenen axillären Lymphknoten (Quelle: [GOER05])

Grading	**5-JÜR (in %)**
I	80 %
II	50 %
III	30 %
Anzahl der befallenen Lymphknoten	**10-JÜR (in %)**
0	60 - 80 %
1 - 3	35 - 50 %
> 4	10 - 35 %

Je nach Größe und Lokalisation des Tumors kann vor der Operation eine präoperative (= neoadjuvante) Behandlung zur Reduktion der Tumorgröße mit dem Ziel einer brusterhaltenden Operation indiziert sein. Nach der Operation schließen sich die adjuvanten Therapiemaßnahmen an, durch die die Heilungsrate erhöht werden soll. Mit der Diagnostik von Fernmetastasen beginnt die Phase der palliativen Therapieführung mit den in Abbildung 35 angeführten Therapiezielen.

Der zeitliche Ablauf der Therapiemaßnahmen einer Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom ist in der folgenden Abbildung in Form eines Zeitstrahls anhand der einzelnen Phasen mit ihren jeweiligen Behandlungszielen dargestellt:

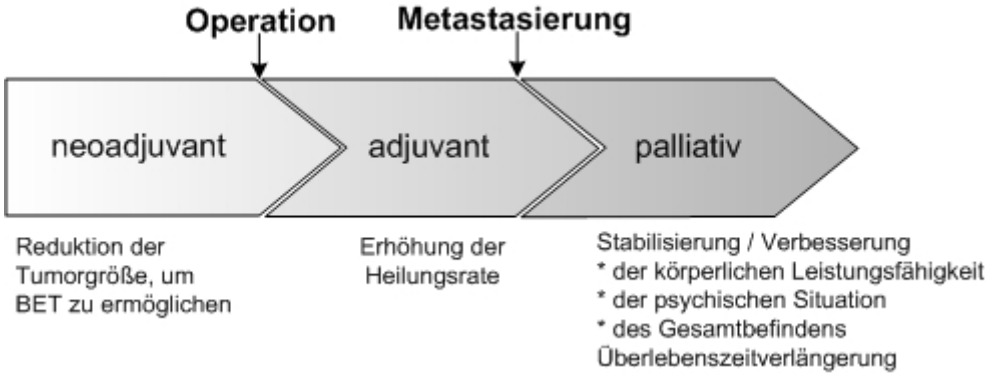


Abbildung 35: Zeitlicher Ablauf von Therapiemaßnahmen beim Mammakarzinom

2.2.8.4 Therapieoptionen

Analog zu der adjuvanten Behandlungssituation stehen auch in der palliativen Therapiesituation folgende Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung:

- Operation
- Bestrahlung
- Hormontherapie (endokrine Therapie)
- Chemotherapie
- Therapie mit Bisphosphonaten bei Knochenmetastasen
- Therapie mit Herceptin

Auf die einzelnen Therapieoptionen sowie deren Bewertung wird in Abschnitt 2.3 im Zusammenhang mit den Empfehlungen der S3-Leitlinie detaillierter eingegangen.

2.2.8.5 Kriterien der Erfolgsbeurteilung nach EORTC

Die Kriterien der Erfolgsbeurteilung einer Behandlung beim metastasierten Mammakarzinom der Frau werden von der EORTC (= **E**uropean **O**rganisation for **R**esearch on **T**reatment of **C**ancer) wie folgt klassifiziert:

- **CR (complete remission)**
  Der Tumor ist nach der Behandlung durch klinische oder technische Untersuchungsmethoden sowie durch Laborergebnisse im zeitlichen Abstand von vier Wochen nicht mehr nachweisbar.
- **PR (partial remission)**
  Die Tumormasse wird – gemessen an den zwei größten senkrecht aufeinander stehenden Durchmessern – um mindestens 50 % für die Dauer von mindestens einem Monat reduziert.
- **NC (no change)**
  Der Tumor ändert sich nicht wesentlich in seiner Größe, d.h. seine Masse nimmt weniger als 50 % ab bzw. nimmt bis zu 25 % zu.
- **PD (progression of disease)**
  Die Zunahme der Tumormasse um mehr als 25 % und / oder das Auftreten neuer Tumormanifestationen bezeichnet man als Progression bzw. Therapieversagen [WWW10].

2.2.8.6 Prädiktive und prognostische Faktoren

Während die prognostischen Faktoren Hinweise auf den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf geben, erlauben prädiktive Faktoren eine Auskunft darüber, auf welche Therapie eine Patientin unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Gegebenheiten ansprechen kann [REGI05].

Eine genauere Definition bietet die AGO an:

„Ein Prognosefaktor ist jeder zum Zeitpunkt der Primäroperation erhobene Messwert, der mit dem krankheitsfreien Überleben oder dem Gesamtüberleben korreliert, ohne dass eine adjuvante Systemtherapie durchgeführt wurde. Damit korreliert ein Prognosefaktor mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung.
Ein prädiktiver Faktor ist jeder Messwert, der mit dem Ansprechen auf eine gegebene Therapie korreliert." [WWW02]

Die Prognosefaktoren von klinischer Relevanz finden sich in nachfolgender Tabelle:

Tabelle 16: Etablierte und neuere Prognosefaktoren von klinischer Relevanz (Quelle: [CHAR05])

Etablierte Prognosefaktoren	Neuere Prognosefaktoren
• TNM-Status • Morphologie • Lymphangiosis • Steroidhormonrezeptorstatus • Menopausenstatus • HER-2/neu-Status • Peritumorale Gefäßinvasion	• Proliferation und Ploidie (z.B. S-Phase, EGF-Rezeptor) • Tumorzellnachweis im Knochenmark • Onkogene / Suppressorgene (z.B. HER-2/neu, p53, TGF-α und -β) • Invasion und Metastasierung (uPA, PAI-1, Kathepsine)

Die AGO benennt die Evidenzlage für die einzelnen Prognosefaktoren (vgl. Teil 1, Oxford Level of Evidence) folgendermaßen:

Tabelle 17: Evidenzlage zu Prognosefaktoren beim metastasierten Mammakarzinom gemäß AGO [WWW02]

Prognosefaktoren	Oxford LOE	GR	AGO
Tumorgröße	1a	A	++
Nodalstatus	1a	A	++
Metastasen	1a	B	++
Histologischer Tumortyp	2c	C	++
Grading (n. Elston-Ellis)	2a	B	++
Alter	2a	B	++
Peritumoraler Lymph- und Blutgefäßeinbruch	2b	B	+
ER / PR	2a	B	++
UPA / PAI-1 (ELISA)	1a	A	+
HER-2 (ICH, FISH)	2b	B	+/-
Nachweis epithelialer Zellen im Knochenmark	1a	B	+/-

Prognosefaktoren	Oxford LOE	GR	AGO
Proliferationsmarker	2b	B	+/-
• Thymidin-labeling Index	1b	B	+/-
• S-Phase	2b	B	+/-
• Ploidie	2b	B	+/-
• Ki-67	2b	B	+/-
Nachweis von Gen- oder Proteinprofilen (arrays)	2b	C	-

Als prädiktive Faktoren – also Faktoren zur Vorhersage des Therapieansprechens – gelten:

- positive Hormonrezeptoren für das Ansprechen auf eine Hormontherapie,
- eine Überexprimierung von HER-2/neu für das Ansprechen auf eine Immuntherapie,
- ein hoher Anteil von Zellen in den entscheidenden Zellteilungsphasen für das Ansprechen auf eine Chemotherapie [WWW11].

Eine ausführliche Bewertung der einzelnen prädiktiven Faktoren wurde wiederum von der AGO aufgestellt:

Tabelle 18: Prädiktive Faktoren beim metastasierten Mammakarzinom [WWW02]

Therapie	Faktor	Oxford LOE	GR	AGO
Endokrine Therapie (ET)	ER- / PR-Status	1a	A	++
ET	HER-2-Status	3a	C	+/-
2nd line ET	Ansprechen auf 1st line ET	2b	B	+
GnRH	Menopausenstatus	1c	A	++
Aromatasehemmer	Menopausenstatus	1c	A	++
Taxane	HER-2-Status	2b	C	-
Anthrazykline	HER-2-Status	3b	C	+/-
Chemotherapie	Zirkulierende Tumorzellen	1b	B	+/-
Trastuzumab	HER-2-Status	1b	A	++
	HER-2-shed antigen	2b	C	+/-

2.2.8.7 Prognostische Scores für das metastasierte Mammakarzinom

Insgesamt gibt es zwei Scores, die eine Aussage über die Prognose beim metastasierten Mammakarzinom erlauben: der Possinger-Score und der prognostische Index nach Yamamoto et al.

Der Possinger-Score berücksichtigt die Parameter krankheitsfreies Intervall, Metastasenlokalisation und den Rezeptorstatus. Für die einzelnen Kategorien werden jeweils Punktwerte vergeben, welche addiert einen Gesamtpunktwert ergeben, der eine Einteilung in eine günstige, eine intermediäre oder eine ungünstige prognostische Situation ermöglicht:

Tabelle 19: Berechnung des Possinger-Scores [POSS93]

Parameter		Punkte
Krankheitsfreies Intervall		
	< 2 Jahre	1
	≥ 2 Jahre	3
Metastasenlokalisation		
	Knochen, Haut, Weichteil, Erguss	je 1
	Knochenmarkskarzinose (mit peripherer Zytopenie)	4
	Lunge (≤ 10 Knoten)	3
	Lunge (> 10 Knoten)	5
	Lymphangiosis pulmonis (mit klinischer Symptomatik)	6
	Leber	6
Rezeptorstatus		
	positiv	1
	unbekannt	2
	negativ	3
Prognoseeinstufung		
	günstig	< 7
	intermediär	7 - 10
	ungünstig	≥ 11

Yamamoto et al untersuchten mit multivariaten Regressionsanalysen 233 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs bezüglich signifikanter prognostischer Faktoren und validierten ihre Daten mit 315 weiteren Patientinnen, die mit Anthrazyklin-haltigen Therapieregimen behandelt wurden. In ihrem Index werden die Faktoren adjuvante Chemotherapie, distante Lymphknotenmetastasen, Lebermetastasen, Serum-LDH und das krankheitsfreie Intervall berücksichtigt, für die jeweils ein Punktwert vergeben wird. Die Summe alle Einzelpunktwerte erlaubt die Einteilung in eine günstige, intermediäre oder ungünstige Risikogruppe, für die jeweils eine mittlere Überlebenszeit (MÜZ) in Monaten angegeben ist [YAMA98]:

Tabelle 20: Prognostischer Index nach Yamamoto et al [YAMA98]

Parameter		Punkte
Adjuvante Chemotherapie		
	nicht erhalten	0
	erhalten	1
Distante Lymphknotenmetastasen		
	fehlend	0
	vorhanden	1
Lebermetastasen		
	fehlend	0
	vorhanden	1

Parameter		Punkte
Serum-LDH		
	≤ untere Normwertgrenze	0
	> untere Normwertgrenze	1
Krankheitsfreies Intervall		
	≥ 24 Monate	0
	< 24 Monate	2
Prognoseeinstufung		
	günstig (MÜZ: 45,5 Monate)	0 oder 1
	intermediär (MÜZ: 24,6 Monate)	2 oder 3
	ungünstig (MÜZ: 10,6 Monate)	4, 5 oder 6

In der klinischen Praxis im deutschsprachigen Raum hat sich der Possinger-Score zur Einschätzung der Prognose etabliert.

2.3 Die Empfehlungen der S3-Leitlinie zum metastasierten Mammakarzinom

Bevor in diesem Abschnitt gezielter auf die einzelnen Empfehlungen der Leitlinie zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms eingegangen wird, welche die Basis für das zu erstellende wissensbasierte System darstellen, werden zunächst die Evidenzlevel näher betrachtet, die zur Bewertung therapeutischer Maßnahmen herangezogen werden können.

2.3.1 Evidenzlevel bei der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms

Für die Bewertung einer medizinischen Maßnahme hat das Oxford Centre for Evidence based Medicine (CEBM) „Evidenzlevel“ zur Einschätzung der Validität von Evidenz für die Bereiche „Therapie / Prävention, Ätiologie / Schaden“, „Prognose“, „Diagnose“, „Differentialdiagnose, Symptomprävalenzstudien“ und „ökonomische und Entscheidungsanalysen“ entwickelt. Für den in dieser Arbeit betrachteten Bereich der Therapie sind die Evidenzlevel vom CEBM folgendermaßen definiert (vgl. Teil 1):

Tabelle 21: Evidenzlevel der CEBM für therapeutische Maßnahmen, Mai 2001 [WWW12]

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm
1a	SR (with homogeneity) of RCTs
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)
1c	All or none
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., < 80 % follow-up)

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies
3b	Individual case-control study
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

Bei der Bewertung der Evidenz wird im Zusammenhang mit Mammakarzinomen häufig auf die durch die Canadian Task Force on Preventive Health Care modifizierte Klassifikation der Evidenzniveaus zurückgegriffen. Die mit römischen Zahlen bezifferten Klassen weisen wie die Evidenzlevel der CEBM fünf Klassen auf, sind aber – anders als die Oxford Levels of Evidence, die auch für die Erstellung der nationalen S3-Leitlinie verwendet wurden – nicht weiter in Unterklassen unterteilt [WOOL90]:

I.....mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie mit gutem Design
II .....nicht-randomisierte kontrollierte Studie mit gutem Design
III .....Kohorten- oder Fall-Kontrollstudien von mehreren Arbeitsgruppen; Studien mit ungenügendem Design
IV.....Indirekte Vergleiche zwischen Gruppen mit oder ohne Intervention; dramatische Ergebnisse unkontrollierter Studien
V .....Expertenmeinung, die auf klinischer Erfahrung beruht; beschreibende Studien; Berichte von Expertenkomitees.

Zusätzlich zu der Angabe des Evidenzniveaus, das sich stark an wissenschaftlichen Kriterien orientiert, werden für einzelne Maßnahmen Empfehlungsgrade angegeben, die ihnen eine Bedeutung im Diagnose- und Behandlungsprozess zuordnen [WOOL90]:

A .....Starke Evidenz für die Empfehlung einer Intervention
B .....Schwache Evidenz für die Empfehlung einer Intervention
C .....Ungenügende Evidenz für die Empfehlung einer Intervention
D .....Schwache Evidenz für die Ablehnung einer Intervention
E.....Starke Evidenz für die Ablehnung einer Intervention

Diese Angaben werden in der Praxis häufig um die Bewertung des klinischen Nutzens ergänzt, der zwischen 0 (Daten lassen keinen Nutzen vermuten) und +++ (Daten können als alleiniges Kriterium für eine klinische Entscheidung benutzt werden) liegt [HAYE96].

Dass ein hohes Evidenzniveau nicht immer zwingend mit einem hohen Empfehlungsgrad verbunden ist und auch nicht vice versa, zeigen die folgenden, beispielhaft aufgeführten Konstellationen:

Evidenzniveau I, Empfehlungsgrad A

Die Intervention bringt nachgewiesenermaßen einen Vorteil für die Patientin und sollte ihr unbedingt empfohlen werden.

Evidenzniveau III, Empfehlungsgrad C
Untersuchungen über die Intervention sind nicht ausreichend, um einen Vorteil nachzuweisen, der Einsatz kann in besonderen Situationen erwogen werden.

Evidenzniveau II, Empfehlungsgrad D
Es existieren Hinweise, dass die Intervention Nachteile für die Patientin bringt und sie deshalb nicht angewandt werden soll.

Evidenzniveau V, Empfehlungsgrad A
Untersuchungen über die Intervention sind nicht (mehr) möglich, ein Vorteil für die Patientin erscheint jedoch offensichtlich.

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit werden häufig neben den Oxford-Evidenzleveln und den zugehörigen Empfehlungsgraden diejenigen der AGO angeführt, die folgendermaßen festgelegt sind:

++.....Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin von großem Vorteil, kann für die Patientin von großem Vorteil sein, kann uneingeschränkt empfohlen werden und sollte durchgeführt werden.

+.....Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist für die Patientin von eingeschränktem Vorteil und kann durchgeführt werden.

+/- .....Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention hat bisher keinen Vorteil gezeigt und kann in Einzelfällen durchgeführt werden. Aufgrund der Datenlage kann keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden.

-.....Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention kann für die Patientin von Nachteil sein und sollte eher nicht durchgeführt werden.

-- .....Diese Untersuchung oder therapeutische Intervention ist von Nachteil für die Patientin und sollte auf jeden Fall vermieden bzw. unterlassen werden.

2.3.2 Allgemeine Empfehlungen

Die Empfehlungen zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms finden sich im Abschnitt B der S3-Leitlinie, der das rezidivierte Mammakarzinom behandelt. Nach einführenden Erläuterungen zur Definition und Prognose folgen zunächst Empfehlungen zum lokalen bzw. lokoregionalen Rezidiv, bevor die Therapie bei Fernmetastasierung im Abschnitt B4 vorgestellt wird.

Ausgehend von dem Wissen, dass nach heutigem Kenntnisstand eine Langzeitheilung nur in wenigen Ausnahmefällen zu erreichen ist, werden folgende Voraussetzungen für einen relativ günstigen Krankheitsverlauf angeführt:

- Solitär auftretende Fernmetastasen, die lediglich Knochen und / oder Haut betreffen
- Positiver Hormonrezeptorstatus
- Günstiges Grading (G1 oder G2)
- Negativer HER-2-Onkogen-Status [DKG04].

Ein rezidivfreies Intervall von mehr als zwei Jahren wird ebenfalls als günstiger Faktor betrachtet und wird mit einer längeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert.
Die ersten angeführten Prinzipien in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms – Statement 61 und 62 – widmen sich im Sinne der „Good Clinical Practice" (GCP) der Vorgehensweise zur Ermittlung der optimalen Behandlungsstrategie:

Statement 61
Die Patientin mit nachgewiesenen Fernmetastasen des Mammakarzinoms ist besonders ausführlich über Therapieoptionen aufzuklären und in die Entscheidung mit einzubeziehen.
Der Forderung der Patientin nach Informationen über alle relevanten verfügbaren Maßnahmen, inklusive supportiver und komplementärer Behandlungsmöglichkeiten, sollte nachgekommen werden.
(GCP)

Statement 62
Die Therapiewahl erfolgt krankheitsadaptiert und individualisiert nach den Erwartungen, Wertvorstellungen und Wünschen der Patientin, dem Beschwerdebild, dem Alter und Allgemeinzustand, der Aggressivität der Erkrankung und Lokalisation der Metastasen, der Art der adjuvanten und palliativen Vorbehandlung, dem HER-2-Status, dem Hormonrezeptorstatus und dem Menopausenstatus.
(GCP)

Hier wird auf die Einbindung der Patientin in den Therapieentscheidungsprozess mit einer entsprechenden Aufklärung und Weitergabe von therapierelevanten Informationen besonderes Augenmerk gelegt.
Im daran anschließenden Statement 63 werden die prognostischen und prädiktiven Faktoren für die palliative Therapie angeführt:

Statement 63
Folgende prognostische und prädiktive Faktoren können für den Einsatz einer palliativen Therapie definiert werden:
- der Hormonrezeptorstatus für eine Hormontherapie,
- der HER-2/neu-Onkogen-Status für eine Therapie mit Trastuzumab,
- eine Knochenmetastasierung für den Einsatz von Bisphosphonaten,
- das vorausgegangene Ansprechen auf eine chemo-endokrine Therapie für weitere systemische und lokale Therapien,
- der Performance-Status für den Effekt einer Chemotherapie.

(LOE 2, Empfehlungsgrad B)

Gemäß der Leitlinie sollen vor allem die prädiktiven Faktoren bei der Therapieauswahl berücksichtigt und eine Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie angestrebt werden [DKG04].
Da für alle Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom eine systemische Therapie in Betracht gezogen werden soll, widmen sich die folgenden Abschnitte der S3-Leitlinie der Hormon- bzw. Chemotherapie.

2.3.3 Empfehlungen zur Hormontherapie

Für die Durchführung einer Hormontherapie (endokrine Therapie) sind grundsätzlich alle genannten Faktoren relevant bis auf den HER-2-Status, da er die Wirkungsweise der Hormontherapie nicht beeinflusst:

> *„Der HER-2/neu-Status ist kein prospektiv validierter, prädiktiver Faktor für die Effektivität einer spezifischen endokrinen Therapie. Retrospektive Analysen bisheriger Studien erbrachten widersprüchliche Ergebnisse, so dass der HER-2/neu-Status nicht für die Auswahl der endokrinen Therapie beim MBC herangezogen werden sollte.“ [AGO07]*

Bei Patientinnen mit positivem Hormonrezeptorstatus sollte vorrangig eine Hormontherapie durchgeführt werden:

Statement 64
Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus. Generell sollte einer Hormontherapie vor Einsatz einer Chemotherapie der Vorzug gegeben werden.
(LOE 2b, Empfehlungsgrad D)

Bei der Angabe des Evidenzlevels und des Empfehlungsgrades gibt es eine Abweichung zu den von der AGO veröffentlichten Empfehlungen, die für die Indikation einer Hormontherapie den Evidenzlevel 1a und einen Empfehlungsgrad der Stufe A anführen [AGO07].
Die starke Forderung nach einer Hormontherapie liegt in ihrem günstigen Profil bezüglich der Toxizität und dem optimalen biologischen Effekt im Vergleich zur Chemotherapie begründet, was in der folgenden Abbildung dargestellt ist:

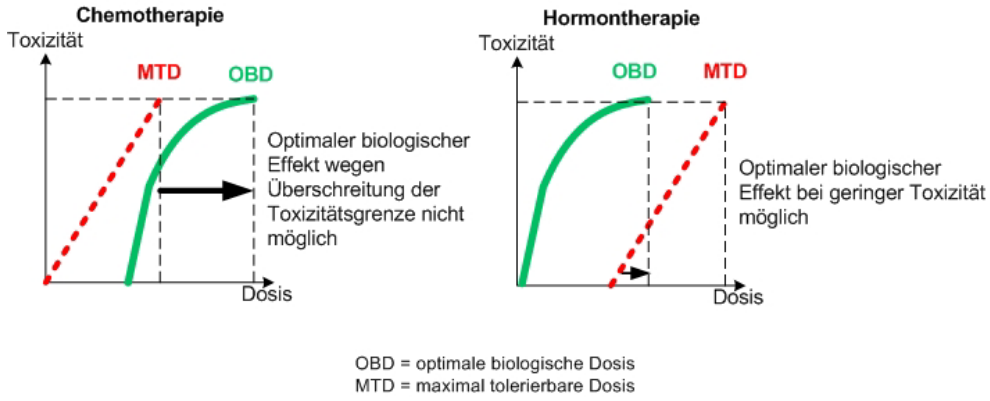


Abbildung 36: Vergleich der Therapieeffekte von ungezielten und gezielten Therapien [ROWI00]

Während die optimale biologische Dosis (OBD) bei einer Chemotherapie erst nach Überschreitung der maximal tolerierten Dosis (MTD) möglich ist, zeigt die Hormontherapie einen optimalen biologischen Effekt schon bei geringer Toxizität.
Außerdem konnten Clark et al bereits 1984 nachweisen, dass mehr als 30 % der Patientinnen auf eine endokrine Therapie bei mindestens einem positiven Hormonrezeptor – Östrogen- und / oder Progesteronrezeptor – ansprechen [CLAR84]:

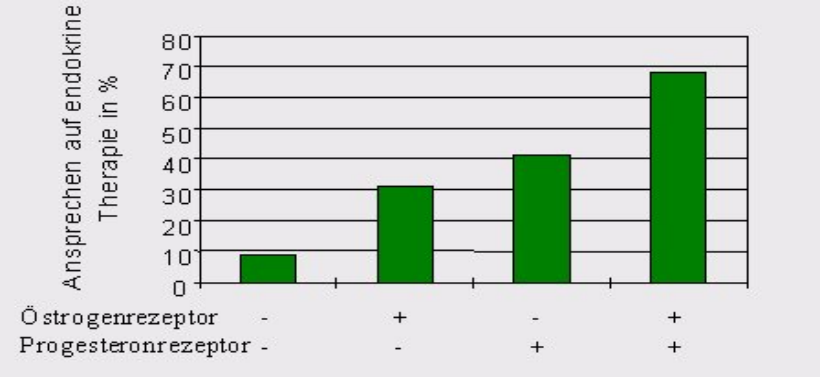


Abbildung 37: Ansprechen von Tumormetastasen auf Hormontherapie in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus [CLAR84]

Auch in der Leitlinie selbst werden vereinfacht Angaben zu den Ansprechraten bei einer endokrinen Therapie gemacht:

> *„Bei positivem Rezeptorstatus ist eine Remission bei 60 % der Patientinnen zu erwarten, bei negativem Hormonrezeptorstatus bei weniger als 10 %." [DKG04]*

Diese decken sich mit den von Clark et al veröffentlichten zu erwartenden Ansprechraten.
Kontraindikationen für eine Hormontherapie sind im Statement 65 der S3-Leitlinie festgehalten:

Statement 65
Die endokrine Therapie ist nicht indiziert bei:
- der Notwendigkeit der Erreichung einer schnellen Remission zur Abwendung von ausgeprägten Symptomen des betroffenen Organs,
- negativem Hormonrezeptorstatus,
- Hirnmetastasierung (keine ausreichende / suffiziente Therapie).

(LOE 2b, Empfehlungsgrad D)

Von einer kombinierten chemo-endokrinen Therapie rät die Leitlinie aufgrund der erhöhten Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens ab:

Statement 66
Eine kombinierte chemo-endokrine Therapie kann die Remissionsraten erhöhen, führt aber auch zu gesteigerter Toxizität ohne Verlängerung des progressionsfreien Intervalls oder des Gesamtüberlebens.

(LOE 1a, Empfehlungsgrad D)

Nach diesen allgemeinen Empfehlungen, die die systemische Behandlung in Form einer Hormontherapie von der Chemotherapie abgrenzen, gibt die Leitlinie in den folgenden Statements konkrete Empfehlungen zur Durchführung der Hormontherapie, getrennt nach dem Menopausenstatus der zu behandelnden Patientin.

2.3.3.1 Empfehlungen für postmenopausale Patientinnen

Statement 67
Erster endokriner Behandlungsschritt ist bei postmenopausalen Patientinnen der Einsatz eines Aromatasehemmers.
(LOE 1a, Empfehlungsgrad A)

Da bei postmenopausalen Patientinnen der Erhalt des Östrogenspiegels durch die Aromatisierung der Androgene im Fett- und Muskelgewebe sowie in der Leber erfolgt, sollen diese Patientinnen mit einem Aromatasehemmer behandelt werden.
Nach dem Versagen von Aromatasehemmern können auch Antiöstrogene, Östrogen-Rezeptor-Antagonisten oder hochdosierte Gestagene zum Einsatz kommen:

Statement 68
Ein weiterer Schritt in der endokrinen Behandlungskaskade bei postmenopausalen Patientinnen stellt der Einsatz von Antiöstrogenen, Östrogen-Rezeptor-Antagonisten oder hochdosierten Gestagenen (Megestrolacetat (MA) / Medroxyprogesteronacetat (MPA)) dar.
(LOE 3b, Empfehlungsgrad C)

2.3.3.2 Empfehlungen für prämenopausale Patientinnen

Statement 69
Bei prämenopausalen Patientinnen ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion (GnRH-Analoga, Ovarektomie, Bestrahlung der Ovarien) in Kombination mit Tamoxifen die Therapie der ersten Wahl.
(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)

Prämenopausale Patientinnen müssen zunächst durch die Ausschaltung der Ovarialfunktion auf einen postmenopausalen Status gebracht werden und können dann mit dem Antiöstrogen Tamoxifen behandelt werden.
Die Ausschaltung der Ovarialfunktion durch die Gabe von GnRH-Analoga hat im Vergleich zur Ovarektomie und zur Bestrahlung der Ovarien den Vorteil, dass sie reversibel ist. Das bedeutet, dass nach dem Absetzen der Medikamente der normale Zyklus wieder einsetzt, so dass die Patientin einem noch bestehenden Kinderwunsch nachkommen kann.

Nach dem Versagen der Kombinationstherapie von GnRH-Analogon und Tamoxifen kann Tamoxifen durch einen Aromatasehemmer ersetzt werden. Letzter Behandlungsschritt in der Hormontherapie ist – analog zu den postmenopausalen Patientinnen – die Gabe von hochdosierten Gestagenen:

Statement 70
In der Folge kann in der Prämenopause eine Ovarialsuppression in Kombination mit einem Aromatasehemmer zum Einsatz kommen. Einen weiteren Schritt stellt die Behandlung mit hochdosierten Gestagenen (MA / MPA) dar.
(LOE 2c, Empfehlungsgrad B)

Die S3-Leitlinie fasst die Entscheidung zur endokrinen Therapie sowie die endokrinen Therapiemöglichkeiten beim metastasierten Mammakarzinom in Form des folgenden Algorithmus zusammen:

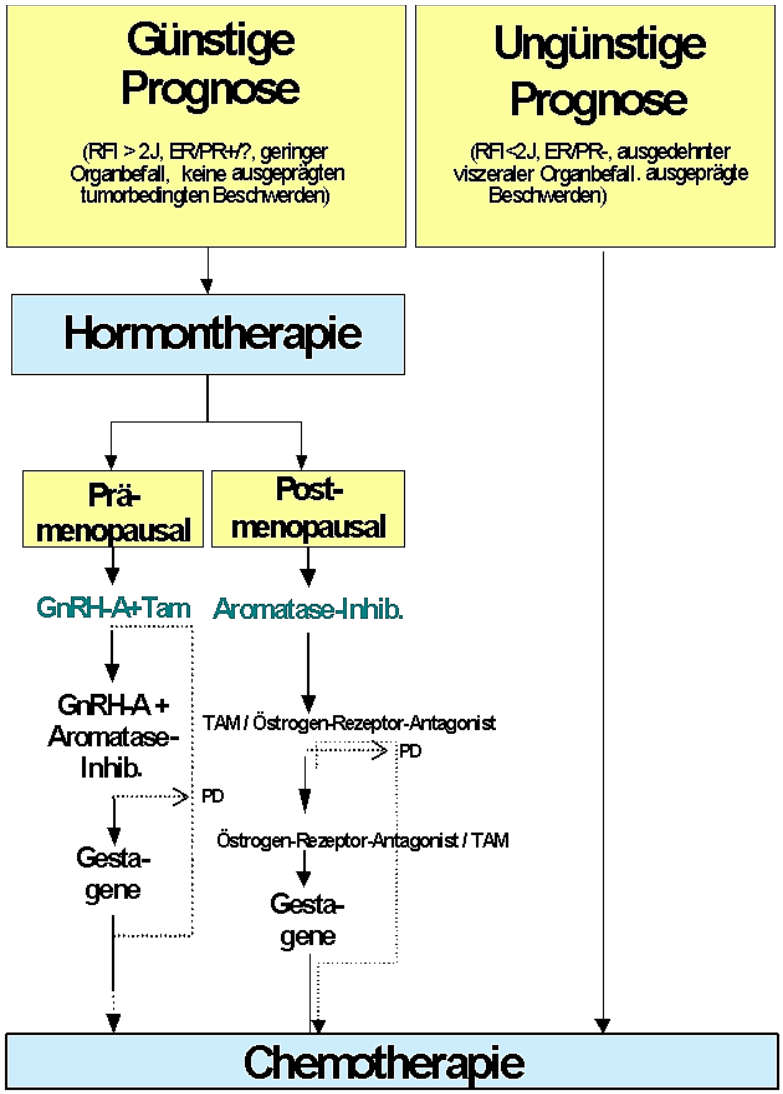


Abbildung 38: Therapiesequenz bei der Hormontherapie des metastasierten Mammakarzinoms (S3-Leitlinie)

2.3.4 Empfehlungen zur Chemotherapie

Eine Empfehlung zur Chemotherapie spricht die S3-Leitlinie für diejenigen Patientinnen aus, die aufgrund einer schlechten Prognose bzw. negativem Hormonrezeptorstatus nicht mit einer Hormontherapie behandelt werden können. Prinzipiell stehen für diese Patientinnen zwei unterschiedliche Optionen zur Verfügung: die Mono- und die Polychemotherapie.

Statement 74

Eine Polychemotherapie kann gegenüber einer Monochemotherapie zu einem geringen Überlebensvorteil führen, ist jedoch häufig mit einer höheren Rate an Toxizitäten verbunden.

Bei geringen Beschwerden und langsamem Tumorwachstum bzw. Ineffektivität einer endokrinen Therapie ist eine zytostatische Monochemotherapie sinnvoll.

Bei stärkeren Beschwerden und raschem Wachstum bzw. aggressivem Tumorverhalten, d.h. bei hohem Remissionsdruck, kann eine Polychemotherapie indiziert sein.

(LOE 1a, Empfehlungsgrad B)

Die Strategie der zytostatischen Therapieführung sowie der durch eine Reduktion des Allgemeinzustands (AZ) bzw. einer schnellen Progression oder starken Beschwerden induzierte Therapiewechsel sind in der Leitlinie anhand der folgenden Abbildungen dargestellt:

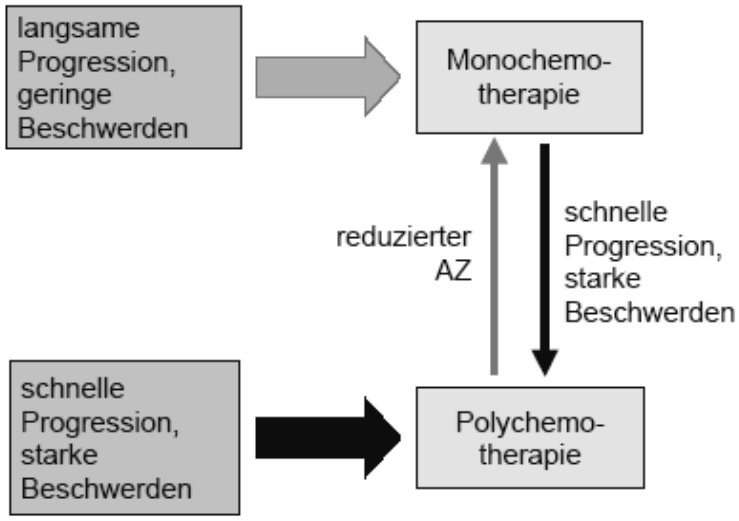


Abbildung 39: Strategie der zytostatischen Therapieführung (S3-Leitlinie)

Als geeignete Zytostatika nennt die S3-Leitlinie folgende Medikamente bzw. Kombinationen von Medikamenten:

Statement 75

Als Mittel der ersten Wahl gelten in der Monotherapie derzeit Anthrazykline (auch in liposomaler Form), Anthrachinone, Taxane und Vinorelbin. In der Kombination können diese Zytostatika untereinander bzw. mit weiteren Substanzen kombiniert werden. Die höchsten Remissionsraten werden mit einem Taxan in Kombination mit einem Anthrazyklin oder Antimetaboliten erreicht.

(LOE 1b, Empfehlungsgrad B)

Bei der Nennung der Anthrachinone handelt es sich höchstwahrscheinlich um einen Fehler, da diese Mittel lediglich in der Farbstoffindustrie als Ausgangssubstanz sowie im medizinischen Bereich als Abführmittel eingesetzt werden. In der graphischen Veranschaulichung der zytostatischen Therapieführung sind die Anthrachinone nicht in den einzelnen Therapieschritten als mögliches Therapeutikum aufgeführt, wie die nachfolgende Abbildung zeigt:

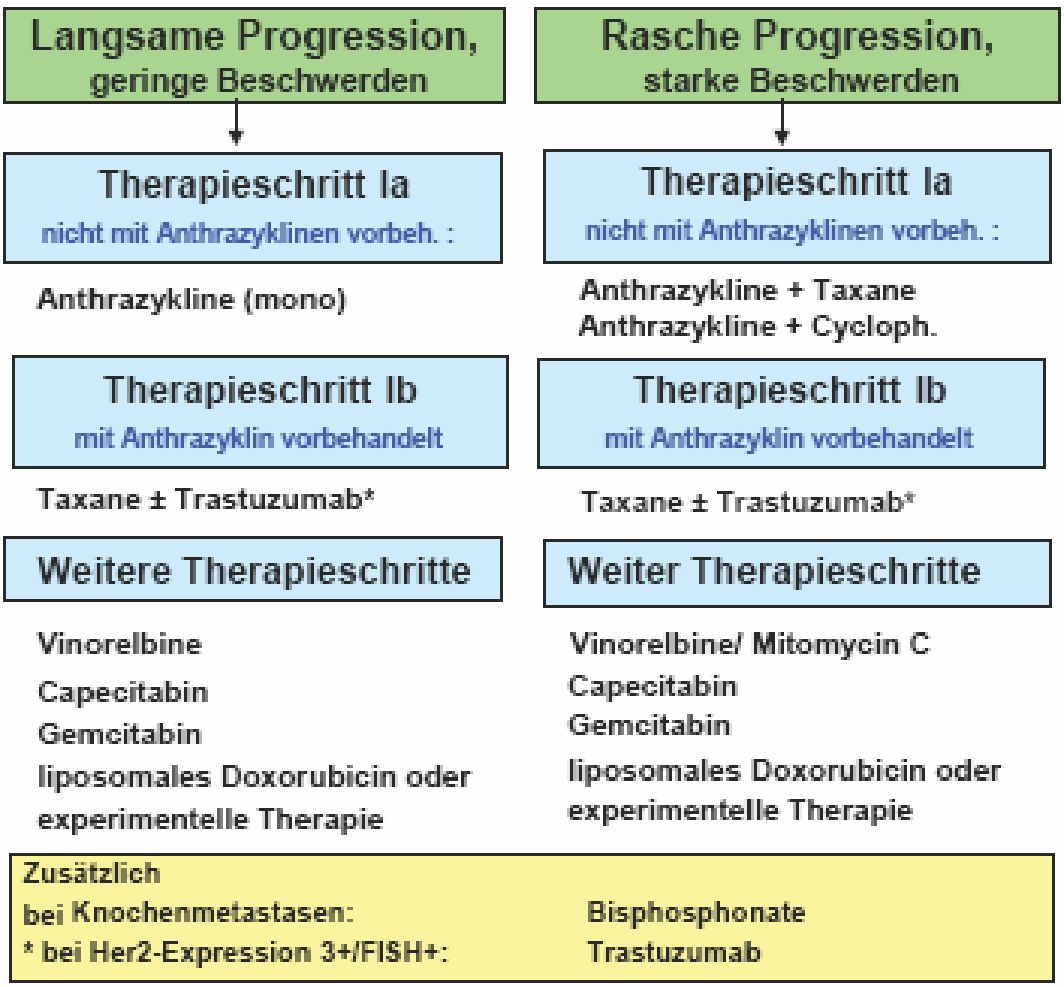


Abbildung 40: Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom (Forts. 2) (S3-Leitlinie)

Dieser in der S3-Leitlinie veröffentlichte Algorithmus bezieht sich auf eine günstige bzw. ungünstige Ausgangssituation und unterscheidet sich lediglich im Therapieschritt Ia bezogen auf die Progression und die Beschwerden. Für den Therapieschritt Ib, der bei einer Vorbehandlung mit Anthrazyklin Anwendung findet, und für die weiteren Therapieschritte gelten dieselben Empfehlungen, außer dass bei rascher Progression als weiterer Therapieschritt zusätzlich noch Mitomycin C in Kombination mit Vinorelbin empfohlen wird. Der Algorithmus lässt sich daher folgendermaßen vereinfachen:

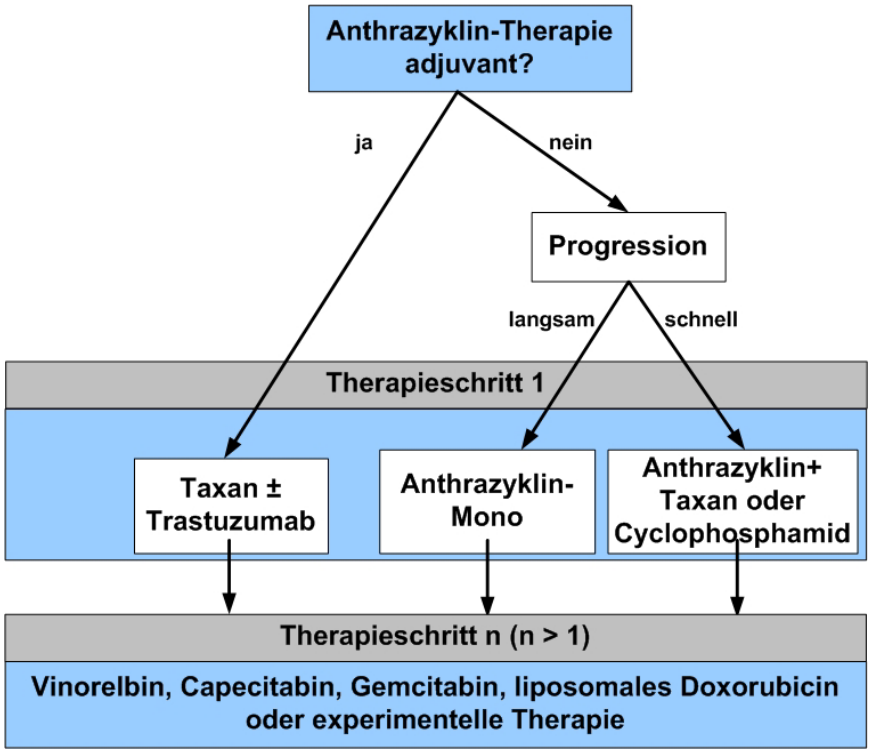


Abbildung 41: Algorithmus zur Chemotherapie gemäß S3-Leitlinie (vereinfacht; eigene Darstellung)

Im ersten Schritt unterscheidet dieser vereinfachte Algorithmus, ob die Patientinnen adjuvant bereits eine Anthrazyklin-haltige Therapie bekommen haben. Falls ja, sollen sie Taxan erhalten, ggf. in Kombination mit Trastuzumab als Immuntherapie bei positivem HER-2/neu-Status. Sind die Patientinnen noch nicht mit Anthrazyklin vorbehandelt, so wird als weiterer Faktor die Progression betrachtet. Ist diese langsam, so erhalten die Patientinnen Anthrazyklin als Monotherapie, andernfalls eine Kombination von Anthrazyklin und Taxan oder Cyclophosphamid. Als weitere Therapieschritte sind unabhängig von der Vorbehandlung und der Progression die Wirkstoffe Vinorelbin, Capecitabin, Gemcitabin, liposomales Doxorubicin sowie experimentelle Therapien angeführt.

Für die Durchführung der Chemotherapie führt die Leitlinie des Weiteren drei Empfehlungen der GCP an. Bei der Auswahl des geeigneten Zytostatikums müssen auch der Allgemeinzustand sowie die Compliance der Patientin berücksichtigt werden:

Statement 71
Vor Durchführung einer Chemotherapie müssen der Allgemeinzustand der Patientin erhoben und die Compliance abgeschätzt werden.
(GCP)

Während der Therapie, die anhand von anerkannten Therapieregimen erfolgen sollte, muss zum einen regelmäßig eine Toxizitätsbeurteilung erfolgen und zum anderen der Therapieeffekt anhand von geeigneten Messparametern in regelmäßigen Abständen festgestellt werden:

Statement 72
Während der Therapie muss eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung (subjektiv und objektiv) erfolgen.
Die Dosierung soll ebenso wie die angestrebten Zeitintervalle gemäß generell akzeptierter Standard- bzw. aktuell publizierter Therapieregime erfolgen.
Nach Bestimmung eines geeigneten und repräsentativen Messparameters (Symptome, Tumormarker, Leitmetastase) vor Therapiebeginn sollte eine Evaluation des Therapieeffektes mindestens alle 3 Monate erfolgen.
Eine zytostatische Erhaltungstherapie verbessert nicht das Überleben, erhöht aber die Toxizität.
Daher wird eine intermittierend, jeweils nur bei Progress durchzuführende zytostatische Therapie empfohlen.
(GCP)

Anders als bei einer Hormontherapie, die über einen Zeitraum von fünf Jahren gegeben werden sollte, wird eine Chemotherapie jeweils nur bei Progression durchgeführt, und von einer Erhaltungstherapie wird aufgrund der hohen Toxizität abgeraten.
Als Gründe für den Abbruch einer Chemotherapie führt die Leitlinie zum einen das Fortschreiten der Erkrankung und zum anderen eine nicht zu tolerierende Toxizität an:

Statement 73
Eine sofortige Beendigung der Therapie sollte bei Progress oder nicht tolerabler Toxizität erfolgen.
(GCP)

Des Weiteren empfiehlt die Leitlinie eine sequenzielle Therapiestrategie, bei der nach Versagen von Anthrazyklinen und Taxanen weitere Medikamente eingesetzt werden können:

Statement 76
Nach Versagen von Anthrazyklinen und Taxanen können mit weiteren Chemotherapieregimen ein Ansprechen und eine Linderung von Beschwerden erreicht werden.
(LOE 2b, Empfehlungsgrad B)

Zu den dosisintensivierten und Hochdosis-Therapien äußert sich die Leitlinie kritisch und empfiehlt diese nur eingeschränkt für Patientinnen in klinischen Studien:

Statement 77
Dosisintensivierte und Hochdosis-Therapien zeigen bisher keine Verbesserung des Überlebens und sollten weiteren Studien vorbehalten sein.
(LOE 1b, Empfehlungsgrad B)

2.3.5 Empfehlungen zur Immuntherapie

Auch wenn ein positiver HER-2/neu-Rezeptorstatus mit einer schlechteren Prognose verbunden ist, kann diesen Patientinnen mit einer Immuntherapie geholfen werden. Daher sollte der HER-2/neu-Status bereits am Primärtumor bestimmt und für eine Therapieauswahl im metastasierten Stadium als mitentscheidender Faktor herangezogen werden:

Statement 78
Die Bestimmung des HER-2/neu-Status ist im Vorfeld einer potentiellen Therapie mit Trastuzumab indiziert. Auf die Bestimmungen am Primärtumor sollte zurückgegriffen werden.
(LOE 1c, Empfehlungsgrad A)

Die Gabe von Trastuzumab erfolgt in Kombination mit einer zytostatischen Therapie – außer in Kombination mit Anthrazyklinen – oder als Monotherapie bei Versagen von Anthrazyklinen und Taxanen:

Statement 79
Eine Indikationsstellung für Trastuzumab ergibt sich bei HER-2/neu positiver Erkrankung in Kombination mit einer Chemotherapie (keine Anthrazykline) oder als Monotherapie nach Vorbehandlung mit Taxanen und Anthrazyklinen.
(LOE 1b, Empfehlungsgrad B)

Zurzeit ist in den Algorithmen der S3-Leitlinie allerdings nur die Kombination mit Taxanen nach Versagen von Anthrazyklinen festgehalten:

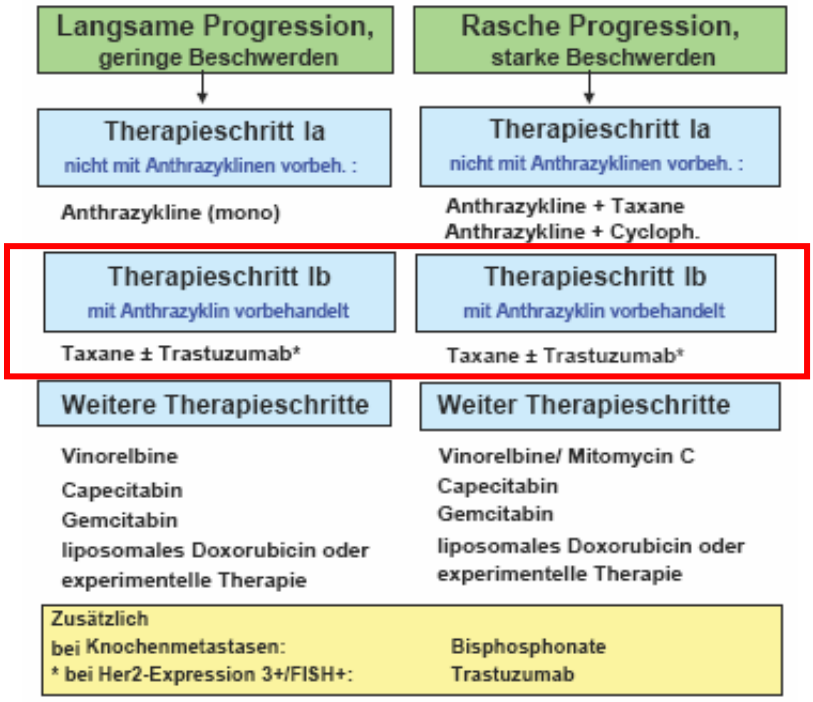


Abbildung 42: Kombination von Trastuzumab und zytostatischer Therapie (S3-Leitlinie)

Aufgrund der Kardiotoxizität [PUGA05] muss vor und während einer Behandlung mit Trastuzumab die Herzfunktion untersucht und kontrolliert werden:

Statement 80
Eine Überwachung der Herzfunktion ist vor Beginn und während einer Therapie mit potentiell kardiotoxischen Substanzen unerlässlich.
(GCP)

2.3.6 Metastasenlokalisationsbezogene Therapien

Die Abschnitte B4.6 und B4.7 der S3-Leitlinie widmen sich der speziellen Behandlung von Metastasen bezogen auf ihre Lokalisation: Skelettmetastasen, Hirnmetastasen, viszerale Fernmetastasen sowie der maligne Pleuraerguss.

2.3.6.1 Therapie von Skelettmetastasen

Für die lokale Behandlung von Skelettmetastasen können eine Strahlentherapie oder eine operative Therapie zum Einsatz kommen.
Die Indikationen zur Strahlentherapie von Knochenmetastasen werden in Statement 81 angeführt:

Statement 81

Die Strahlentherapie ist bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen die lokale Therapie der Wahl. Indikationen zur Strahlentherapie sind:

- lokale Schmerzsymptomatik
- Stabilitätsgefährdung (ggf. in Kombination mit operativer Stabilisierung)
- Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen, insbesondere neurologische Symptome (Notfall: Rückenmarkskompression)
- pathologische Frakturen (sofern nicht operativ versorgbar)
- postoperativ nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen, sofern lediglich nichtresezierende Verfahren angewendet wurden.

(LOE 1a, Empfehlungsgrad B)

Während durch die Strahlentherapie eine Schmerzkontrolle, Mobilitäts- und Funktionsverbesserung sowie eine Minderung der Frakturgefahr erreicht werden kann, können durch operative Maßnahmen die Funktion und die Stabilität der Knochen wiederhergestellt bzw. erhalten werden, was einen wichtigen Beitrag zum Erhalt der Lebensqualität der Patientin leistet:

Statement 82

Die operative Therapie von Skelettmetastasen erfolgt zur Schmerzbehandlung und zur Wiederherstellung oder Erhalt von Funktion und Stabilität im Sinne der Lebensqualität.

Die Entscheidung zur Operation ist in Abhängigkeit von der Dringlichkeit und vom Therapieziel ggf. interdisziplinär durch Operateur (Chirurg, Orthopäde, Neurochirurg), Radioonkologen, betreuenden onkologisch versierten Facharzt und Schmerztherapeuten festzulegen.

(LOE 1c, Empfehlungsgrad B)

Die vier Indikationen für eine operative Therapie sind in Statement 83 angeführt:

Statement 83

Indikationen zur operativen Therapie sind:

- pathologische Frakturen (vor allem im Bereich der unteren Extremitäten und des Acetabulums)
- instabile pathologische Wirbelkörperfrakturen
- progrediente spinale oder radikuläre Kompressionen (strahlentherapeutische Option beachten)
- drohende Frakturen der unteren Extremitäten.

(LOE 1c, Empfehlungsgrad B)

Als systemisch unterstützende Therapie ist auch der Einsatz von Bisphosphonaten bei Knochenmetastasen indiziert, durch welche die Knochenstruktur gestärkt und somit Frakturen vorgebeugt werden kann. Ihr Einsatz ist in folgendem Statement festgeschrieben:

Statement 84
Indikationen zur Bisphosphonattherapie sind: Hyperkalzämie, metastasenbedingter Knochenschmerz, osteolytische Metastasen und die Tumortherapie-induzierte manifeste Osteoporose.
(LOE 1b, Empfehlungsgrad A)

Weiterführende Angaben zur Behandlung von Knochenmetastasen sind in der Leitlinie der AGO erwähnt. Hier finden sich neben den Indikationen zum Einsatz von Bisphosphonaten auch die in der Evidenz-basierten Medizin geforderten Angaben zum Oxford Level of Evidence (Oxford LOE), zum Empfehlungsgrad und zusätzlich noch die Empfehlung der AGO:

Tabelle 22: Evidenzlage für die Indikation zum Einsatz von Bisphosphonaten gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Indikation zum Einsatz von Bisphosphonaten	Oxford LOE	GR	AGO
Hyperkalzämie	1a	A	++
Knochenmetastasen	1a	A	++
Tumortherapie-assoziierte Osteopenie	1b	B	++
Prävention von Knochenmetastasen			
• Frühes Mammakarzinom	1b	D	+
• Fortgeschrittenes Mammakarzinom	2b	C	+/-
Prävention der Knochendichteminderung bei Patientinnen mit einem erhöhten Osteoporoserisiko	2b	C	+
Weiterbehandlung nach Progression	5	D	++

Für Maßnahmen bei einer akuten Einengung des Spinalkanals können folgende Evidenzgrade und Empfehlungen angegeben werden:

Tabelle 23: Evidenzlage bei akuter Einengung des Spinalkanals / Paraplegie gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Akute Einengung des Spinalkanals / Paraplegie	Oxford LOE	GR	AGO
Operative Dekompression, Reduktion des Tumorvolumens, operative Stabilisierung (< 24 h) und Radiotherapie (RT)	2b	C	++
Radiotherapie der Wirbelsäule (< 24 h) +/- Steroide	3b	C	++
Zeitnaher Behandlungsbeginn			++

Für die Behandlung von Knochenmetastasen mit Radionukliden kann nicht nur für das Therapieverfahren, sondern auch für die einzelnen Radionuklide ein Evidenzniveau angegeben werden:

Tabelle 24: Evidenzlage zur Behandlung von Knochenmetastasen mit Radionukliden gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Behandlung von Knochenmetastasen mit Radionukliden	Oxford LOE	GR	AGO
Progression multipler / disseminierter Knochenmetastasen nach Ausschöpfung der Standardtherapie und bei therapierefraktären Schmerzen	1b	B	+
^{186}Rhenium-Hydroxyethyliden-Diphosphonat (^{186}Re-HEDP)	2b	B	+
^{153}Samarium	1b	B	+
^{89}Strontium (^{89}Sr)	1b	B	+

Für die Indikationen zur chirurgischen Intervention bei Knochenmetastasen der Wirbelsäule gibt die AGO bei akuter Einengung des Spinalkanals mit zunehmenden neurologischen Symptomen und / oder mit pathologischen Frakturen, bei Instabilitäten der Wirbelsäule und bei erneuter Manifestation in vorbestrahlten Bereichen ein Oxford-Evidenzniveau von 2b, den Oxford-Empfehlungsgrad C und eine stark positive Empfehlung (++) von Seiten der AGO an. Als Möglichkeiten der chirurgischen Behandlung werden hierfür mit einem Evidenzniveau Oxford LOE 3b, GR C und AGO ++ Marknägel, Osteosynthese, Knochenfragmentersatz durch RPMMA oder Titanspacer, Endoprothesen und die Vertebro- bzw. Osteoplastie genannt.

Auch für die Radiotherapie bei Knochenmetastasen führt die AGO Evidenzniveaus an, zum einen allgemein für verschiedene Arten von Knochenmetastasen und zum anderen für das akute Schmerzrezidiv nach Vorbestrahlung von Knochenmetastasen:

Tabelle 25: Evidenzlage zur Radiotherapie von Knochenmetastasen gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Radiotherapie von Knochenmetastasen	Oxford LOE	GR	AGO
Knochenmetastasen			
• mit Frakturrisiko	1a	B	++
• mit Funktionseinschränkung	1a	B	++
• mit Knochenschmerzen	1a	B	++
• asymptomatisch isolierte Knochenmetastasen	5	D	+/-

Diese Angaben werden mit dem Hinweis der Abwägung des potentiellen Therapiebenefits mit den Risiken einer Myelosuppression ergänzt.

Tabelle 26: Evidenzlage zum akuten Schmerzrezidiv nach Vorbestrahlung von Knochenmetastasen gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Akutes Schmerzrezidiv nach Vorbestrahlung von Knochenmetastasen	Oxford LOE	GR	AGO
Rezidivierende Knochenschmerzen in vorbestrahlten Skelettanteilen			
• Einzeldosis-RT (1 * 8 Gy)	3b	C	++
• Fraktionierte RT (6 * 4 Gy)	3b	C	+
• Radionuklidtherapie	3b	C	+

2.3.6.2 Therapie von Hirnmetastasen

Die spezielle Behandlung von Hirnmetastasen ist abhängig von der Anzahl der Metastasen: bei isolierten Metastasen ist eine Operation oder eine Radiotherapie indiziert, bei multiplen Metastasen ist ein operativer Eingriff nicht mehr möglich, so dass hier eine Bestrahlung des gesamten Hirnschädels erfolgt.

Die Empfehlungen zur Behandlung von Hirnmetastasen sind in den Statement 85 und 86 der Leitlinie festgehalten:

Statement 85

Eine isolierte Hirnmetastase kann, insbesondere bei kontrollierter extrazerebraler Erkrankung, durch Operation oder stereotaktische Einzeitbestrahlung bzw. fraktionierte Bestrahlung (SFRT) behandelt werden.

(LOE 2a, Empfehlungsgrad C)

Bezüglich der Effektivität von Operation und Radiochirurgie hält die Leitlinie fest, dass die beiden Verfahren als gleichwertig betrachtet werden können [DKG04].

Statement 86

Bei multiplen Hirnmetastasen ist die perkutane Bestrahlungsbehandlung des gesamten Hirnschädels (Ganzhirn-Bestrahlung), unterstützt durch Steroidmedikation bei Vorliegen eines perifokalen Ödems, indiziert, um bestehende neurologische Symptome zu kontrollieren. Wesentliche (passager vollständige) Besserungen von Symptomen werden bei Kopfschmerzen in 50 - 70 %, bei Paresen in 30 - 40 % und bei zerebralen Dysfunktionen in 40 - 50 % erreicht.

(LOE 2a, Empfehlungsgrad A)

Während bei isolierten Metastasen eine Operation, eine stereotaktische Einzeitbestrahlung und die fraktionierte Bestrahlung (zur Schonung des umgebenden Hirngewebes) zum Einsatz

kommen können, ist bei multiplen Hirnmetastasen eine Bestrahlung des gesamten Hirnschädels indiziert.

Auch für den Bereich der ZNS-Metastasen, zu denen die Hirnmetastasen gezählt werden, gibt es ausführlichere Empfehlungen und Angaben zum Evidenzniveau durch die Veröffentlichungen der AGO aus dem Jahr 2006.

Für die Therapie singulärer Hirnmetastasen gelten folgende Evidenzniveaus bzw. Empfehlungsgrade:

Tabelle 27: Evidenzlage zur Therapie von singulären Hirnmetastasen gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Therapie von singulären Hirnmetastasen	Oxford LOE	GR	AGO
Neurochirurgie und Ganzhirnbestrahlung (verbessert lokale Kontrolle und Überleben)	2a	B	++
Neurochirurgie (NS)	2a	B	+
Stereotaktische Bestrahlung (SRS) < 3 cm Ø	2a	B	+

Die verschiedenen Formen der Radiotherapie (RT) bei solitären Hirnmetastasen werden folgendermaßen bewertet:

Tabelle 28: Evidenzlage zur Radiotherapie von solitären Hirnmetastasen gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Radiotherapie von solitären Hirnmetastasen	Oxford LOE	GR	AGO
Ganzhirn-RT + stereotaktische RT (Boost) vs. Ganzhirn-RT (verbessert lokale Kontrolle und Überleben)	1b	A	++
Ganzhirn-RT	1b	B	+
Stereotaktische RT (Läsionen < 3 cm Ø) Vorteil: „Single shot technique“	2a	B	+
Stereotaktisch fraktionierte RT (SFB)	3b	B	+/-

Bei der Therapie multipler Hirnmetastasen wird die Evidenzlage der verschiedenen Therapieoptionen folgendermaßen eingeschätzt:

Tabelle 29: Evidenzlage zur Therapie von multiplen Hirnmetastasen gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Therapie von multiplen Hirnmetastasen	Oxford LOE	GR	AGO
Ganzhirn-RT +/- Steroide:	1a	A	++
• verlängerte RT	3b	B	++
• 10 * 3 Gy	2b	B	+
Stereotaktische RT (1 - 4 Läsionen)	3b	C	+
Radiochemotherapie (Temozolomide; Topocetan)	3b	C	+/-
Steroide allein	3a	B	-
Chemotherapie allein	3a	D	-

Die diffuse Metastasierung in die Hirn- und Rückenmarkhäute (= Meningeosis carcinomatosa) wird in den Ausführungen der AGO gesondert betrachtet, und die möglichen therapeutischen Alternativen werden folgendermaßen bewertet:

Tabelle 30: Evidenzlage zur lokalen Therapie der Meningeosis carcinomatosa gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Lokale Therapie der Meningeosis carcinomatosa	Oxford LOE	GR	AGO
Intrathekale oder -ventriculäre Therapie:			
• MTX 10 - 15 mg 2 - 3*/Woche (+/- Folsäure)	2b	B	++
• Liposomales Cytarabin 50 mg, q 2w	3b	C	++
• Thiothepa	3b	C	+
• Steroide	4	D	+/-
Radiotherapie:			
• Fokal (bulky disease)	4	D	+
• Ganzhirnbestrahlung	4	D	+
• Neuroaxis (verbreitete spinale Läsionen)	4	D	-

2.3.6.3 Therapie von viszeralen Fernmetastasen

Zu den viszeralen Fernmetastasen zählt die S3-Leitlinie Leber- und Lungenmetastasen, den malignen Pleuraerguss und die Haut- und Weichteilmetastasen. Bei viszeraler Metastasierung kann unter folgenden Voraussetzungen noch eine lokale Therapie indiziert sein:

Statement 87

Bei Vorliegen viszeraler Metastasen (Leber / Lunge / andere) kann in Einzelfällen eine lokale Therapie indiziert sein, Voraussetzungen dafür sind

- keine disseminierten Metastasen,
- kein Lokalrezidiv oder Zweitkarzinom,
- Metastasen in einem Lappen, bei Befall beider Lappen keine Operationsindikation,
- Auftreten der Metastase nicht vor einem Jahr nach Primärbehandlung.

(LOE 3b, Empfehlungsgrad C)

Bei Lebermetastasen kann eine operative Metastasenresektion oder eine Radiofrequenzablation erfolgen, wenn die Metastasen isoliert in einem Leberlappen auftreten und extrahepatische Metastasen sowie Lokal- / lokoregionale Rezidive und Zweitkarzinome ausgeschlossen werden können. Im Anschluss an die lokale Therapie muss eine systemische Therapie erfolgen [DKG04].

Bei Lungenmetastasen ist eine Metastasenresektion nur bei einer solitären Lungenmetastase oder bei begrenztem Befall von nur einem Lungenlappen sowie nach Ausschluss von extrapulmonalen Metastasen möglich, an die sich ebenfalls eine systemische Therapie anschließen sollte. Nach kurativer Resektion von Lungenmetastasen beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate bis zu 35 % [DKG04].

Kommt es zu einer Pleurakarzinose und damit einhergehend zu symptomatisch relevanten Pleuraergüssen, so sollte eine Pleurodese mit Bleomycin oder Talkum durchgeführt werden:

Statement 88

Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung kann eine Pleurodese indiziert sein.

(LOE 2b, Empfehlungsgrad C)

Wenn maligne Pleuraergüsse symptomatisch relevant sind und sonstige Manifestationen nicht im Vordergrund stehen, ist eine Pleurodese indiziert (Bleomycin oder Talkum). Die Therapie des Pleuraergusses mit Mitoxantron ist nicht eindeutig belegt.

Für die Behandlung von Haut- und Weichteilmetastasen empfiehlt die S3-Leitlinie eine Exzision im Gesunden oder eine lokale perkutane Bestrahlung sowie die Anwendung eines topisch wirksamen Zytostatikums bei lokal begrenzten Befunden.

Auch in den Veröffentlichungen der AGO finden sich detaillierte Empfehlungen mit Angabe der jeweiligen Evidenzniveaus und der Empfehlungsgrade – unterschieden nach den Therapiealternativen bei der lokalen Therapie hepatischer Metastasen, isolierter Lungenmetastasen, Pleuraerguss, Aszites, malignem Perikarderguss, Knochenmarkskarzinose und Weichteilmetastasierung. Die jeweiligen Evidenzniveaus und die Empfehlungsgrade sind in den folgenden Tabellen getrennt nach den jeweiligen Metastasenlokalisationen angegeben.

Tabelle 31: Evidenzlage zur lokalen Therapie hepatischer Metastasen gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Lokale Therapie hepatischer Metastasen	Oxford LOE	GR	AGO
Hepatische Metastasektomie (R0): • in speziellen Fällen (Leberfunktion) • mit isolierten Metastasen • FNA • Perioperative Mortalität < 5 %	3b	C	+/-
Regionale Chemotherapie	3b	C	+/-
Regionale Strahlentherapie (SIRT)	4	C	+/-
Thermoablation (RFA, LITT, Kryotherapie)	3b	C	+/-

Tabelle 32: Evidenzlage zur lokalen Therapie isolierter Lungenmetastasen gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Lokale Therapie isolierter Lungenmetastasen	Oxford LOE	GR	AGO
Pulmonale Metastasektomie (R0) (bei Patientinnen mit solitären Metastasen und längerem DFI)	3b	C	+/-

Tabelle 33: Evidenzlage zur lokalen Therapie des Pleuraergusses gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Lokale Therapie des Pleuraergusses	Oxford LOE	GR	AGO
Thorakoskopie und Talkum-Pleurodese:	1b	B	++
• VATS (video-assisted thoracical Surgery)	5	D	++
Pleurodese:			
• Talkum	1b	B	++
• Bleomycin	2b	C	+
• Doxicyclin	2b	C	+/-
• Mitoxantron	2b	C	+/-
Verlängerte Applikation einer Pleuradrainage			-

Tabelle 34: Evidenzlage zur lokalen Therapie eines Aszites gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Lokale Therapie eines Aszites	Oxford LOE	GR	AGO
Aszites:			
• Punktion, Drainage	5	D	++
• Lokale Chemotherapie	5	D	+/-
• Systemische Therapie	3b	D	+

Tabelle 35: Evidenzlage zur Therapie eines malignen Perikardergusses gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Lokale Therapie eines malignen Perikardergusses	Oxford LOE	GR	AGO
Perikarderguss:			
• Drainage, Fensterung	3b	B	++
• VATS	4	D	+
• US-gesteuerte Punktion (Instillation von 10mg Mitoxantron)	5	D	+/-

Tabelle 36: Evidenzlage zur Therapie einer Knochenmarkskarzinose mit Panzytopenie gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Therapie einer Knochenmarkskarzinose mit Panzytopenie	Oxford LOE	GR	AGO
Low-dose e.g. wöchentliche Chemotherapie:			
• Epirubicin	5	D	++
• Taxane	5	D	++
• HER-2+: Trastuzumab	5	D	++

Tabelle 37: Evidenzlage zur lokalen Radiotherapie bei Weichteilmetastasierung (Quelle: www.ago-online.de)

Lokale Radiotherapie bei Weichteilmetastasierung	Oxford LOE	GR	AGO
Querschnitt / RM-Kompression (wenn keine sofortige operative Intervention erfolgt)	2b	C	++
Nervenplexus-Infiltration	3b	C	++
Weichteilmetastasen	3b	C	++

2.3.7 Leitlinien-Clearingbericht und Methodenreport

Als Vorbereitung für die nationale S3-Leitlinie hat das ÄZQ einen Leitlinien-Clearingbericht „Mammakarzinom“ mit dem Ziel veröffentlicht, die Methodik und den Inhalt bereits bestehender Leitlinien darzulegen und daraus Empfehlungen zu erstellen, die bei der Entwicklung einer nationalen, Evidenz-basierten Leitlinie zur Behandlung des Mammakarzinoms beachtet werden sollten [ÄZQ03].

In diesem Bericht werden für die Behandlung des Mammakarzinoms – adjuvant und palliativ – insgesamt sechzehn nationale und internationale Leitlinien hinsichtlich der Leitlinienentwicklung, des Formats und des Inhalts sowie der Anwendbarkeit bewertet. Keine der untersuchten Leitlinien erreichte mehr als 24 von 40 möglichen Punkten (Intervall: 7 - 24; MW: 17,44; Median: 18). Insgesamt sprechen sechs der sechzehn bewerteten Leitlinien Empfehlungen für das metastasierte Mammakarzinom aus:

- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO, Deutschland): Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome, State of the Art Meeting Gravenbruch, 2002
- Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative (CCO, Kanada): Diverse Empfehlungen
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN, USA): Breast Cancer, 2003
- National Health and Medical Research Council (NHMRC, Australien): Clinical practice guidelines for the management of advanced breast cancer, 2001
- Royal College of Radiologists (RCR, England): Guidelines on the non-surgical management of breast cancer, 1999
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, Schottland): Breast cancer in women, 1998

Außerdem identifiziert der Leitlinienbericht „Mammakarzinom“ für folgende acht Aspekte der Therapie von Lokalrezidiven bzw. Metastasen klinisch relevante Probleme und benennt Lösungsvorschläge:

- Operative Diagnose und Therapie von Lokalrezidiven und -metastasen
- Operative Therapie von Fernmetastasen
- Medikamentöse Therapie von Lokalrezidiven, -metastasen und Fernmetastasen
- Bildgebende Diagnostik von Lokalrezidiven
- Bildgebende Diagnostik von (Fern-)Metastasen
- Radioonkologische Therapie von (Fern-)Metastasen
- Spezifische Aspekte bei der Therapie des sekundär fortgeschrittenen Mammakarzinoms

Für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms werden vier vorbildliche Textbausteine für die S3-Leitlinie empfohlen, drei davon (Empfehlungen 60, 62 und 63) stammen aus der Leitlinie des NHMRC und die vierte (Empfehlung 61) aus der CCO.

Der zur S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“ veröffentlichte Methodenreport identifiziert zwar 21 Leitlinien, lediglich vier Leitlinien sprechen aber Empfehlungen für die Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms aus:

- National Breast Cancer Centre (NBCC, Australien): The clinical practice guidelines for the management of advanced breast cancer, 2001, die den Leitlinien des NHMRC entsprechen
- AGO: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie primärer und metastasierter Mammakarzinome, Version 2003, in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe für radiologische Onkologie (ARO)
- NCCN: Breast Cancer, 2003
- SIGN: Breast cancer in women, 1998

2.4 Nationale Leitlinien zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms im Vergleich

Da die national und international veröffentlichten Leitlinien aufgrund des raschen therapeutischen Fortschritts einer häufigen Aktualisierung unterworfen sind, widmet sich dieser Abschnitt dem Vergleich von verschiedenen Leitlinien in der jeweils aktuellsten vorliegenden Version und betrachtet die unterschiedlichen Empfehlungen zur Hormon- und Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms, da diesen beiden Therapieoptionen in der systemischen Therapie des fortgeschrittenen Brustkrebses eine besondere Bedeutung zukommt.

Für den Vergleich wurden neben den in den oben angeführten Dokumenten genannten Leitlinien auch in deren Aktualisierungen sowie nach weiteren national gültigen Leitlinien mit Empfehlungen zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms in den einschlägigen medizinischen Datenbanken (z.B. Pubmed, COCHRANE etc.) sowie bei nationalen Fachgesellschaften gesucht.

2.4.1 Hormontherapie

Für die Hormontherapie des metastasierten Brustkrebses sprechen folgende Leitlinien oder Leitlinien-ähnliche Dokumente Empfehlungen aus:

- Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Mammakarzinomen, Version 2007 (AGO)
- Systematische Therapie und Nachsorge beim Mammakarzinom, April 2006 – Deutsche Gesellschaft für Hämatologie (DGHO)
- Breast Cancer Version 2.2005 – Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN)
- Clinical Practice Guidelines: Management of advanced breast cancer, Januar 2001 (NHMRC)
- Breast Cancer in Women – A National Clinical Guideline, Oktober 1998 (SIGN)
- Breast Cancer Treatment, August 2007 – National Cancer Institute (NCI, USA)

- Aromataseinhibitoren bei der Behandlung postmenopausaler Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, Oktober 2003 (CCO)
- COCHRANE-Berichte und Protokolle:
    - Chemotherapie versus Hormontherapie als Monotherapien zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses (Review, April 2003)
    - Aromataseinhibitoren zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses (Protokoll, Oktober 2001)

Die nachfolgenden Abschnitte stellen zusammenfassend die in den Leitlinien gemachten Angaben bezogen auf die Hormontherapie des metastasierten Mammakarzinoms dar.

2.4.1.1 Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome, Version 2007 (AGO)

In den aktuell veröffentlichten Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome beschäftigt sich ein Kapitel mit der endokrinen Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Analog zu der S3-Leitlinie schätzt auch die Leitlinie der AGO die endokrine Therapie als Therapie der Wahl bei positiven bzw. unbekannten Hormonrezeptoren ohne hohen Remissionsdruck ein. Bei deutlicher Überexpression von HER-2/neu sieht die Leitlinie keine Kontraindikation für die Hormontherapie, verweist aber darauf, dass in diesem Fall alle endokrinen Therapien eine verminderte Effektivität haben. Als Ziele einer endokrinen Therapie werden genannt: die Wiederherstellung bzw. der langfristige Erhalt guter Lebensqualität und körperlicher Leistungsfähigkeit sowie die Linderung tumorbedingter Beschwerden bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen.

Für die Behandlung des metastasierten Brustkrebses bei prämenopausalen Patientinnen zieht die Leitlinie folgende Optionen in Betracht:

- GnRH + Tamoxifen
- Ovarian Function Suppression (Unterdrückung der Funktion der Ovarien, OFS)
- Tamoxifen
- GnRH + Anastrozol
- Aromatasehemmer ohne OFS.

Für postmenopausale Patientinnen liegt eine ausreichend große Evidenz für den Einsatz von folgenden Substanzen vor:

- Aromatasehemmer
- Tamoxifen
- Fulvestrant
- Toremifen
- MPA / MA.

Die sequenzielle Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen richtet sich nach der adjuvanten Vorbehandlung:

Für Patientinnen, die adjuvant Tamoxifen erhalten haben, wird als Erstlinientherapie ein Aromataseinhibitor der dritten Generation (LOE 1a, GR A, AGO ++), als Zweitlinientherapie Fulvestrant, Tamoxifen oder ein Aromataseinhibitor (jeweils LOE 3b, GR C, AGO +) und für weitere Therapielinien die Gabe von MPA / MA (LOE 4, GR D, AGO +) bzw. die Wiederholung der Vortherapie (LOE 5, GR D, AGO +) angeraten.
Nach adjuvanter Vorbehandlung mit einem Aromataseinhibitor soll die Patientin als Erstlinientherapie Tamoxifen (LOE 2b, GR B, AGO ++) oder Exemestan (LOE 2b, GR B, AGO +), nach Vorbehandlung mit nicht-steroidalen Aromataseinhibitoren als Zweitlinientherapie Fulvestrant (LOE 3b, GR C, AGO +) bzw. Tamoxifen (LOE 5, GR D, AGO +) – falls noch nicht als Erstlinientherapie gegeben – und in weiteren Therapielinien MPA / MA (LOE 4, GR C, AGO +) bzw. eine Wiederholung der Vortherapie (LOE 5, GR D, AGO +/-) erhalten.
Patientinnen, bei denen bei der adjuvanten Therapie von Tamoxifen auf einen Aromataseinhibitor gewechselt wurde, wird mit einem Evidenzlevel 4, Empfehlungsgrad D und AGO-Empfehlung + die Behandlung mit Fulvestrant oder einem Aromataseinhibitor empfohlen. Fulvestrant soll als Erstlinientherapie bei kurzem Tamoxifen-freien Intervall zum Einsatz kommen, bei einem Tamoxifen-freien Intervall von mehr als einem Jahr kann zunächst noch einmal Tamoxifen gegeben werden. Die Wahl des Aromataseinhibitors – steroidal oder nicht-steroidal – richtet sich nach dem Aromataseinhibitor, der adjuvant gegeben wurde.
Die nachfolgende Abbildung zeigt graphisch den sequenziellen Ablauf der einzelnen Therapielinien – abhängig von der Art der Vorbehandlung unter Angabe der Evidenzlevel und Empfehlungen für die einzelnen Therapien:

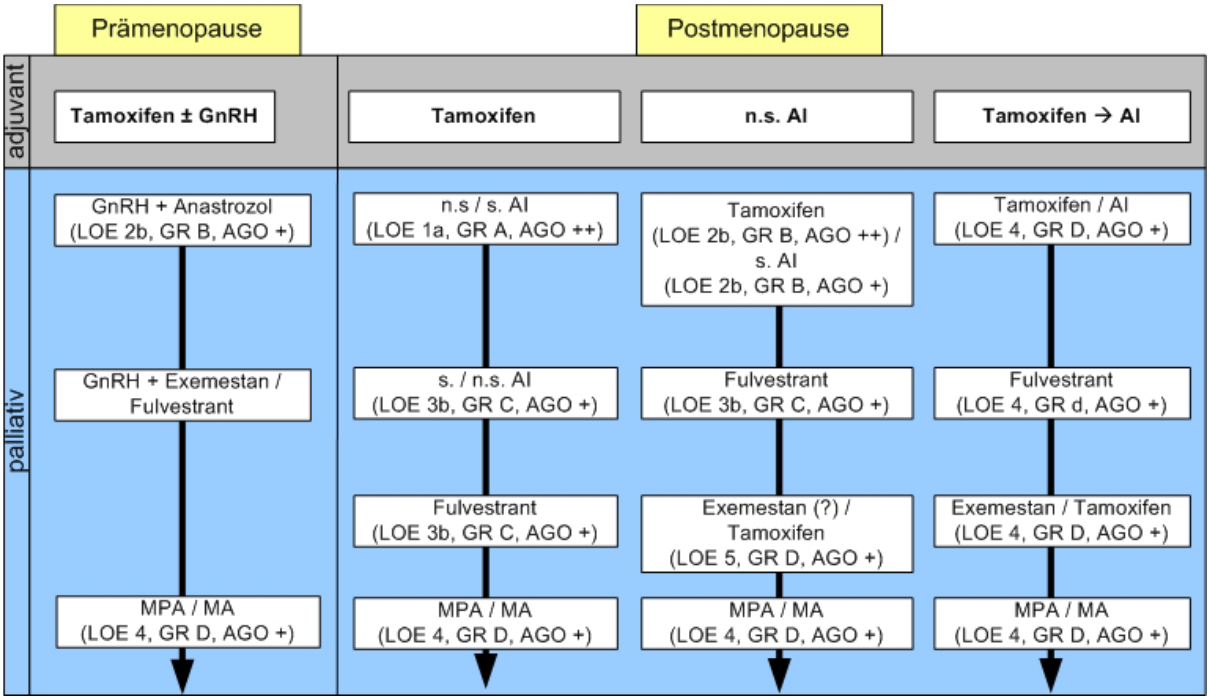


Abbildung 43: Algorithmus zur endokrinen Therapie (AGO 2007, eigene Darstellung)

2.4.1.2 Systematische Therapie und Nachsorge beim Mammakarzinom, 5.1. Hormontherapie, April 2006 (DGHO)

Abhängig vom zu erwartenden Ansprechen, der Vorbehandlung und den zu erwartenden Nebenwirkungen schlägt die DGHO folgende Therapiesequenzen vor:

Postmenopausale Patientinnen erhalten mit einem Empfehlungsgrad der Stufe A zunächst Aromatasehemmer, dann Tamoxifen und abschließend Gestagene. Patientinnen, die adjuvant nicht mit Tamoxifen behandelt wurden oder deren Tamoxifentherapie mehr als ein Jahr zurückliegt, können Tamoxifen auch als Erstlinientherapie erhalten. Nach Therapieversagen mit Tamoxifen kann Fulvestrant als zusätzliche Option in die Therapiesequenz mit aufgenommen werden.

Prämenopausale Patientinnen sollen in der Erstlinientherapie mit einem GnRH-Analogon und / oder Tamoxifen behandelt werden (Empfehlungsgrad B). Bei Progression soll auf die Kombination der beiden Präparate bzw. auf das noch nicht angewandte Präparat gewechselt werden. Anschließend kann ein Aromatasehemmer – ggf. in Kombination mit einem GnRH-Analogon – zum Einsatz kommen. Als letzte Möglichkeit der Hormontherapie kann auch hier eine Therapie mit Gestagenen erfolgen (Empfehlungsgrad B).

2.4.1.3 Breast Cancer Version 2.2005 – Clinical Practice Guidelines in Oncology, Treatment of Recurrence / Stage IV Disease (NCCN)

Ausschlaggebend für eine Hormontherapie ist in der Leitlinie des NCCN nicht nur ein positiver Hormonrezeptor, sondern es wird auch bei Frauen mit Knochen- bzw. Weichteilmetastasen oder asymptomatischen viszeralen Metastasen eine Hormontherapie als sinnvoll erachtet, selbst wenn sie Rezeptor-negativ sind [NCCN06].

Die Aufteilung der Patientinnen erfolgt nach einer hormonellen Behandlung innerhalb des letzten Jahres. Wurde in diesem Zeitraum eine Therapie durchgeführt, so wird mit einer Zweitlinienhormontherapie fortgesetzt, andernfalls findet noch einmal eine Unterscheidung zwischen post- und prämenopausalen Patientinnen statt.

Die postmenopausalen Patientinnen erhalten als Therapie einen Aromataseinhibitor oder ein Antiöstrogen.

Die prämenopausalen Patientinnen dagegen erhalten entweder eine Ovarialablation oder eine Suppressionstherapie, jeweils verbunden mit einer Hormontherapie für postmenopausale Patientinnen oder ein Antiöstrogen.

Bei Ansprechen auf die Hormontherapie wird diese so lange weitergeführt, bis eine Progression eintritt oder es zu einer nicht akzeptablen Toxizität kommt. Spricht eine Patientin nicht mehr auf eine Hormontherapie an oder entwickelt sich die Erkrankung hin zu einer symptomatischen viszeralen Erkrankung, so ist eine Chemotherapie indiziert. Andernfalls kann eine alternative Hormontherapie ausprobiert werden.

Zeigt die Patientin kein Ansprechen auf die Hormontherapie, so ist direkt ein Wechsel zu einer Chemotherapie indiziert.

2.4.1.4 Clinical Practice Guidelines: Management of advanced breast cancer, Januar 2001 (NHMRC)

In der 2001 veröffentlichten Leitlinie zur Behandlung des fortgeschrittenen Brustkrebses widmet das NHMRC der Behandlung des metastasierten Brustkrebses ein eigenes Kapitel.

Als effektive endokrine Therapien zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses werden die folgenden Optionen angesehen:

- Möglichkeiten, den normalen Hormonspiegel zu senken (ablative Therapien und Medikamente, die die Hormonsynthese verhindern),
- die Anwendung pharmazeutischer Dosen von Hormonen (Östrogene, Gestagene oder Androgene),
- die Gabe von Substanzen, die die Wirkung der Hormone auf die Tumorzelle verhindern.

Eine Hormontherapie wird für alle Patientinnen empfohlen, die Hormonrezeptor-positiv sind. Für sie gelten alle im weiteren Verlauf gemachten Vorschläge und Empfehlungen.

Tamoxifen und Gestagene sind eine effektive Behandlungsmethode für prä- und postmenopausale Patientinnen.

Die Entfernung der Eierstöcke ist für prämenopausale Patientinnen ebenfalls zu empfehlen, während postmenopausale Patientinnen von Aromataseinhibitoren profitieren.

Die optimale Erstlinientherapie für alle Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs ist Tamoxifen in einer Dosierung von 20 mg/Tag. Für prämenopausale Patientinnen kommt als Erstlinientherapie auch die Entfernung der Eierstöcke in Frage. Aromatasehemmer und Gestagene sind effektive Therapiemaßnahmen, wenn es zur Progression unter Tamoxifen kommt oder eine Intoleranz gegenüber dem Medikament besteht.

Als Zweitlinientherapie werden die Aromataseinhibitoren den Gestagenen aufgrund ihrer geringeren Toxizität und der möglicherweise besseren Effektivität vorgezogen.

Die in dieser Leitlinie gemachten Empfehlungen für die hormonelle Therapie von Patientinnen mit hormonrezeptorpositiven Tumoren sind in dem nachfolgenden Algorithmus zusammengefasst:

Figure 2: Flow chart of endocrine therapy for women with advanced breast cancer and hormone receptor positive tumours

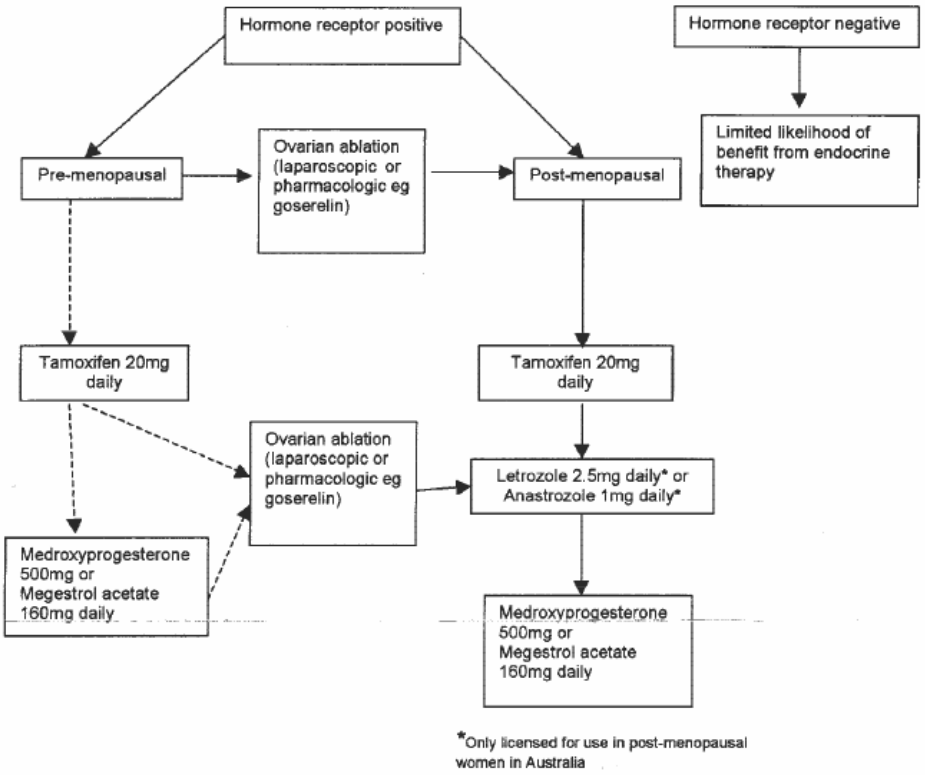


Abbildung 44: Flussdiagramm zur Behandlung von Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs und positivem Hormonrezeptorstatus (NHMRC)

2.4.1.5 Breast Cancer in Women – A National Clinical Guideline, Chapter 14 – Metastatic Disease, Oktober 1998 (SIGN)

Die von SIGN veröffentlichte klinische Leitlinie zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses teilt die verschiedenen Arten der Hormontherapie in die folgenden vier Kategorien ein:

- Entfernung der Eierstöcke bei prämenopausalen Patientinnen,
- Antiöstrogene, von denen Tamoxifen sich am stärksten etabliert hat,
- Gestagene, z.B. Medroxyprogesteronacetat oder Megestrolacetat,
- Aromataseinhibitoren, z.B. Formestan, Letrozol und Anastrozol, deren Verwendung auf postmenopausale Patientinnen beschränkt ist.

Mit einer Evidenz vom Level Ib werden die beiden folgenden Aussagen angegeben:

1. Es gibt Hinweise dafür, dass die neueren Aromataseinhibitoren den Gestagenen in Bezug auf die Morbidität und das Gesamtüberleben überlegen sind.
2. Für prämenopausale Frauen ist die Wirkung einer Eierstockentfernung identisch mit der einer Therapie mit Tamoxifen. Gestagene können als Zweitlinientherapie eingesetzt werden [SIGN98].

Die empfohlene Erstlinientherapie bei postmenopausalen Patientinnen ist Tamoxifen. Für Patientinnen, die nicht auf Tamoxifen ansprechen, wird die Behandlung mit Gestagen oder einem der neueren Aromataseinhibitoren empfohlen, wobei letztere den Gestagenen „überlegen sein können“ [SIGN98].
Insgesamt spricht die Leitlinie zur Wahl der geeigneten Hormontherapie zwei Empfehlungen vom Grad A aus, d.h. eine Empfehlung, die auf einer Evidenz vom Grad Ia oder Ib basiert:

1. Die Therapie für prämenopausale Frauen sollte eine Eierstockentfernung und / oder eine Behandlung mit Tamoxifen sein; als Zweitlinientherapie werden Gestagene empfohlen.
2. Bei der Therapie postmenopausaler Frauen sollten Tamoxifen, Gestagene und Aromataseinhibitoren als Hormonpräparate zum Einsatz kommen.

2.4.1.6 Breast Cancer Treatment, August 2007 (NCI)

Die vom NCI notierten Vorschläge zur Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms empfehlen eine Hormontherapie für postmenopausale Patientinnen mit unbekanntem oder positivem Rezeptorstatus, v.a. wenn die Patientin Knochen- oder Weichteilmetastasen hat und innerhalb des letzten Jahres noch keine Antiöstrogentherapie erhalten hat bzw. auch adjuvant noch nicht mit Antiöstrogenen vorbehandelt wurde.
Auch wenn Tamoxifen in den vergangenen Jahren als Standardpräparat angesehen wurde, wird die Überlegenheit von Aromatasehemmern in Bezug auf die Ansprechraten und das progressionsfreie Intervall mit einem Evidenzlevel 1D angegeben. Das verlängerte Gesamtüberleben bei Patientinnen, die einen Aromatasehemmer der 3. Generation erhalten haben, im Vergleich zu denjenigen, die mit Tamoxifen oder einem Gestagen behandelt wurden, wird mit dem Evidenzlevel 1A eingestuft.
Für prämenopausale Patientinnen wird die Frage einer Einzelpräparat- bzw. Kombinationstherapie aufgeworfen, aber aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse wird sie nicht abschließend geklärt, so dass daher keine Handlungsanweisungen gegeben werden.
In einer weiteren Ausführung wird für Patientinnen, die Östrogenrezeptor-positiv bzw. -unbekannt sind, Knochen- oder Weichteilmetastasen haben und innerhalb des letzten Jahres eine Hormontherapie erhielten, eine Zweitlinien-Hormontherapie empfohlen. Eine geeignete Therapiesequenz ist allerdings noch unbekannt.
Prämenopausale Patientinnen sollen durch eine chirurgische, strahlentherapeutische oder medikamentöse Intervention auf einen postmenopausalen Status gebracht werden. Haben sie Lungen- oder Lebermetastasen, so ist eine Hormontherapie nicht indiziert.
Befinden sich Knochenmetastasen in Knochen, die das Gewicht des Körpers tragen, so werden neben der systemischen Therapie auch noch chirurgische oder strahlentherapeutische Behandlungen empfohlen. Bei Metastasen in den Wirbelkörpern wird auf die Gefahr einer Rückenmarkskompression hingewiesen und die Notwendigkeit betont, diese Patientinnen früh auf eine mögliche Kompression – auch bei noch fehlenden Symptomen – zu untersuchen.

Bei Versagen einer Hormontherapie (z.B. in einem Zeitraum von weniger als sechs Monaten) sollte frühzeitig ein Wechsel auf eine Chemotherapie erfolgen.

2.4.1.7 Aromataseinhibitoren bei der Behandlung postmenopausaler Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs, Oktober 2003 (CCO)

Diese klinische Leitlinie ist – im Gegensatz zu den anderen angeführten Leitlinien – auf die Hormontherapie mit Aromataseinhibitoren bei postmenopausalen Patientinnen beschränkt. Für prämenopausale Patientinnen bzw. andere Hormontherapien bietet das „Cancer Care Ontario Program" zurzeit keine weiteren Leitlinien an. Die Empfehlungen für die verschiedenen, sequenziell durchzuführenden Therapien lauten im Einzelnen:

Tabelle 38: Leitlinien zur Hormontherapie mit Aromataseinhibitoren, CCO

Therapie-Linie	Empfehlung
1st-line	• Anastrozol und Letrozol sind Tamoxifen als Erstlinientherapien für postmenopausale Patientinnen mit Brustkrebs im Stadium IV leicht überlegen (bezogen auf die objektive Ansprechrate und die Zeit bis zur Krankheitsprogression) und stellen die bevorzugte Behandlungsoption in dieser Situation dar. • Tamoxifen ist eine akzeptable Alternative. • Für die bevorzugte Empfehlung eines Aromataseinhibitors im Vergleich zu den anderen liegen für diese Behandlungssituation zu wenige Daten vor.
2nd-line	• Anastrozol, Letrozol und Exemestan sind dem Megestrolacetat oder Aminogluthetimid als Zweitlinientherapie überlegen und stellen die bevorzugte Behandlungsoption in dieser Situation dar. • Für die bevorzugte Empfehlung eines bestimmten Aromataseinhibitors im Vergleich zu den anderen liegen für diese Behandlungssituation zu wenige Daten vor.
3rd- or greater line	Für postmenopausale Patientinnen mit fortgeschrittenem Brustkrebs, die bereits mit Hormonpräparaten und Chemotherapie vorbehandelt wurden, ist Exemestan eine akzeptable Therapie.
Qualifying statement	Selektive Aromataseinhibitoren sind bei prämenopausalen Frauen kontraindiziert.

2.4.1.8 COCHRANE-Berichte und Protokolle

COCHRANE hat bisher nur einen Bericht in Bezug auf die Hormontherapie beim metastasierten Mammakarzinom veröffentlicht, der die beiden systemischen Therapieoptionen – Hormon- und Chemotherapie – miteinander vergleicht. Dieser Bericht kommt zu dem Ergebnis, dass eine Frau – wann immer dies aufgrund des Rezeptorstatus und der langsamen Progression der Erkrankung möglich ist – mit einer Hormontherapie behandelt werden sollte.
Des Weiteren ist zur Hormontherapie ein Protokoll für einen noch zu erstellenden Bericht zum Vergleich verschiedener Aromataseinhibitoren veröffentlicht worden, der die Wirksamkeit des Einsatzes beim metastasierten Brustkrebs untersuchen soll.

2.4.1.9 Zusammenfassung der Leitlinienempfehlungen zur Hormontherapie

Betrachtet man vergleichend die Voraussetzungen für eine Hormontherapie und die Empfehlungen zu deren Durchführung, so lässt sich festhalten, dass sowohl bei den nationalen als auch bei den internationalen Leitlinien ein weitgehender Konsens über die Voraussetzungen zur Durchführung einer Hormontherapie besteht: Alle Leitlinien nennen eine günstige Prognose als Basis für die Durchführung einer Hormontherapie und unterscheiden Patientinnen gemäß ihres Menopausenstatus. Auch die Prognose-bestimmenden Faktoren, wie z.B. Rezeptorstatus oder Metastasenlokalisation, werden von fast allen Leitlinien ähnlich betrachtet. Zu Unterschieden in den Empfehlungen kommt es beim Therapietailoring: Hier gibt es sowohl Empfehlungen, die von einer Hormontherapie bei Rezeptor-negativen Patientinnen abraten, als auch solche, die eine Hormontherapie für dieses Patientenkollektiv unter Berücksichtigung der individuellen Umstände befürworten. Ähnliches gilt für die Einschätzung der Metastasenlokalisation: Grundsätzlich wird eine Hormontherapie für Patientinnen mit Knochen- oder Weichteilmetastasen empfohlen, wenige Leitlinien befürworten aber auch eine Hormontherapie bei Patientinnen mit asymptomatischen viszeralen Metastasen, so lange diese eine günstige Prognose aufweisen.

Lediglich ansatzweise wird die adjuvante bzw. hormonelle Vorbehandlung von allen Leitlinien beachtet. Hier setzt sich die Leitlinie der AGO zur Hormontherapie mit der Berücksichtigung aller möglichen Vorbehandlungen deutlich von den anderen Dokumenten ab.

Für die Durchführung einer sequenziellen Therapie gilt für prämenopausale Patientinnen, dass sie zunächst durch medikamentöse oder chirurgische Maßnahmen in einen postmenopausalen Zustand gebracht werden. Zusätzlich dazu erfolgt eine Therapie mit Tamoxifen, dann mit Aromataseinhibitoren und als letzte Möglichkeit der hormonellen Therapie die Gabe von Gestagenen.

Für das Therapietailoring bei postmenopausalen Patientinnen empfehlen die Leitlinien in der Erst- bzw. Zweitlinientherapie den Einsatz von Tamoxifen bzw. Aromataseinhibitoren, wobei die neueren Leitlinien eindeutig den Aromatasehemmern in der Erstlinientherapie den Vorzug geben. Für die Drittlinientherapie bzw. weitere Therapielinien werden Fulvestrant, Exemestan und Gestagene empfohlen.

2.4.2 Chemotherapie

Für die Chemotherapie des metastasierten Brustkrebses sprechen folgende Leitlinien oder Leitlinien-ähnliche Dokumente Empfehlungen aus:

- Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Mammakarzinomen, Version 2007 (AGO)
- Systematische Therapie und Nachsorge beim Mammakarzinom, April 2006 (DGHO)
- Breast Cancer Version 2.2005 – Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN)
- Clinical Practice Guidelines: Management of advanced breast cancer, Januar 2001 (NHMRC)

- Breast Cancer in Women – A National Clinical Guideline, Oktober 1998 (SIGN)
- Breast Cancer Treatment, August 2007 (NCI)
- Minimal Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer, Mai 2005 (ESMO)
- Guidelines on the non-surgical management of breast cancer, Review 2002, The Royal College of Radiologists' Clinical Oncology Information Network
- Leitlinien und Evidenz-Zusammenfassung der CCO
    - Epirubicin als Mono- oder Kombinationstherapie bei metastasiertem Brustkrebs, Leitlinienreport, Februar 2002
    - Die Rolle von Taxanen bei der Behandlung des metastasierten Brustkrebses, Leitlinienreport, April 2003
    - Capecitabin bei Brustkrebs im Stadium IV, Leitlinienreport, November 2003
    - Vinorelbin bei Brustkrebs im Stadium IV, Evidenzzusammenfassung, November 2003
- COCHRANE-Berichte und -Protokolle:
    - Mono- versus Polychemotherapie beim metastasierten Brustkrebs, Februar 2005
    - Chemotherapie versus Hormontherapie als alleinige Therapie für metastasierten Brustkrebs, April 2003
    - Taxan-haltige Therapiestrategien beim metastasierten Brustkrebs, Februar 2005
    - Zytostatische Antibiotika beim metastasierten Brustkrebs, August 2004
    - Platin-haltige Therapiestrategien beim metastasierten Brustkrebs, Februar 2004
    - Hochdosischemotherapie und autologe Stammzelltransplantation versus konventionelle Chemotherapie beim metastasierten Brustkrebs, August 2002
    - Ergänzung bewährter Chemotherapieschemata um weitere Medikamente, Mai 2006
    - Vinkaalkaloid-haltige Therapiestrategien beim metastasierten Brustkrebs, Juli 2003
    - Dauer der Chemotherapie beim metastasierten Brustkrebs, Mai 2006
    - Höhere und niedrigere Dosierung von gleichen Medikamenten beim metastasierten Brustkrebs, Mai 2006
    - Kombinationen von zwei versus Kombination von drei oder mehr zytotoxischen Medikamenten beim metastasierten Brustkrebs, Juli 2007

Die wesentlichen Aussagen der in den genannten Leitlinien gemachten Angaben bezogen auf die Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms werden im Folgenden betrachtet.

2.4.2.1 Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome, Langfassung Version 2007 (AGO)

In den Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome der AGO beschäftigt sich ein Kapitel mit der zytostatischen Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. Die hierin ausgesprochenen Empfehlungen weisen in großem Maße Übereinstimmungen mit der S3-Leitlinie auf:

- Indikation zur Chemotherapie bei Nichtansprechen auf eine Hormontherapie, bei hohem Remissionsdruck, bei symptomatischer Erkrankung und bei der Beeinträchtigung vitaler Funktionen durch disseminierte viszerale Metastasen.
- Empfehlung einer Monochemotherapie bei günstigem therapeutischen Index bzw. langsamer Progression und ohne akute Lebensbedrohung oder bei ineffektiver Hormontherapie.
- Empfehlung einer Polychemotherapie nur bei der dringenden Indikation zu einer schnellen Remission bzw. bei einem ungünstigen therapeutischen Index.
- Evaluation der Compliance der Patientin vor Beginn der Chemotherapie.
- Dosierung der Therapie gemäß den veröffentlichten Protokollen.
- Abbruch der Therapie bei Progression oder nicht mehr tolerierbarer Toxizität.
- Anthrazykline, Taxane und Vinorelbin sind die wirksamsten Substanzen.

Im Gegensatz zu der S3-Leitlinie empfiehlt die AGO einen Zeitraum von zwei anstatt drei Monaten für die Evaluation des therapeutischen Effekts.

Für die Auswahl der zytostatischen Therapie beruft sich die AGO auf folgende Kriterien:

- Erwartungen der Patientin
- Gesundheitliche Verfassung und Alter
- Aggressivität der Erkrankung und Metastasenlokalisation
- Vorausgegangene Therapien

Nach Versagen von Anthrazyklinen und Taxanen können Capecitabin, Doxorubicin, Vinorelbin sowie experimentelle Therapien im Bereich der klinischen Studien zum Einsatz kommen.

Die nachfolgenden Tabellen geben für die zytostatische Erstlinientherapie, die Therapie nach Anthrazyklin-Vorbehandlung sowie die Therapie nach Anthrazyklin- und Taxan-Vorbehandlung jeweils die Oxford-Evidenzlevel, die Empfehlungsgrade sowie die Empfehlung der AGO an:

Tabelle 39: Evidenzlage für die zytostatische Erstlinientherapie gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Zytostatische Erstlinientherapie (Oxford LOE 1b, GR A, AGO ++)	Oxford LOE	GR	AGO
Monotherapie			
Doxorubicin, Epirubicin, Mitoxantron, Mitoxantron liposomal	1b	A	++
Taxane	1b	A	++
Vinorelbin	3b	B	+
Polychemotherapie			
A + T	1b	A	++
Pac + Cap	2b	B	+
Doc + Cap nach adj. A	1b	A	+
T + Gemcitabin nach adj. A	2b	B	++
(F) + A + C oder A_{lip} + C	1b	B	++
CMF (1 + 8)	2b	B	+/-
BMF (Bendamustin)	1b	B	+/-

Tabelle 40: Evidenzlage für die palliative zytostatische Therapie nach Anthrazyklin-Vorbehandlung gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Palliative zytostatische Therapie nach Anthrazyklin-Vorbehandlung	Oxford LOE	GR	AGO
Docetaxel	1a	A	++
Paclitaxel	1a	A	++
Capecitabin	2b	B	++
Pegliposomales Doxorubicin	2b	B	+
Vinorelbin	2b	B	+
Gemcitabin	3b	B	+/-

Tabelle 41: Evidenzlage für die zytostatische Therapie nach Anthrazyklin- und Taxan-Vorbehandlung gemäß AGO (Quelle: www.ago-online.de)

Zytostatische Therapie nach Anthrazyklin- und Taxan-Vorbehandlung	Oxford LOE	GR	AGO
Experimentelle Therapien in Studien			++
Capecitabin	2b	B	++
Pegliposomales Doxorubicin	2b	B	+
Vinorelbin	2b	B	+

2.4.2.2 Systematische Therapie und Nachsorge beim Mammakarzinom, 5.2. Chemotherapie, April 2006 (DGHO)

Als ausschlaggebend für die Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom betrachtet die DGHO die Berücksichtigung der adjuvant durchgeführten Chemotherapie, so dass sich vier unterschiedliche Ausgangssituationen für die Erstlinientherapie ergeben:

1. keine adjuvante Vorbehandlung und / oder ältere Patientin: Behandlung mit CMF (Empfehlungsgrad B)
2. adjuvante Vorbehandlung mit CMF: Therapie mit Anthrazyklin (Empfehlungsgrad B)
3. adjuvante Vorbehandlung mit Anthrazyklin / Kontraindikation gegen Anthrazyklin: Therapie mit Taxan (Empfehlungsgrad B)
4. adjuvante Vorbehandlung mit Anthrazyklin und Taxan: Therapie mit Vinorelbin, Capecitabin oder 5-Fluorouracil (Empfehlungsgrad A).

In den weiteren Therapielinien werden Docetaxel, Paclitaxel, Vinorelbin, 5-Fluorouracil und Capecitabin als wirksame Medikamente nach einer Anthrazyklin-Vorbehandlung angesehen (Empfehlungsgrad A).

2.4.2.3 Breast Cancer Version 2.2005 – Clinical Practice Guidelines in Oncology, Treatment of Recurrence / Stage IV Disease, September 2006 (NCCN)

Gemäß der Leitlinie des NCCN bekommen diejenigen Patientinnen eine Chemotherapie, die entweder Hormonrezeptor-negativ sind oder symptomatische viszerale Metastasen haben bzw. hormonrefraktär sind. Patientinnen, die zusätzlich HER-2-positiv sind, erhalten außer der Chemotherapie ggf. auch Trastuzumab.

Für die Auswahl des geeigneten Therapeutikums bevorzugt die NCCN-Leitlinie als Monotherapien Doxorubicin, Epirubicin, liposomales Doxorubicin, Paclitaxel, Docetaxel, Capecitabin, Vinorelbin und Gemcitabin und als Kombinationstherapie CAF / FAC, FEC, AC, EC, AT, CMF, Docetaxel / Capecitabin und GT.

Weiterhin werden die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, Etoposide, Vinblastin und die kontinuierliche Infusion von 5-Fluorouracil als therapeutische Alternativen genannt.

2.4.2.4 Clinical Practice Guidelines: Management of advanced breast cancer, Januar 2001 (NHMRC)

In den Leitlinien des NHMRC sind bezüglich der Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms folgende Aussagen festgehalten:

- Die hyperfraktionierte Gabe von Chemotherapeutika ist verbunden mit
  - längerer Überlebenszeit (Evidenzlevel I) und
  - besserer Lebensqualität (Evidenzlevel II)

  als die normo- bzw. hypofraktionierte Gabe.

- Es gibt keine Evidenz, dass im Vergleich zur üblichen Dosierung höhere Dosierungen einen besseren Benefit erbringen als niedrigere (Evidenzlevel I).
- Es gibt keinen Hinweis auf einen Benefit bei kombinierter Chemo-Hormontherapie (Evidenzlevel I).
- Die Behandlung mit den Standarddosierungen der jeweiligen Chemotherapie ist verbunden mit einem längeren Überleben und einer besseren Lebensqualität gegenüber geringeren Dosierungen (Evidenzlevel II).
- Die gegenwärtige Evidenzlage kann den Einsatz einer Hochdosischemotherapie mit Stammzellübertragung bei fortgeschrittenem Brustkrebs nicht unterstützen (Evidenzlevel II).
- Die Kombinationschemotherapie bietet einen mäßigen Überlebensvorteil gegenüber einer Monochemotherapie (Evidenzlevel I) [NHMRC01].

Weitere Aussagen zur Auswahl des geeigneten Therapeutikums und zum sequenziellen Ablauf der Therapie finden sich nicht in dieser Leitlinie.

2.4.2.5 Breast Cancer in Women – A National Clinical Guideline, Chapter 14 – Metastatic Disease, Oktober 1998 (SIGN)

In der Leitlinie von SIGN wird eine Chemotherapie für diejenigen Patientinnen empfohlen, die viszerale Metastasen aufweisen, da das Ansprechen auf eine Hormontherapie zu lange dauern würde. Bei der Wahl der geeigneten Chemotherapie wird einerseits zwischen einer Mono- und einer Kombinationschemotherapie und andererseits zwischen Anthrazyklin- und nicht Anthrazyklin-basierten Schemata unterschieden.

Die Kombinationstherapien zeigen eine bessere Ansprechrate und eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit von bis zu drei Jahren (Evidenzlevel Ib). Anthrazyklin-basierte Therapieansätze sollten aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit bevorzugt zum Einsatz kommen (Evidenzlevel Ib). Auf diesen Fakten basierend spricht die Leitlinie eine einzige Empfehlung aus: Patientinnen, die eine Chemotherapie benötigen, sollten Kombinationstherapien wie CMF oder Anthrazyklin-basierte äquivalente Therapien erhalten (Empfehlungsgrad A).

2.4.2.6 Breast Cancer Treatment, August 2007 (NCI)

Patientinnen, die unter Hormontherapie progredient, die Hormonrezeptor-negativ sind oder die viszerale Metastasen haben, sollten gemäß der Leitlinie des NCI eine Chemotherapie erhalten. Für die Monotherapie werden neben den unter 2.2.7.3 genannten Wirkstoffklassen zusätzlich an Albumin gebundenes Paclitaxel (Abraxane) und Platin-haltige Substanzen (Carboplatin, Cisplatin) empfohlen. Als wirksame Kombinationstherapien haben sich AC, Docetaxel und Doxorubicin, CAF, CMF, Doxorubicin und Paclitaxel, Docetaxel und Capecitabin sowie Vinorelbin und Epirubicin erwiesen.

Die Frage, ob in der Erstlinientherapie eine Mono- oder eine Kombinationstherapie zu bevorzugen ist, kann nicht eindeutig beantwortet werden. Beide Therapieformen weisen dieselben

Überlebensraten auf, wobei die Ansprechrate und die Zeit bis zur Progression bei der Kombinationstherapie günstiger sind. Allerdings geht die Kombinationschemotherapie mit einer deutlich höheren Toxizität einher.

2.4.2.7 Minimal Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer, Mai 2005 (ESMO)

Die Mindestanforderungen der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology = ESMO) fordern eine Chemotherapie sowohl für postmenopausale Hormonrezeptor-positive Patientinnen mit endokriner Resistenz als auch für Patientinnen mit Hormonrezeptor-negativem Tumor. Als mögliche Therapieregime werden lediglich Kombinationstherapien angeführt, die nach ihren Hauptbestandteilen gruppiert sind:

- nicht Anthrazyklin-haltig: CMF
- Anthrazyklin-haltig: AC, FAC, FEC
- Taxan-haltig: AT, ET, Docetaxel / Capecitabin.

2.4.2.8 Guidelines on the non-surgical management of breast cancer, Review 2002, The Royal College of Radiologists' Clinical Oncology Information Network

Bezüglich der Chemotherapie finden sich in den Leitlinien des Netzwerks des Royal Colleges of Radiologists' Clinical Oncology eine Forderung, vier Aussagen und ein zu erfüllender Qualitätsstandard.

Die Forderung vom Grad C verlangt, dass die Verschreibung einer palliativen systemischen Chemotherapie nur spezialisierten, nicht-chirurgischen Onkologen vorbehalten sein soll.

Die Aussagen zur Chemotherapie beinhalten v.a. grundsätzliche Aspekte der zytostatischen Therapie:

- Eine Chemotherapie kann eine nützliche Palliation für Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs anbieten, die Hormontherapie-resistent sind (Evidenzlevel III).
- Es gibt keine hinreichende Evidenz, dass eine Polychemotherapie effektiver für das Gesamtüberleben ist als andere Therapien; die Patientinnen sollen CMF oder ein Anthrazyklin-haltiges Äquivalent erhalten (Evidenzlevel Ia).
- Die Therapie mit Taxanen (Docetaxel und Paclitaxel) sollte nur bei Patientinnen in gutem Allgemeinzustand mit lebensbedrohlichen Anthrazyklin-resistenten Erkrankungen in Betracht gezogen werden (Evidenzlevel III).
- Die Überlegenheit von Hochdosischemotherapien ist nicht nachgewiesen und sollte nur im Rahmen von klinischen Studien Anwendung finden (Evidenzlevel III).

Der geforderte Qualitätsstandard beinhaltet – analog zu der eingangs genannten Forderung –, dass mehr als 95 % der Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs einen nicht-

chirurgischen Onkologen in der Entscheidung der angemessenen palliativen systemischen Therapie konsultieren sollen.

2.4.2.9 Leitlinien und Evidenz-Zusammenfassung der CCO

Die Leitlinien bzw. die Evidenz-Zusammenfassung der CCO beschäftigen sich jeweils mit dem Einsatz konkreter Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen beim metastasierenden Brustkrebs. Während die Leitlinien für den Einsatz von Taxanen bzw. Capecitabin sich der generellen Anwendung im Rahmen der zytostatischen Therapie für Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs widmen, beleuchtet die Leitlinie für den Einsatz von Epirubicin vor allem den Aspekt, in welchen Fällen der Einsatz als Mono- oder Kombinationstherapie aufgrund der Evidenz sinnvoller erscheint. In der nachfolgenden Tabelle sind die Forderungen für die einzelnen Wirkstoffe angegeben sowie die genaue Definition der Zielgruppe. Die Abkürzung MBC bezeichnet dabei das englische Akronym für „metastatic breast cancer".

Tabelle 42: Forderungen für den Einsatz verschiedener Medikamentengruppen beim metastasierten Brustkrebs der CCO

Wirkstoff / -klasse	Zielgruppe	Forderungen
Taxane	MBC Chemotherapie außerhalb des Kontexts einer klinischen Studie	Für Anthrazyklin-naive Patientinnen, die mit einer Anthrazyklin-haltigen Monotherapie behandelt werden sollen, ist auch eine Behandlung mit Docetaxel oder Docetaxel bzw. Paclitaxel in Kombination mit Doxorubin möglich. Anthrazyklin-naive Patientinnen, bei denen Anthrazykline kontraindiziert sind, sollen Docetaxel erhalten. Anthrazyklin-resistente Patientinnen oder Patientinnen, die adjuvant mit Anthrazyklin vorbehandelt wurden, sollen entweder Docetaxel oder Paclitaxel erhalten. In ausgewählten Fällen kann auch die Kombination von Docetaxel und Capecitabin eine therapeutische Option darstellen.
Epirubicin	MBC	Epirubicin in äquivalenten Dosen zu Doxorubicin zeigt die gleiche Wirksamkeit bei einer geringeren Toxizität. Doxorubicin ist aber eine akzeptable Alternative.
Capecitabin	MBC Anthrazyklin-Resistenz oder adjuvant mit Anthrazyklinen behandelt	In ausgewählten Fällen kann auch die Kombination von Docetaxel und Capecitabin eine therapeutische Option bei Anthrazyklin-resistenten Patientinnen oder bei Anthrazyklin-haltiger adjuvanter Therapie darstellen.

Wirkstoff / -klasse	Zielgruppe	Forderungen
		Für Patientinnen, die mit Anthrazyklin und / oder Taxanen vorbehandelt sind, kommt eine Monotherapie mit Capecitabin in Betracht. Für den Einsatz von Capecitabin als Erstlinientherapie bei MBC ist die Evidenzlage ungenügend.
Gemcitabin	MBC	Die Kombination von Gemcitabin und Docetaxel stellt eine Alternative zu Capecitabin und Docetaxel als Erst- und Zweitlinientherapie für diejenigen Patientinnen dar, für die eine Behandlung mit Capecitabin und Docetaxel aufgrund der Toxizität nicht in Frage kommt. Für Patientinnen, die (neo-)adjuvant Anthrazyklin erhalten haben, ist die Kombination von Gemcitabin und Paclitaxel als Erstlinientherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Paclitaxel überlegen. Die Monotherapie mit Gemcitabin ist nicht geeignet für Patientinnen mit MBC, die eine Erstlinientherapie mit Anthrazyklin erhalten können. Die Kombination von Gemcitabin, Epirubicin und Paclitaxel (GET) ist nicht angebracht für Patientinnen, die mit einer Anthrazyklin-haltigen Therapie behandelt werden können.
Vinorelbin	MBC Zweitlinientherapie	Das Fehlen von suffizienter hochqualitativer Evidenz verhindert, dass definitive Empfehlungen ausgesprochen werden können. Aufgrund der vorhandenen Evidenz ist die Breast Cancer Disease Site Group der Meinung, dass Vinorelbin für Patientinnen in der Zweitlinien- bzw. in weiteren Therapien eine akzeptable Behandlungsalternative aufgrund seines annehmbaren Toxizitätsprofils darstellt.

(MBC = metastasierendes Mammakarzinom)

Neben diesen Evidenzempfehlungen, die sich gezielt mit einzelnen Wirkstoffgruppen der Chemotherapie beschäftigen, geht eine weitere speziell auf die Rolle von Trastuzumab in der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms mit einer HER-2/neu-Überexpression ein. Sie vergleicht die Monotherapie mit Trastuzumab mit der Kombinationstherapie mit Zytosta-

tika anhand der relevanten Outcome-Parameter Gesamtansprechrate, Zeit bis zur Progression, Gesamtüberleben, Toxizität und Lebensqualität. Nach Auswerten der relevanten Studien werden folgende Empfehlungen zur Therapie mit Trastuzumab in Kombination mit einem Taxan ausgesprochen:

- Trastuzumab in Kombination mit sechs Zyklen von dreiwöchentlichem Paclitaxel (175 mg/m²) oder sechs Zyklen von dreiwöchentlichem Docetaxel (100 mg/m²) ist eine geeignete Erstlinientherapie für Frauen mit einem HER-2/neu-überexprimierenden Mammakarzinom.
- Aufgrund der erhöhten Toxizität sollte Trastuzumab nicht mit Doxorubicin kombiniert werden.
- Wegen fehlender Daten aus randomisierten Studien können zurzeit keine Empfehlungen zur Anwendung von Trastuzumab in anderen Kombinationen außerhalb des Rahmens klinischer Studien ausgesprochen werden.

2.4.2.10 COCHRANE-Berichte

Zu verschiedenen Aspekten der Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms bei Frauen hat die COCHRANE-Gesellschaft Berichte erstellt (vgl. Tabelle 43). Diese Berichte kommen zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Kombinationschemotherapien zeigen im Vergleich zu Monotherapien ein besseres Tumoransprechen, eine längere Zeit bis zur Progression sowie eine mittlere Verbesserung des Gesamtüberlebens, weisen dafür aber eine signifikant höhere Toxizität auf.
- Patientinnen, die Hormonrezeptor-positiv sind, sollten zunächst eine Hormontherapie erhalten – außer bei schneller Progression.
- Taxan-haltige Kombinationstherapien scheinen effektiver zu sein (im Hinblick auf das Gesamtüberleben, die Zeit bis zur Progression und das Gesamtansprechen) als Kombinationen, die keine Taxane enthalten.
- Zytostatisch wirksame Antibiotika zeigen eine signifikant höhere Ansprechrate und eine längere Zeit bis zur Progression, tragen aber nicht zur Verbesserung des Gesamtüberlebens bei.
- Der Gebrauch von Platin-haltigen Therapien ist nur schwer zu rechtfertigen.
- Durch eine Hochdosischemotherapie mit autologer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation kann ein längeres progressionsfreies Intervall erreicht werden. Es gibt aber keine Evidenz für ein längeres Gesamtüberleben.

Tabelle 43: COCHRANE-Berichte zur Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms

Titel	Ziel	Schlussfolgerung
Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer (Februar 2005)	Vergleich von Monochemotherapie- und Polychemotherapieschemata zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses.	Verglichen mit Monotherapien zeigen Kombinationschemotherapien bei Frauen mit metastasiertem Brustkrebs einen statistisch signifikanten Vorteil für das Tumoransprechen und für die Zeit bis zur Progression, eine mittlere Verbesserung des Gesamtüberlebens, aber eine signifikant höhere Toxizität.
Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer (Februar 2003)	Review der Evidenzen und Determinierung, ob die Chemotherapie oder die Hormontherapie die bessere Wirkung bezogen auf die Behandlungsresultate (Überleben, Ansprechrate, Toxizität und Lebensqualität) hat.	Bei Frauen mit metastasiertem Brustkrebs, die Hormonrezeptor-positiv sind, wird zunächst eine Hormontherapie anstelle der Chemotherapie empfohlen – außer bei rascher Progression.
Taxane containing regimens for metastatic breast cancer (Februar 2005)	Vergleich der randomisierten Evidenz zu Taxan-haltigen und nicht Taxan-haltigen Therapien bei der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs.	Unter Berücksichtigung aller Studien scheinen Taxan-haltige Therapien das Gesamtüberleben, die Zeit bis zur Progression und das Gesamtansprechen bei Frauen mit metastasiertem Brustkrebs zu verbessern. Der Grad der festgestellten Heterogenität zeigt, dass Taxan-haltige Therapien effektiver sind als andere, nicht Taxan-haltige Therapien.
Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer (August 2004)	Vergleich von Chemotherapien mit zytostatisch wirksamen Antibiotika und Chemotherapien, die keine Antibiotika enthalten, zur Behandlung von Frauen mit metastasiertem Brustkrebs.	Verglichen mit Behandlungen ohne zytostatisch wirksame Antibiotika zeigen Behandlungen, die diese Medikamente enthalten, einen statistisch signifikanten Vorteil für die Tumorresponse und die Zeit bis zur Progression bei Frauen mit metastasiertem Brustkrebs, sind aber nicht verbunden mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens. Der günstige Effekt auf das Therapieansprechen und die Zeit bis zur Progression, der bei Anthrazyklin-haltigen Behandlungen beobachtet wurde, geht mit einer erhöhten Toxizität einher.

Titel	Ziel	Schlussfolgerung
Platinum containing regimens for metastatic breast cancer (Februar 2004)	Identifizierung und Review der Evidenz von randomisierten Studien, die Platin-haltige Chemotherapien mit nicht Platin-haltigen bei der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs vergleichen.	Mit Blick auf die signifikant erhöhte Toxizität, das Fehlen der Progression oder den Überlebensvorteil und die Verfügbarkeit von weniger toxischen Substanzen ist es schwierig, den Gebrauch von Platin-haltigen Therapien zu rechtfertigen, vor allem als Erstlinientherapie für Frauen mit metastasiertem Brustkrebs. (…)
High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer (August 2002)	Ein Vergleich der Effektivität von Hochdosischemotherapien und autologer Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation mit konventioneller Chemotherapie für Frauen mit metastasiertem Brustkrebs.	Obwohl eine Evidenz vorhanden ist, dass die Hochdosischemotherapie und das Autograft das progressionsfreie Intervall bei einem Follow-Up von 1 bis 2 Jahren im Vergleich zu einer konventionellen Chemotherapie verbessern, gibt es keine Evidenz für einen Vorteil im Gesamtüberleben.
Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer (Mai 2006)	Evidenzdarstellung für die Erstlinientherapie von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die die Zugabe von einer oder mehreren Substanzen zu etablierten Therapieschemata untersucht.	Durch die Zugabe von Substanzen kann ein signifikant besseres Therapieansprechen erreicht werden. Dieses ist aber mit einer erhöhten Toxizität verbunden, und es ergibt sich kein Unterschied bezogen auf das Gesamtüberleben oder die Zeit bis zur Progression.

Als Planung für weitere Berichte zum Thema „Chemotherapie beim metastasierten Brustkrebs“ liegen folgende Protokolle mit den aufgeführten Zielsetzungen vor:

Tabelle 44: COCHRANE-Protokolle zur Chemotherapie beim metastasierten Mammakarzinom

Titel	Ziel
Vinca alkaloid containing regimens for advanced breast cancer	Vergleich von Therapieregimen, die Vinkaalkaloide enthalten, mit solchen, die keine Vinkaalkaloide enthalten.
Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer	Nachweis der Effekte auf das Gesamtüberleben und die Lebensqualität bei kürzerer bzw. längerer Therapiedauer bzw. bei gleicher Dauer und zusätzlicher Gabe von anderen Medikamenten.

Titel	Ziel
Larger versus smaller dose of the same drug/s regimen for metastatic breast cancer	Klärung des Problems der Dosisdefinition bezüglich der Intensität, der Dichte und der Dauer.
Two drug combinations versus combinations of 3 or more cytotoxic drugs for metastatic breast cancer	Klärung der Dosisintensität durch Vergleich von Kombinationstherapien mit zwei, drei oder mehreren Medikamenten.

2.4.2.11 Zusammenfassung der Leitlinienempfehlungen zur Chemotherapie

Aus der Menge aller genannten Faktoren für die Durchführung einer systemischen Therapie (vgl. Abschnitt 2.3.2) bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom werden gemäß der Leitlinie für die Auswahl der geeigneten Chemotherapie folgende Faktoren berücksichtigt: Beschwerdebild, Aggressivität der Erkrankung (abgebildet durch die Progression bzw. Progressionskinetik), die Art der adjuvanten und palliativen Vorbehandlung sowie in eingeschränktem Maße die Lokalisation der Metastasen, was vor allem die Einschätzung der Prognose betrifft. Eine Differenzierung der Behandlung bezüglich der Metastasenlokalisation ist in den untersuchten Leitlinien nicht vorgesehen.

Betrachtet man die Leitlinien zur Chemotherapie des metastasierten Mammakarzinoms vergleichend, so stellt man fest, dass alle Leitlinien eine Monotherapie für Patientinnen mit einer günstigen und eine Kombinations- bzw. Polychemotherapie für Patientinnen mit einer ungünstigen Prognose empfehlen. Zu Unterschieden kommt es bei Patientinnen mit einer intermediären Prognose, die z.T. mit einer Monotherapie und z.T. mit einer Kombinationstherapie behandelt werden sollen.

Bezüglich der sequenziellen Therapieführung besteht Konsens darüber, dass die Patientinnen – soweit durch Vorbehandlung möglich – zunächst eine Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten sollen. Im zweiten Schritt soll sich eine Taxan-haltige Therapie anschließen. Bei Versagen der Erst- und Zweitlinientherapie mit Anthrazyklin und / oder Taxan kommen experimentelle Therapien oder Wirkstoffe wie Vinorelbin, Capecitabin oder Gemcitabin in Betracht.

Außerdem muss der Therapieerfolg regelmäßig kontrolliert werden und bei Veränderung des Allgemeinzustandes oder der Progression sollte ggf. eine Therapieumstellung erfolgen.

2.5 Bewertung der Leitlinienqualität

Bevor es zu einer generellen Anwendung einer Leitlinie in der Praxis kommt, sollten diese einer entsprechenden Qualitätsprüfung unterzogen werden. Dies fordert auch das Gutachten des Sachverständigenrats zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen:

„Die Leitlinien stellen „Technologien" dar, wie andere Entscheidungen stützende und ablauforganisatorische Verfahren in der Medizin, und bedürfen in Folge dessen vor ihrer generellen Anwendung einer dem Health-Technology-Assessment entsprechenden Überprüfung." [SVRG07]

Zur Einschätzung der Qualität einer Leitlinie sind in den vergangenen zehn Jahren eine Reihe von Verfahren und Instrumenten erarbeitet worden, die auch maßgeblich Einfluss auf DELBI hatten:

Tabelle 45: Entwicklung von Verfahren und Instrumenten zur Beurteilung der Leitlinienqualität

Jahr	Veröffentlichung
1997	Beurteilungskriterien für Leitlinien (BÄK / KBV): „Checkliste methodische Qualität von Leitlinien"
1999	• Leitlinien-Manual von BÄK, AWMF und KBV / Adaptation des Leitlinien-Manuals von SIGN • DEGAM-Leitlinien-Konzept • Beginn des deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens
2001	• Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-Instrument (AGREE) • Empfehlung des Europarates: Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für die optimale medizinische Praxis
2002	Gründung des Guidelines International Network (G-I-N)
2005	DELBI – Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung

Den größten Einfluss auf das Deutsche Leitlinien-Bewertungsinstrument DELBI (s. Teil 1) hatte das 2001 veröffentlichte AGREE-Instrument, das in einer internationalen Arbeitsgemeinschaft erarbeitet wurde, validiert ist sowie als gut verfügbar und breit akzeptiert eingeschätzt wird [VLAY05]. Außerdem floss die „Checkliste methodische Qualität von Leitlinien" in die Entwicklung mit ein und als Instrument selbst ist DELBI durch 15 Gutachter anhand von drei Leitlinien in einem Pilottest validiert worden.

Die Qualität einer Leitlinie wird maßgeblich bestimmt von zwei Faktoren: die Qualität der medizinischen Inhalte und die Qualität des Verfahrens der Leitlinienerstellung.

Während letztgenannte durch Konsensus-Prozesse und die Vorgaben von DELBI sichergestellt und überprüft werden kann, gibt es zu den medizinischen Inhalten kaum formalisierte Vorgaben oder Kontrollmöglichkeiten. Watine et al formulierten daher zwei Kernthesen für die Überprüfung von Leitlinien [WATI06]:

1. Explizite Formulierung und Darlegung der klinischen Fragen (Grundvoraussetzung für die Beurteilung der Angemessenheit der Leitlinie (inhaltliche Qualität); Festlegung, welche Studientypen zur Beantwortung der Frage geeignet sind),
2. Darlegung des Wissens (Evidenzdarlegung für Schlüsselfragen, Festlegen der Mindestevidenzschwelle, die nicht für die zu gebende Empfehlung unterschritten werden darf).

Die Überprüfung der Qualität des Verfahrens der Leitlinienerstellung erfolgt mit DELBI anhand unterschiedlicher Fragen, die folgenden sieben Domänen zugeordnet sind:

1. Geltungsbereich und Zweck
2. Beteiligung von Interessengruppen
3. Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung
4. Klarheit und Gestaltung
5. generelle Anwendbarkeit
6. redaktionelle Unabhängigkeit
7. Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem

Die Einschätzung der Qualität des Verfahrens der Leitlinienerstellung für den Teil B – Das rezidivierte Mammakarzinom der S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau erfolgt anhand der tabellarischen Checkliste des DELBI anhand der vorgegebenen sieben unterschiedlichen Domänen und führt in der rechten Spalte jeweils den entsprechenden Punktwert auf. Für jeden einzelnen Aspekt können bis zu 4 Punkte vergeben werden, so dass sich eine Maximalpunktzahl von 116 Punkten ergibt:

Tabelle 46: Bewertung der S3-Leitlinie – Teil B anhand der DELBI-Checkliste

Domäne	Bewertung
Geltungsbereich und Zweck	
• Das Gesamtziel der Leitlinie ist differenziert beschrieben.	4
• Die in der Leitlinie behandelten medizinischen Fragen bzw. Probleme sind differenziert beschrieben.	4
• Die Patienten, für die die Leitlinie gelten soll, sind eindeutig beschrieben	4
Beteiligung von Interessengruppen	
• Die Entwicklergruppe schließt Mitglieder aller relevanten Berufsgruppen ein.	4
• Die Ansichten und Präferenzen der Patienten wurden ermittelt.	?
• Die Anwenderzielgruppe der Leitlinie ist definiert.	4
• Die Leitlinie wurde in einer Pilotstudie von Mitgliedern der Anwenderzielgruppe getestet.	?
Methodologische Exaktheit der Leitlinien-Entwicklung	
• Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewendet.	4
• Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben.	4
• Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben.	?
• Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt.	?

Domäne	Bewertung
• Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz ist explizit dargestellt.	4
• Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden.	?
• Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben.	?
Klarheit und Gestaltung	
• Die Empfehlungen der Leitlinie sind spezifisch und eindeutig.	3
• Die verschiedenen Handlungsoptionen für das Versorgungsproblem sind dargestellt.	3
• Schlüsselempfehlungen der Leitlinie sind leicht zu identifizieren.	4
• Es existieren Instrumente bzw. Materialien, die die Anwendung der Leitlinie unterstützen.	4
generelle Anwendbarkeit	
• Die möglichen organisatorischen Barrieren gegenüber der Anwendung der Empfehlungen werden diskutiert.	1
• Die durch die Anwendung der Empfehlungen der Leitlinie möglicherweise entstehenden finanziellen Auswirkungen werden berücksichtigt.	1
• Die Leitlinie benennt Messgrößen für das Monitoring und / oder die Überprüfungskriterien.	3
redaktionelle Unabhängigkeit	
• Die Leitlinie ist redaktionell von der (den) finanzierenden Organisation(en) unabhängig.	?
• Interessenskonflikte von Mitgliedern der Leitlinien-Entwicklungsgruppe wurden dokumentiert.	?
Anwendbarkeit im deutschen Gesundheitssystem	
• Es liegen Empfehlungen zu präventiven, diagnostischen, therapeutischen und rehabilitativen Maßnahmen in den verschiedenen Versorgungsbereichen vor.	3
• Es existieren Angaben, welche Maßnahmen unzweckmäßig, überflüssig oder obsolet erscheinen.	1
• Die klinische Information der Leitlinie ist so organisiert, dass der Ablauf des medizinischen Entscheidungsprozesses systematisch nachvollzogen wird und schnell erfassbar ist.	3
• Es ist eine Strategie / ein Konzept für die einfache Zugänglichkeit und für die Verbreitung der Leitlinie dargelegt.	4
• Ein Konzept zur Implementierung wird beschrieben.	4

Domäne	Bewertung
• Der Leitlinie ist eine Beschreibung zum methodischen Vorgehen (Leitlinien-Report) hinterlegt.	4

Addiert man die einzelnen Punktzahlen, so ergibt sich ein Gesamtpunktwert von 72 von insgesamt 116 Punkten, was auf folgende Einschränkungen zurückzuführen ist:
Zu einigen Aspekten finden sich weder in der Leitlinie noch im Methodenreport explizite Angaben, wodurch diese in der Auswertung mit einem „?“ versehen wurden und daher keine Punkte bekamen. Dadurch wurde eine deutliche Unterscheidung zu einer Angabe mit schlechter Qualität erreicht, die durch einen Punktwert von „1“ gekennzeichnet ist.
Lediglich einen Punkt erhielten die Aspekte „Diskussion möglicher organisatorischer Barrieren“, „Berücksichtigung finanzieller Auswirkungen“ und „Nennung unzweckmäßiger, überflüssiger und obsolet erscheinender Maßnahmen“, da zu diesen definitiv keine Angaben für den Bereich des metastasierten Mammakarzinoms in der Leitlinie selbst oder im Methodenreport gemacht wurden.
Bei fünf weiteren Aspekten („Eindeutigkeit und Spezifität der Empfehlungen“, „Darstellung verschiedener Handlungsoptionen“, „Nennung von Monitoring-Messgrößen und / oder Überprüfungskriterien“, „Empfehlungen zu Maßnahmen in verschiedenen Versorgungsbereichen“ sowie „Orientierung der Information am medizinischen Entscheidungsprozess“) wurden aufgrund von nicht vollständigen Angaben drei der vier möglichen Punkte vergeben.
Auch bezüglich der medizinischen Inhalte zeigt die S3-Leitlinie einige Schwächen:

- Fehler bei der Angabe von Evidenzgraden (vgl. Empfehlung zur Durchführung der Hormontherapie)
- Fehler bei der Angabe von therapierelevanten Medikamenten (vgl. Nennung von Anthrachinonen bei der Chemotherapie)
- Angabe der Evidenzgrade nur für einzelne Therapieverfahren, selten aber für die konkreten Therapien, Medikamente oder vergleichende Angaben zwischen unterschiedlichen Behandlungsoptionen, so wie es z.B. in der Leitlinie der AGO angegeben ist.
- Die für die Auswahl der Therapie relevanten Faktoren werden in den textuellen Ausführungen und in den Algorithmen nur zum Teil betrachtet – es fehlt z.B. die Berücksichtigung der adjuvanten Hormontherapie für die palliative oder die gesonderte Betrachtung der Metastasenlokalisation für die Auswahl der Chemotherapie.
- Bei der Angabe der Therapiesequenzen sind die Algorithmen der S3-Leitlinie auf maximal zwei Sequenzen bei der Chemotherapie begrenzt. Untersuchungen an Originaldatensätzen zeigen aber, dass die Patientinnen bis zu 13 Chemotherapien erhalten [DIEI06], so dass diese kurzen Sequenzen als unzureichend für den klinischen Alltag einzuschätzen sind.

Insgesamt kann also festgehalten werden, dass die S3-Leitlinie zwar deutliche Mängel aufweist, aber dennoch eine sinnvolle Handreichung zur Therapie von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist. Vor allem zu Beginn der Therapie im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium bietet sie dem behandelnden Arzt eine differenzierte Darstellung der unterschiedlichen Handlungsoptionen, ohne aber dabei konkrete Aussagen zu Risiken oder Nebenwirkungen bzw. zu Handlungsalternativen zu geben. Die daher eher als generell geltenden Formulierungen stimmen weitgehend mit anderen vergleichbaren Leitlinien zur Behandlung des metastasierten Brustkrebses überein.

Bei näherer Untersuchung der Qualität hat sich bestätigt, dass die Beurteilung mit Hilfe von Checklisten zwar für die vergleichende Bewertung von verschiedenen Leitlinien hilfreich sein kann, aber die inhaltliche Qualität – was die Richtigkeit bzw. Angemessenheit der Empfehlung angeht –, sich nicht mit der Checkliste erfassen lässt. Dieses Phänomen wurde durch Watine et al anhand von elf Leitlinien zur Diagnostik des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms mit Hilfe des AGREE-Instruments im Vergleich zu einer systematischen Übersichtsarbeit zu demselben Thema mit dem Ergebnis untersucht, dass es keine Korrelation zwischen der mit dem AGREE-Instrument beurteilten methodischen Qualität der Leitlinien und der Korrektheit der Empfehlungen gibt [WATI06]. Watine et al merken außerdem an, dass die vorhandenen Bewertungsinstrumente lediglich bei der groben Einschätzung der Qualität der Leitlinie bzw. der Qualität der Leitlinienerstellung hilfreich sein können, die Validität einzelner Empfehlungen bisher aber nicht durch Bewertungsinstrumente abgebildet wird [WATI06].

Dieses Ergebnis deckt sich auch mit den im Deutschen Leitlinien-Clearing-Verfahren gemachten Beobachtungen: In diesem Verfahren wurden deutsche Leitlinien anhand der Kriterien Qualität der Leitlinien-Entwicklung, Inhalt und Form der Leitlinie und Anwendbarkeit (Implementierung / Evaluation) untersucht:

Tabelle 47: Methodische Qualität der im Deutschen-Leitlinien-Clearingverfahren bewerteten Leitlinien [ÄZQ06]

	Qualität der LL-Entwicklung (max. 17 Punkte)	**Inhalt und Form der Leitlinie (max. 17 Punkte)**	**Anwendbarkeit (Implementierung / Evaluation) (max. 6 Punkte)**
Mittlerer Wert	**6,8 (40 %)**	**10,8 (64 %)**	**1,7 (28 %)**
Maximum	9,5 (56 %)	14,3 (84 %)	3,1 (52 %)
Minimum	4,3 (25 %)	8,7 (51 %)	0,7 (12 %)

Während Inhalt und Form der Leitlinie im Durchschnitt mit 10,8 von 17 möglichen Punkten (Min: 8,7; Max: 14,3) und somit 64 % der möglichen Punktzahl erreichten, fallen die Qualität der Leitlinienentwicklung mit durchschnittlich 6,8 von 17 Punkten (≙ 40 %, Min: 4,3; Max:

9,5) und 1,7 von 6 Punkten für die Anwendbarkeit (≙ 28 %, Min: 0,7; Max: 3,1) deutlich unter das qualitative Niveau, das von einer Evidenz-basierten Leitlinie erwartet wird.

2.6 Umgang mit Unsicherheit in Leitlinien

Nachdem in den vorausgegangenen Abschnitten die Inhalte verschiedener nationaler Leitlinien bezüglich der Behandlung des metastasierten Mammakarzinoms dargestellt wurden, beschäftigt sich dieser Abschnitt mit dem Umgang mit Unsicherheit in Leitlinien. Hierzu wird zunächst der Begriff „Unsicherheit“ definiert und dann erläutert, wo und in welcher Weise Leitlinien von Unsicherheit betroffen sind.

Nähert man sich umgangssprachlich dem Begriff „Unsicherheit“, so finden sich zwei Worte, die beinahe gleich verwendet werden, inhaltlich aber voneinander getrennt werden müssen: Unsicherheit und Ungewissheit. Während man unter Unsicherheit einen bewusst wahrgenommenen Mangel an Sicherheit versteht, der bei einem tatsächlichen Mangel an Sicherheit auch zur Gefahr wird, bezeichnet man als Ungewissheit oder auch Nichtwissen einen bewusst wahrgenommenen Mangel an Wissen. Falls dieser Wissensmangel nicht bewusst wahrgenommen wird oder wahrgenommen werden kann, bezeichnet man dies als Unwissenheit oder Unkenntnis. Ursachen für Ungewissheit sind nach Klir ein Mangel an Informationsgehalt (Nicht-Spezifität), ein Mangel an Genauigkeit (Unschärfe), ein Mangel an einer Entscheidung (Dissonanz) oder ein Mangel an Verständnis (Verwirrung) [KLIR06].

Im täglichen Leben stellen wir immer wieder fest, dass Situationen von Unsicherheit oder Ungenauigkeit geprägt sind, was häufig auch an der mangelnden Ausdruckskraft vager Begriffe wie „selten“, „bald“ oder „manchmal“ liegt. Eine Liste von möglichen Quellen für die Unsicherheit von Informationen findet sich bei Spies [SPIE93]:

- **Inhärente Unsicherheit der Information**
  Die Erhebung eines Wertes ist nur mit einer bestimmten Genauigkeit bzw. in einem bestimmten Toleranzbereich möglich.
- **Unvollständigkeit der Information**
  Auch nach Ausschöpfen aller Quellen und Methoden können Werte nicht erhoben werden.
- **Theoretische Unwissenheit**
  Die Theorie der Anwendungsdomäne ist unvollständig.
- **Praktische Unwissenheit**
  Die Daten sind aufgrund ihrer Qualität ungenügend oder unzureichend.
- **Zusammenfassung der Informationen aus mehreren Quellen**
  Kommen Experten bei der Beantwortung einer Frage zu unterschiedlichen oder sogar zu widersprüchlichen Ergebnissen, so bleibt die Beantwortung unsicher.

- **Unsicherheit von Schlussfolgerungen**
  Es kann nicht mit Bestimmtheit gesagt werden, dass zwischen der Bedingung und der Schlussfolgerung ein Kausalzusammenhang besteht.

Was den Umgang mit Unsicherheit in Leitlinien betrifft, so müssen zunächst zwei Bereiche voneinander abgegrenzt werden:

1. die Erstellung der Leitlinie,
2. die Anwendung der Leitlinie.

Bei der Erstellung der Leitlinie liegen die Gründe für die Unsicherheit vor allem in der theoretischen Unsicherheit, da das medizinische Wissen selbst in den differenzierten Anwendungsbereichen der Leitlinie nicht vollständig ist. Zusätzlich kann es zu Unsicherheiten bei der Zusammenfassung von Informationen aus mehreren Quellen kommen, denn bei der Aufarbeitung der Evidenz auf der Basis von Studien, Metaanalysen und systematischen Reviews kommt es in der Praxis häufig zu differierenden Ergebnissen, die als Konsequenz auch unterschiedliche Handlungsempfehlungen zur Folge haben können. Djulbegovic diskutiert hierzu ausführlich, bei welchem Grad von Unsicherheit bezüglich des Nutzens bzw. der Risiken einer Behandlungsoption, bei welchem Nutzen-Schaden-Verhältnis und bei welchem Ausmaß an Bedauern, das mit einer falschen Empfehlung einhergeht, welcher Evidenzlevel noch zu akzeptieren ist. Grundsätzlich stellt er fest, dass je größer die Unsicherheit und das Bedauern sind und je schlechter das Nutzen-Schaden-Verhältnis bezüglich des möglichen Schadens ist, desto höher muss der geforderte Evidenzlevel sein [DJUL05].

Beinhalten die in der Leitlinie angegebenen Handlungsempfehlungen Schlussfolgerungen, so können auch diese mit Unsicherheit behaftet sein, da in der vereinfachten und kurzgefassten Handlungsempfehlung scheinbar strikte Zusammenhänge hergestellt werden, die nähere Erläuterung und differenziertere Betrachtung erfordern.

Für den Umgang mit Unsicherheit bei der Anwendung von Leitlinien nennt Ohno-Machado bezüglich der Patientendaten drei verschiedene Quellen von Unsicherheit:

1. Derjenige, der die Patientendaten erhebt, kann unsicher sein über den Wahrheitsgehalt der vom Patienten angegebenen Daten (z.B. der behandelnde Arzt vermutet einen Herzinfarkt, der Patient kann sich aber an kein charakteristisches Symptom erinnern).
2. Die Daten, die zur Anwendung der Leitlinie erforderlich sind, können nicht erhoben werden (z.B. Unkenntnis des Patienten über Familienanamnese).
3. Ein einzelner Wert kann unsicher sein, da er nicht erhoben werden kann bzw. noch nicht erhoben wurde (z.B. Laborwerte, Gewebeproben) [OHNO98, OHNO00].

Die Erkenntnis dieser Unsicherheitsquellen geht einher mit den Feststellungen, dass

- ein Weiterkommen in den Empfehlungen bei den meisten Leitlinien nur möglich ist, wenn alle Variablen mit Sicherheit angegeben werden können, was für die Praxis als unrealistisch einzuschätzen ist [OHNO00]. Daher fordert Ohno-Machado, eine Leitlinie müsse berücksichtigen können, ob ein Wert noch nicht erhoben wurde und daher in Abhängigkeit des Wertes verschiedene Handlungsalternativen zur Auswahl stehen.

Für den Fall, dass der Wert auch in absehbarer Zukunft nicht erhoben werden kann, sollte die Leitlinie ebenfalls eine klare Handlungsanweisung vorhalten [OHNO98].

- die meisten Leitlinien die Resultate komplexer Entscheidungsmodelle in stark vereinfachte Empfehlungen einbetten [OHNO00], wodurch es zu Unsicherheit in der Aussagekraft bzw. zu Reduktion der Empfehlungen auf ein relativ niedriges fachliches Niveau kommen kann.

Dadurch kann es in den Leitlinien zusätzlich noch zu der von von Ferber festgestellten Unsicherheit über den Grad der Empfehlungen kommen, bei der nicht nur unvollständiges medizinisches Wissen zu Unsicherheit führt, sondern auch gesichertes Wissen nicht unbedingt klinisch relevantes Wissen sein muss, so dass hierdurch eine Unsicherheit über den Grad der Verbindlichkeiten von Leitlinienempfehlungen für die Anwendung in einem konkreten Behandlungsfall besteht [VFER05]. Dieses Phänomen wird von Kemm auch als „Unsicherheit über die Anwendbarkeit von Empfehlungen“ bezeichnet, da eine durch klinische Studien belegte und in den Leitlinien aufgenommene Aussage der Form „Behandlung B ist besser als A“, die einer Globalaussage gleichkommt, nicht gleichzeitig auch bedeutet, dass dies auch für die Behandlung des individuellen Patienten zutrifft [KEMM04]. Aufgrund dieser Feststellung warnt Kemm zugleich davor, Behandlungsentscheidungen nur auf der Basis der Evidenz zu treffen, was genauso unzureichend ist wie das Treffen einer Entscheidung ohne Berücksichtigung der vorhandenen Evidenz.

In der nachfolgenden Abbildung sind die verschiedenen Quellen für Unsicherheit im Kontext der Erstellung und Anwendung einer Leitlinie noch einmal gegenübergestellt:

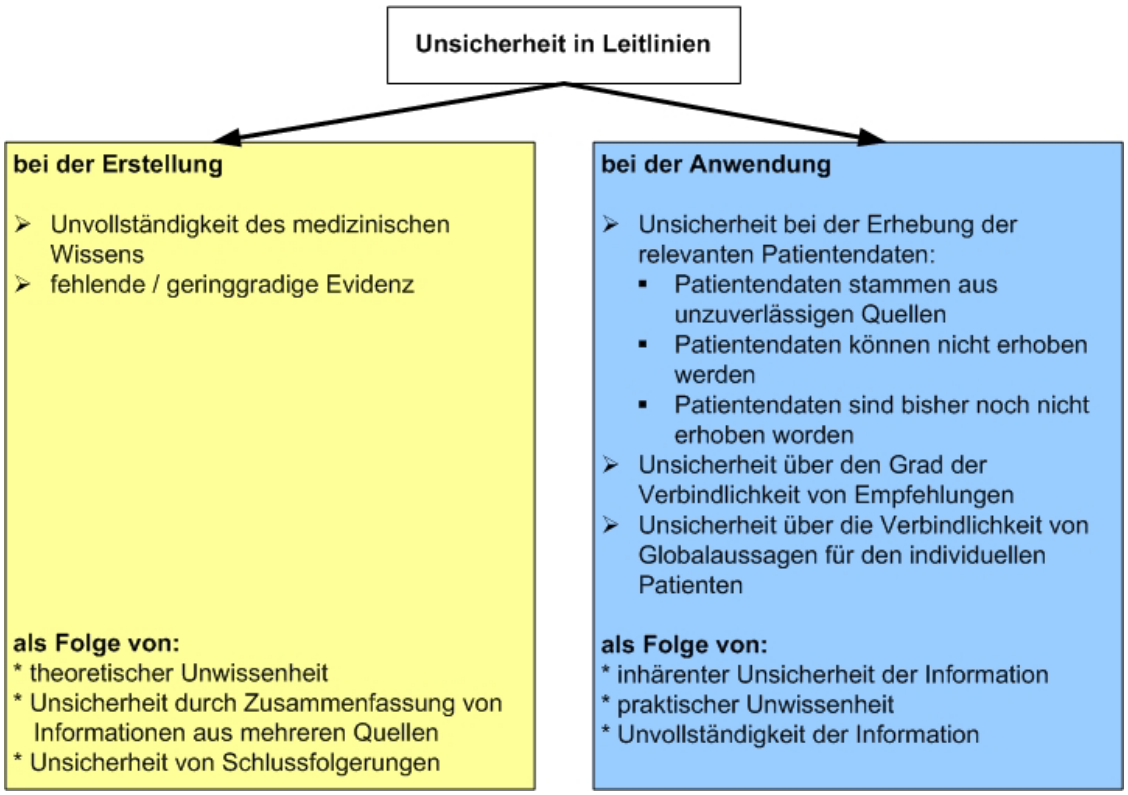


Abbildung 45: Unsicherheit in Leitlinien

Beim Umgang mit Unsicherheit sind die Ersteller einer Leitlinie in doppelter Hinsicht gefordert: Zum einen muss bei der Erstellung der Leitlinie der Unvollständigkeit des medizinischen Wissens, der fehlenden bzw. geringgradigen Evidenz und ggf. sogar widersprüchlichen Forschungsergebnissen Rechnung getragen werden. Zum anderen müssen die mit dieser Unsicherheit behafteten Informationen in einer Leitlinie so eingebunden werden, dass die relevanten Patientendaten ohne größeren Mehraufwand erhoben werden können, verbindliche Empfehlungen angegeben und soweit möglich Globalaussagen zugunsten von Angaben für konkrete Patientenkollektive vermieden werden.
Schaut man sich unter diesen Gesichtspunkten die Formulierungen in der S3-Leitlinie genauer an, so stellt man fest, dass sich der Umgang mit unsicherem Wissen auf zwei Aspekte beschränkt:

- Die Angabe von Evidenzleveln für die einzelnen Empfehlungen, die zumindest den Evidenz-basierten Teil der Empfehlung abbilden, ohne dass daraus konkret eine Anwendungsempfehlung abzuleiten wäre, da ein hoher Evidenzlevel nicht zwingenderweise mit einer positiven Handlungsempfehlung einhergeht (vgl. 2.3.1), sind nicht vollständig.
- In den erläuternden Texten der Leitlinie werden Formulierungen wie „zu dieser Fragestellung liegt nur eine geringgradige Evidenz vor“ oder „diese Fragestellung wird derzeit noch diskutiert“ benutzt, die beim Lesen des Textes einen Rückschluss auf den Verbindlichkeitsgrad der Empfehlung bzw. auf den Grad der Sicherheit, mit der die Empfehlung ausgesprochen werden konnte, ermöglichen (z.B. Erläuterung zu Statement 76: „Aufgrund der Heterogenität der Metastasen und der individuellen Krankheitsverläufe kann keine einheitliche Therapiestrategie vorgegeben werden [DKG04]“ = Vermeidung von Globalaussagen ohne weitere Erläuterung der therapeutischen Optionen für die einzelnen Patientenkollektive).

Hier zeigt sich deutlich, welche Probleme beim Umgang mit Unsicherheit in Leitlinien zu bewerkstelligen sind: Eine Leitlinie mit Globalaussagen ist in ihrer Aussagekraft nur eingeschränkt für den individuellen Patienten anwendbar. Andererseits ist klar, dass je detaillierter die Empfehlungen für einzelne Patientenkollektive werden, desto schwieriger ist es, den beiden Hauptzielen einer Leitlinie – Aktualität und Entscheidungshilfe – in der konkreten Behandlungssituation gerecht zu werden.
Djulbegovic stellt fest, dass aus wissenschaftlicher Perspektive die Unsicherheit eliminiert werden muss, was zu einem deterministischen Leben führen würde. Dieser Zustand, in dem alles vorherbestimmt wäre, soll aber nicht erreicht werden. Somit sollte man die Unsicherheit nicht nur als Feind in der Wissenschaft betrachten, sondern auch als Chance, um die bestmögliche Behandlung für einen Patienten zu finden [DJUL04-1].

2.7 Zusammenfassung

Da das metastasierte Mammakarzinom bis heute als nicht heilbar gilt, ist es von besonderer Wichtigkeit, dass die einzelnen Therapiestrategien und -optionen sorgfältig gegeneinander abgewogen und die patientenindividuellen Gegebenheiten berücksichtigt werden. Hierzu gehören auch Faktoren wie die Komorbidität und das Alter.

Obwohl statistisch betrachtet nur von einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 20 bis 24 Monaten nach Diagnose der Metastasierung ausgegangen werden kann, erreichen Patientinnen mit begrenzter Metastasierung wesentlich längere Überlebenszeiten. Des Weiteren variieren die Behandlungserfolge sowohl in der Effektivität als auch in der Toxizität sehr stark und sind von den patientenindividuellen Gegebenheiten und den Tumorcharakteristika abhängig. Daher sind auch die Behandlungsintentionen sowohl von der Einschätzung der Prognose als auch von der Einschätzung der Effektivität und Toxizität durch den behandelnden Arzt und durch die betroffene Patientin beeinflusst.

Für die Therapieauswahl gelten generell die in der Leitlinie genannten Faktoren, die in allgemein gültige Faktoren und solche, die jeweils für die Auswahl der Hormon- bzw. der Chemotherapie zu berücksichtigen sind, aufgeteilt werden können:

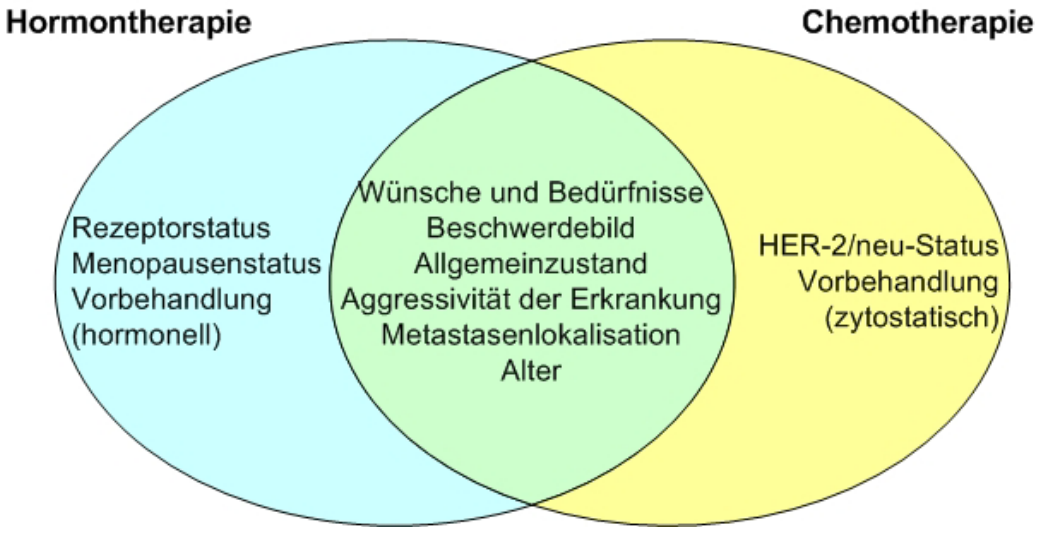


Abbildung 46: Therapiebestimmende Faktoren beim metastasierten Mammakarzinom

So sind die Wünsche und Bedürfnisse der Patientin, das Beschwerdebild, der Allgemeinzustand, die Aggressivität der Erkrankung, die Lokalisation der Metastasen, das Alter sowie die adjuvante Vorbehandlung grundsätzlich zu beachten, während der Rezeptor- und Menopausenstatus nur für die Wahl der Hormontherapie und der HER-2/neu-Status nur bei der Chemotherapie berücksichtigt werden müssen.

Wann immer es aufgrund der Progressionskinetik und dem Beschwerdebild sowie dem Rezeptorstatus möglich ist – also eine günstige Behandlungssituation vorliegt –, sollte die Patientin eine Hormontherapie erhalten [SCHM03, STOC00, DKG04, AGO07]. Die Chemotherapie ist die Therapie der Wahl bei schneller Progression und starken Beschwerden. Ein

Wechsel zwischen den beiden Behandlungsalternativen ist durch Veränderung der Progressionskinetik bzw. der Beschwerden möglich [DKG04, AGO07].
Als weitere günstige Faktoren gelten ein Patientenalter ab 55 Jahre, ein guter Allgemeinzustand, ein krankheitsfreies Intervall von mehr als zwei Jahren sowie die Metastasierung in Haut, Lymphknoten, Skelett und Pleura.
Als metastasenlokalisationsabhängige Ansprechraten finden sich in der Literatur für die zytostatische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms folgende Ansprechraten:

- Knochenmetastasen: 6 %
- Viszerale Metastasen: 15 %
- Weichteilmetastasen: 45 % [WWW02]

Die AGO beziffert die Ansprechraten bezogen auf die Therapielinie der Chemotherapie wie folgt:
In der Erstlinientherapie kann bei 25 - 68 % der Patientinnen eine Remission durch eine Monotherapie sowie bei 35 - 80 % der Patientinnen durch eine Polychemotherapie erreicht werden, wobei eine Komplettremission in der Erstlinientherapie die Chance für ein Langzeitüberleben erhöht. Für die Zweitlinientherapie liegt die Remissionsrate statistisch bei 10 - 40 % [AGO07].
Da die verschiedenen therapeutischen Maßnahmen auch mit einer hohen Nebenwirkungsrate einhergehen, ist es die Aufgabe des behandelnden Arztes, unter Berücksichtigung der Vorgaben der Leitlinie zwischen einer behandlungsinduzierten Symptomlinderung und den therapieassoziierten Nebenwirkungen abzuwägen.
Die traditionell in klinischen Studien verwendeten relevanten Endpunkte „Ansprechrate“ und „Gesamtüberleben“, die auch die Auswahl der Therapie maßgeblich bestimmt haben, werden immer häufiger um Betrachtungen zur Lebensqualität – vor allem aus der Perspektive der Patientin – ergänzt. Der Entscheidungsprozess bei der Auswahl einer optimalen Behandlungsstrategie entwickelt sich daher zu einem multidimensionalen Prozess, der sowohl subjektive als auch objektive Behandlungsziele berücksichtigen muss [CHUN03]. Eine „richtige“ oder „falsche“ Behandlung kann es demnach auch nicht geben, da die Behandlungsauswahl nicht nur von den objektiven Faktoren, sondern auch von der subjektiven Einschätzung der Patientin und ihrer Erkrankungssituation abhängt [GRAL05].
Dem raschen therapeutischen Fortschritt ist es geschuldet, dass auch das Verfahren der Leitlinienentwicklung und -aktualisierung effektiv gestaltet werden muss, so dass die jeweils verfügbare Evidenz – unter Berücksichtigung der mit ihr verbundenen Unsicherheit – auch in den Behandlungsalltag einbezogen werden kann [ZÄFQ04]. Hortobagyi stellte bereits 2001 die These auf, dass schon heute der metastasierte Brustkrebs in einem multidisziplinären Prozess bei ausgewählten Patientinnen mit begrenzter Metastasierung heilbar sei. Für die restlichen Patientinnen fordert er nichtsdestotrotz eine kurative und nicht eine palliative Behandlungsintention, ein postoperatives Monitoring zur Früherkennung von Metastasen sowie die Durchführung prospektiver Studien zur Vorhersage des Therapieerfolgs auf der Basis erfolg-

reicher Langzeitüberleber [HORT01]. Dann wäre in Zukunft seiner Ansicht nach eine Heilung aller Patientinnen im metastasierten Erkrankungsstadium möglich.

3

Das wissensbasierte System „M@X-Guide“

3.1 Wissensbasierte Systeme in der Medizin 160
3.2 Unterstützung der Leitlinienimplementierung durch wissensbasierte Systeme 170
3.3 Anforderungen an eine intelligente Repräsentation von Leitlinien 186
3.4 XMORAL – ein offenes Sprachkonzept für die medizinische Wissensverarbeitung 203
3.5 Auswirkungen einer leitlinienkonformen Behandlung auf die Ergebnisqualität 210
3.6 Der Algorithmus des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ 229
3.7 Architektur des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ 246
3.8 Implementierung des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ 247
3.9 Test des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ über die von XMORAL bereitgestellte Testoberfläche 279
3.10 Einbindung des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ in das CMS 283
3.11 Zusammenfassung 301

Teil 3: Das wissensbasierte System „M@X-Guide“

Der dritte Teil der Arbeit beginnt mit einer Betrachtung des Wissensmanagements sowie der Anwendungsgebiete und Besonderheiten von wissensbasierten Systemen in der Medizin. Danach werden die Anforderungen an eine intelligente Repräsentation von Leitlinien erörtert und mittels eines Vergleichs von Wissensrepräsentationssprachen eine geeignete Sprache für die Implementierung des wissensbasierten Systems ermittelt sowie das Sprachkonzept der verwendeten Wissensrepräsentationssprache XMORAL erläutert. Anschließend wird die Notwendigkeit für die Entwicklung von wissensbasierten Systemen anhand von Untersuchungen an einem Datensatz zur systemischen Therapie von 120 Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs dargelegt.

In den letzten Abschnitten dieses Teils werden die aus den theoretischen Vorüberlegungen gewonnenen Erkenntnisse praktisch angewendet sowie zunächst die Entwicklung der verwendeten Algorithmen und dann die Funktionsfähigkeit des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ sowie dessen Implementierung erläutert.

3.1 Wissensbasierte Systeme in der Medizin

Aus vielen Bereichen des täglichen Lebens ist die Künstliche Intelligenz – zu der auch die wissensbasierten Systeme gerechnet werden – nicht mehr wegzudenken: zum Beispiel in Haushaltsgeräten, Spielcomputern, Robotern, Verkehrsleitsystemen und in der Spracherkennung.

Das generelle Problem in der Medizin ist – anders als in anderen Wissenschaften –, dass hier stets mit vagem, unsicherem und unvollständigem Wissen gearbeitet werden muss, da im Menschen im Vergleich zu einer Maschine wesentlich komplexere Abläufe stattfinden, die nicht anhand von trennscharfen Werten charakterisiert, überprüft und in ein vorgefertigtes Schema gepresst werden können.

3.1.1 Wissensmanagement in der Medizin

Während sich das menschliche Wissen im Durchschnitt etwa alle fünf bis sieben Jahre verdoppelt, kann in der Medizin sogar von einer Wissensexplosion ausgegangen werden: Schätzungen gehen davon aus, dass sich das medizinische Wissen innerhalb von zwei Jahren verdoppelt, etwa 50 % des medizinischen Wissens gelten in einem Zeitraum von 5 - 7 Jahren als veraltet. Verbunden mit der Vielzahl an Fachpublikationen ergibt sich eine Informationsflut, die im klinischen Alltag nur noch ansatzweise zu bewältigen ist. So muss einerseits der Überblick über das neu publizierte Wissen behalten und andererseits relevantes Wissen in Form von Informationen für die tägliche Routine nutzbar gemacht werden.

Als drei wesentliche Bemühungen, die Wissen nicht nur für den klinischen Alltag aufbereiten, sondern auch für konkrete Fragestellungen gezielt zur Verfügung stellen möchten, können Leitlinien, Konsensusprozesse und Meta-Analysen angesehen werden [KOLL99].

Trotz des hohen Bedarfs an Information und Wissen ist das Wissensmanagement im klinischen Alltag bisher unterrepräsentiert [VIDA06].
Unter dem Begriff Wissensmanagement fasst man die Beschaffung, Verteilung, Archivierung und Aktualisierung des Fachwissens einer Anwendungsdomäne zusammen mit dem Ziel, alle relevanten Wissenspotentiale optimal auszuschöpfen und den Wissensfluss in die tägliche Routine zu optimieren. Probst et al beschreiben in einem praxisorientierten Modell die unterschiedlichen Perspektiven des Wissensmanagements:

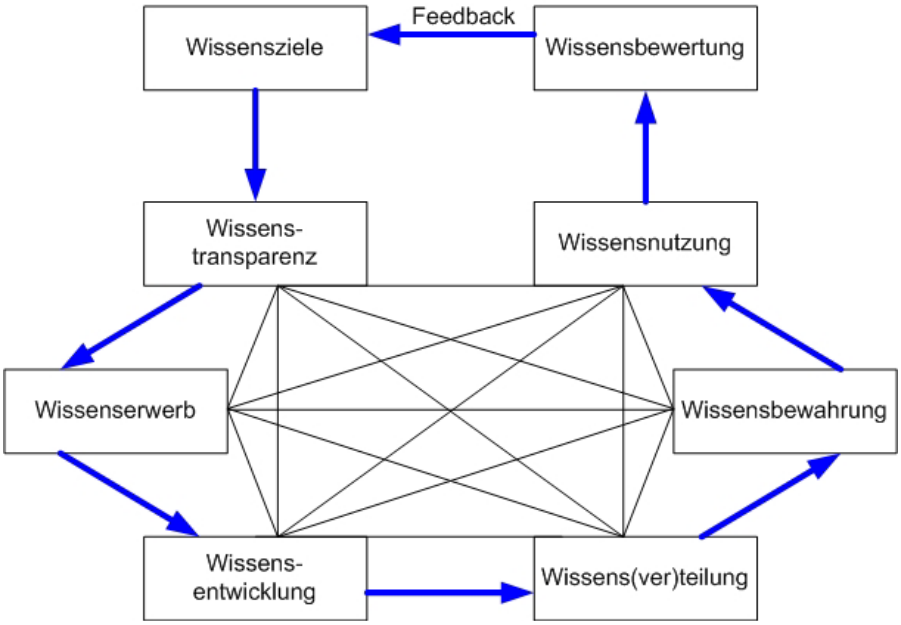


Abbildung 47: Bausteine des Wissensmanagements nach Probst et al [PROB99]

Die innere, netzartige Struktur des Modells, die sich aus den Bausteinen „Wissenstransparenz“, „Wissenserwerb“, „Wissensentwicklung“, „Wissens(ver)teilung“, „Wissensbewahrung“ und „Wissensnutzung“ zusammensetzt, ist in den großen Kreislauf von Wissenszielen bis hin zur Wissensbewertung eingebettet. Diese gibt ein Feedback zu den Wissenszielen und stößt somit den Wissenskreislauf kontinuierlich an.
Generell zeigt das Wissensmanagement zwei Ansätze:

- technikorientierte Ansätze, die unter Ausnutzung der Informationstechnik Wissen verarbeiten und aufbereiten.
- humanorientierte Ansätze, die die Optimierung des Fachwissens der verschiedenen Individuen zur Entfaltung bringen möchten.

Neuere Ansätze verbinden diese beiden zu einem ganzheitlichen Wissensmanagement, dass sowohl die Vorteile des technik- als auch die des humanorientierten Ansatzes miteinander verbindet [SCHU96].
Eine funktionale Kategorisierung der Technologien und Systeme für das Wissensmanagement aus pragmatischer Sicht findet sich bei Lehner:

Tabelle 48: Übersicht der Technologien und Systeme für das Wissensmanagement [LEHN05]

Kategorie	Beispiele
Groupwaresysteme	• Kommunikationssysteme • Kollaborationssysteme • Koordinationssysteme
Inhaltsorientierte Systeme	• Dokumentenmanagement-Systeme • Content-Management-Systeme • Portalsysteme • Lernmanagement-Systeme
Systeme der Künstlichen Intelligenz	• Expertensysteme • Agentensysteme • Text Mining-Systeme
Führungsinformations-systeme	• Data Warehouse-Systeme • OLAP-Systeme • Data Mining-Systeme
Sonstige Systeme	• Suchdienste • Visualisierungssysteme

In der Medizin lässt sich ein weit gefächerter, heterogener Informationsbedarf mit temporären thematischen Kumulationen feststellen [HAAS05]. Der Informations- und Wissensbedarf kann in die drei folgenden Bereiche aufgeteilt werden (vgl. [KALT99]:

1. **Forschung**
   Bereitstellung von aktuellen und neuen Informationen, die in den Forschungsprozess integriert werden sollen.
2. **Lehre**
   Bereitstellung von didaktisch und pädagogisch aufbereitetem medizinischem Wissen zu Aus- und Fortbildungszwecken.
3. **Krankenversorgung**
   Bereitstellung von Informationen und Wissen unter zeitkritischen Umständen, z.B. zu AIDS, pränataler Diagnostik, onkologischer Diagnostik und Therapie usw.

Die traditionellen Wissensmanagementsysteme in der Medizin fokussieren vor allem das medizinische Wissen als solches und Problemlösungen im Bereich der Diagnose, der Therapie, der Prognose sowie der Bilderkennung und -verarbeitung. Heutzutage werden zunehmend auch ökonomische, organisatorische und qualitative Aspekte in das Zentrum des medizinischen Wissensmanagements gestellt, so z.B. die Wirksamkeit unter Studien- und Alltagsbedingungen, die Optimierung von Arbeitsabläufen oder das Workflow-Management. Als Anwendungsfelder des Wissensmanagements und der Wissensverarbeitung, die auf eine Verbesserung der Effizienz und der Qualität medizinischer Leistungen ausgerichtet sind, können beispielsweise angeführt werden:

- Entwicklung und Implementierung von organisatorischen und medizinischen Standards wie klinische Pfade und Leitlinien,
- Methoden und Systeme für die Simulation und Evaluation von Kosten und Qualitätsszenarios, um Wissen für strategische Entscheidungen zu erlangen,
- Methoden und Systeme zur Kontrolle von Kosten und Behandlungsqualität,
- Systeme und Infrastrukturen für die Kollaboration von Ärzten,
- Methoden und Systeme, die Ärzte unterstützen und ihre tägliche Routine durch einfachen Zugriff auf zeitnah benötigtes Wissen verbessern.

3.1.2 Wissen in der Medizin

Bevor in den folgenden Abschnitten gezielt die Funktionen und funktionalen Rollen von wissensbasierten Systemen (WBS) in der Medizin erläutert werden, soll zunächst ein Überblick über die verschiedenen Arten von Wissen gegeben werden, die in der Medizin zum Einsatz kommen. Haas stellt fest, dass es hinsichtlich einer Einteilung der Wissensarten keine eindeutige Taxonomie gibt, und verwendet daher die folgende Einteilung [HAAS05]:

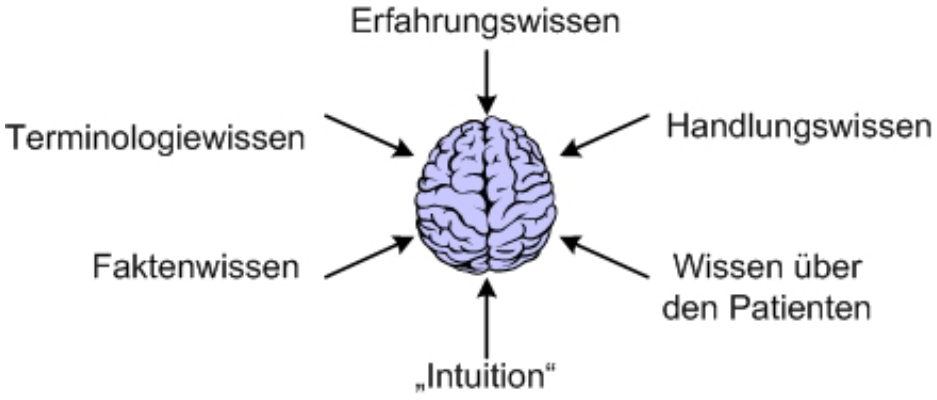


Abbildung 48: Wissensarten in der Medizin

- **Terminologiewissen**
  Das Terminologiewissen ist das fundamentale Wissen, ohne das sich kein Wissensbereich erschließen lässt.
- **Faktenwissen**
  Durch das Faktenwissen werden die einzelnen Wissensobjekte mit dem in ihnen enthaltenen Detailwissen und deren Zusammenhang im Sinne einer Ontologie repräsentiert.
- **Erfahrungswissen**
  Unter dem Begriff Erfahrungswissen wird all das Wissen subsumiert, das sich der behandelnde Arzt im Laufe seiner klinischen Tätigkeit erworben hat und das daher nur schwer formalisiert werden kann.

- **Handlungswissen**
  Das Handlungswissen weist wiederum zwei Aspekte auf: Handlungswissen auf der taktischen und auf der operativen Ebene. Auf der taktischen Ebene versteht man das Wissen, **was** im Rahmen der Behandlung zu tun ist, und auf der operativen Ebene, **wie** es zu tun ist.
- **Wissen über den Patienten**
  Dieses Wissen ist in Form von Fakten, z.B. Symptomen, Laborwerten, Diagnosen, vorhanden. Es kommt sowohl bei der Behandlung des Individuums zum Einsatz wie auch beim Vergleich von Behandlungsstrategien mit ähnlich gearteten Krankheitsfällen.
- **„Intuition“**
  Unter Intuition versteht man die „*plötzliche, nicht analytisch-logische Erkenntnis eines Zusammenhangs oder einer Ursache*“ [GROS97], weswegen sie nicht dem Wissen zuzurechnen ist, aber dennoch eine wichtige Komponente ärztlichen Handelns darstellt.

Die Vielfalt der in der Medizin zur Anwendung kommenden Wissensarten zeigt, dass in der Medizin einerseits ein hoher Anspruch an das von dem WBS zu verarbeitende Wissen gestellt wird und andererseits in besonderer Weise verschiedene Repräsentationsmechanismen zum Einsatz kommen müssen, damit ein WBS sinnvoll arbeiten kann.

3.1.3 Funktionale Rollen von WBS in der Medizin

Unter einem wissensbasierten System (WBS) wird ganz allgemein ein Programmsystem verstanden, welches das Wissen eines speziellen Fachgebietes vorhält, um damit unter Zuhilfenahme von Regeln oder Algorithmen Probleme lösen zu können.
Die Einteilung von WBS in der Medizin erfolgt häufig gemäß den bekannten Fachgebieten, wie z.B. Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Labormedizin, Augenheilkunde oder Orthopädie. Diese Einteilung lässt aber keinerlei Rückschlüsse auf typische Methoden oder Merkmale der Systeme zu, so dass es keine spezifischen Kriterien für den Einsatz von WBS in dem einen oder anderen Anwendungsgebiet gibt [SCHN96]. Viel aussagekräftiger ist daher die Einteilung nach Funktionstypen ärztlicher Tätigkeit, die in der nachfolgenden Tabelle dargestellt ist:

Tabelle 49: Funktionstypen medizinischer WBS

Funktionstyp	Beschreibung
Diagnostik	Symptome, Befunde, Messwerte werden genutzt, um aus ihnen auf eine vorhandene Erkrankung zu schließen, sie also aus objektiven Werten zu diagnostizieren.
Interpretation	Aus Messwerten verschiedener Körperfunktionen werden Situationsbeschreibungen erstellt, aus denen mögliche Erkrankungen und / oder therapeutische Maßnahmen direkt abgeleitet werden können.

Funktionstyp	Beschreibung
Monitoring	Mit Monitoring-Systemen werden u.a. Körperfunktionen oder die Entwicklung von Messwerten über die Zeit überwacht, z.B. auf Intensivstationen. Gleichzeitig können die gemessenen Werte mit Normwerten oder Normwertintervallen verglichen und daraus therapeutische Maßnahmen abgeleitet werden.
Planung	Die Planung umfasst die zeitliche Anordnung von Maßnahmen, die zur Diagnose oder Therapie erforderlich sind, wie z.B. Medikamentenpläne oder Therapiepläne.
Prognostik	Unter dem Begriff „Prognostik“ versteht man die Vorhersage des Krankheitsverlaufs bei einer bekannten Erkrankung unter Berücksichtigung der durch Untersuchungen festgestellten Messwerte.
Tutoring	Das in der Wissensbasis hinterlegte Wissen kann auch in der Ausbildung genutzt werden: So können anhand der Symptome und Messwerte Fälle konstruiert werden, zu denen der Mediziner die korrekte Diagnose und / oder Therapie angeben muss.

Die Einteilung nach Funktionstypen kann allerdings nicht völlig disjunkt erfolgen: So kann z.B. die Diagnose einer Erkrankung sowohl das Ergebnis der Diagnostik als auch der Interpretation sein.

Ergänzend zu diesen Funktionstypen lassen sich funktionale Rollen von wissensbasierten Systemen festmachen – einzelne Funktionalitäten, die nicht konkret an ein medizinisches Teilgebiet oder einen Funktionstyp gebunden sind, sondern in allen Bereichen und bei allen Funktionstypen zur Anwendung kommen können:

Tabelle 50: Funktionale Rollen von WBS nach Wischnewsky [WISC97]

Funktionale Rolle	Beschreibung
Schiedsrichter	Diagnostische Prozesse werden durch die Nutzung von Referenzmaterial (Fallsammlungen, Standardfälle) unterstützt.
Wachhund	Routinemäßig generierte Daten (z.B. Patientendokumentation, Labordaten, …) können überprüft werden.
Erinnerer	Die Assoziationen eines Experten bei der Beantwortung der Frage: „Was könnte sonst noch als Diagnose / Therapie etc. in Frage kommen?“ werden geweckt.
Simulator	Diese Funktion erlaubt „Was wäre, wenn …“-Analysen. Sie ist sowohl in der täglichen Praxis als auch für das Training mit solchen Systemen entscheidend.
Dolmetscher	Eine solche Systemfunktion bietet intelligente Schnittstellen in frei formulierter Fachsprache an.
Lotse	Diese Funktion unterstützt den Experten bei der Navigation durch schwieriges Gelände (z.B. seltene Komplikationen, …).

Funktionale Rolle	Beschreibung
Konsiliar	Steht ein klinisch erfahrener Fachmann aus einem anderen Fachgebiet nicht für eine Konsultation zur Verfügung, erlaubt diese Funktion einen Zugriff auf das Wissen des Fachexperten.

Jedes WBS in der Medizin muss also mindestens eine, kann aber beliebig viele der angegebenen funktionalen Rollen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Funktionstypen erfüllen, so dass durch seine Anwendung ein praktischer Nutzen resultiert.

3.1.4 Nutzen von WBS in der Medizin

Mit dem Einsatz von wissensbasierten Systemen in der Medizin werden vielfältige Ziele verfolgt [HUCK93, SPIT94], mit denen die Behandlungs-, Struktur- und Prozessqualität verbessert werden soll. Die einzelnen Ziele können in die Bereiche Rationalisierungseffekte, Qualitätssteigerungseffekte und positive organisatorische Effekte differenziert werden:

Tabelle 51: Ziele der Behandlungs-, Struktur- und Prozessqualitätsverbesserung [WISC97]

Rationalisierungseffekte
▪ Schnellere und / oder bessere Problemlösungen insbesondere auch in Grenzbereichen der heutigen Onkologie ▪ Einsparungen durch gezieltere Diagnostik ▪ Einsparungen durch teilautomatische Dokumentation
Qualitätssteigerungseffekte
▪ Ausnutzung von Rationalisierungseffekten zur Qualitätssteigerung ▪ Sicherung des Minimalstandards in der Diagnostik und Therapie ▪ Kontrolle von Entscheidungen, die durch Menschen oder andere Programme hergeleitet wurden ▪ Höherqualifizierung bzw. schnellere Einarbeitung von Mitarbeitern ▪ Schnellere und / oder bessere Diagnostik bzw. Therapieentscheidungen ▪ Bessere und schnellere Arzneimittelverordnungen ▪ Weitere Automatisierung von Tätigkeiten in einer bereits teilautomatisierten Umgebung und damit Eliminierung von Schwachstellen (z.B. automatische Überprüfung von Unverträglichkeiten, Nebenwirkungen oder Überdosierungen, Erkennen von Protokollverstößen)
Positive organisatorische Effekte in der Klinik
▪ Wissensmultiplikation ▪ Wissenskonservierung ▪ Dezentralisierung der Entscheidungsfindung „vor Ort“ ▪ Begünstigung des Wissensaustauschs und der Wissensevolution, schnellere Verbreitung neuer Erkenntnisse

Zusätzlich zu den genannten Effekten sehen Gravel et al in computergestützten Systemen eine potentielle Möglichkeit zum Abbau von Barrieren in der Arzt-Patienten-Kommunikation, so dass die Einführung des Shared Decision-Makings in die Praxis vereinfacht werden kann [GRAV06].
Haben sich also einmal die Kosten für die Entwicklung eines wissensbasierten Systems durch dessen Einsatz im klinischen Alltag rentiert, so besteht ausreichend Potential für eine Verbesserung der Behandlungs-, Struktur- und Prozessqualität, so wie sie durch die einzelnen Effekte in der Tabelle beschrieben wurde.

3.1.5 Besonderheiten von WBS in der Medizin

Nicht nur die große Menge an unsicherem und vagem Wissen, mit der die Medizin als Disziplin arbeitet, stellt eine Besonderheit von WBS in diesem Bereich dar: Im Gegensatz zu wissensbasierten Systemen, die z.B. in der Produktfertigung eingesetzt werden, sind die Anforderungen an WBS in der Medizin durch den Einsatz am Menschen bzw. für die Behandlung eines Menschen durch besondere Anforderungen im ethischen und haftungsrechtlichen Bereich gekennzeichnet. Auf diese Anforderungen wird detailliert in den beiden folgenden Absätzen eingegangen.

3.1.5.1 Ethische Aspekte bei der Entwicklung und beim Einsatz von WBS in der Medizin

Jeder Einsatz von neuen Techniken birgt nicht nur Chancen sondern auch Risiken – und davon ist der Einsatz von Computersystemen nicht ausgenommen. Die ethische Betrachtung von wissensbasierten Systemen in der Medizin ist somit ein spezieller Teil der Computerethik, die sich mit der Frage beschäftigt, ob alle durch Computertechnik zur Verfügung stehenden Möglichkeiten auch tatsächlich unter Beachtung der ethischen Vorgaben und Normen in der Medizin zur Anwendung kommen sollten. Aufgrund der Vielschichtigkeit dieses Problems gibt es keine allgemeingültige Aussage, vielmehr gibt es eine Reihe von ethischen Aspekten, die beim Einsatz von wissensbasierten Systemen in der Medizin berücksichtigt werden müssen [MARC03]:

- die **Zweck-Mittel-Rationalität**
  Kann das gewünschte Ziel mit den eingesetzten Mitteln erreicht werden? Gibt es Alternativen zum Einsatz eines WBS?
- das **Prinzip des Nichtschadens**
  Entsteht durch den Einsatz des WBS ein Schaden bzw. kann ein möglicher Schaden nicht ausgeschlossen werden?
- das **Nutzenprinzip**
  Entsteht durch den Einsatz des WBS ein potentieller Nutzen für den Arzt bzw. für den zu behandelnden Patienten?

- der **Respekt der Autonomie**
  Wird die Autonomie des Handelns von Arzt und Patient durch das WBS zu stark eingeschränkt?
- die **informationelle Selbstbestimmung**
  Wird das Recht des Patienten auf informationelle Selbstbestimmung durch die Anwendung des WBS verletzt?
- die **Verteilungsgerechtigkeit**
  Kann durch den Einsatz des WBS eine durch knappe Ressourcen entstehende Versorgungslücke geschlossen werden?

Basierend auf diesen Gesichtspunkten stellt Marckmann folgende Liste von Bewertungskriterien und ihrer jeweiligen ethischen Begründung für den Kontext der WBS in der Medizin auf [MARC03]:

Tabelle 52: Liste von Bewertungskriterien und ihrer ethischen Begründung

Bewertungskriterium	Ethische Begründung
Funktionsfähigkeit (Machbarkeit, Brauchbarkeit, Wirksamkeit)	Zweck-Mittel-Rationalität (Prinzip des Nichtschadens, Nutzenprinzip)
Mögliche Alternativen	Zweck-Mittel-Rationalität
Sicherheit, Fehleranfälligkeit	Prinzip des Nichtschadens
Nützlichkeit	Nutzenprinzip
Integrität der Arzt-Patient-Beziehung	Respekt der Autonomie, Nutzenprinzip
Patientenautonomie	Respekt der Autonomie
Datenschutz	Informationelle Selbstbestimmung
Datensicherheit	Prinzip des Nichtschadens
Kosten-Nutzen-Verhältnis	Verteilungsgerechtigkeit
Ärztliche Entscheidungsautonomie	Nutzenprinzip
Ärztliche Entscheidungskompetenz	Prinzip des Nichtschadens, Nutzenprinzip
Zuschreibbarkeit von Verantwortung	Prinzip des Nichtschadens

Anhand der Vielfalt der Bewertungskriterien lässt sich bereits erkennen, dass es nicht eine einzige und allgemeingültige ethische Bewertung des Einsatzes von WBS in der Medizin geben kann. Vielmehr ist die Bewertung abhängig vom betrachteten Teilgebiet der Medizin, von der Umsetzung des wissensbasierten Systems und schließlich auch von dessen Anwendung. Mit steigendem Komplexitätsgrad des medizinischen Wissens sinkt die Möglichkeit, dieses vollständig in einem System abzubilden, und es steigt die Unsicherheit, mit der die Problemlösung systemtechnisch ermittelt werden kann. Insofern bietenWBS in der Medizin eine Reihe von Chancen und Risiken, deren Bewertung anhand des vorgestellten Katalogs von Kriterien nicht allgemein, sondern nur an einem konkreten System vorgenommen werden kann.

3.1.5.2 Haftungsrechtliche Aspekte bei der Entwicklung und beim Einsatz von WBS in der Medizin

Ebenso wie die ethischen Fragen zum Einsatz eines WBS in der Medizin sind auch haftungsrechtliche Fragen nicht per se von vornherein zu klären. Grundsätzlich ist die Haftungsfrage an die Frage nach der Verantwortlichkeit für das jeweilige Handeln gebunden, die wiederum von der Kompetenz des Handelnden abhängt.

Im Fall der Anwendung von WBS in der Medizin muss zwischen folgenden Kompetenzen unterschieden werden [HART05]:

- **Kompetenz zur Systementwicklung / -pflege**
  Ist der Verantwortliche für die Systementwicklung fachlich ausreichend kompetent, um das System zu erstellen?
- **Kompetenz zur Systemanwendung**
  Ist der Anwender des Systems geschult in der Bedienung des Systems?
- **Kompetenz zur Systemüberprüfung**
  Ist der Anwender in der Lage, das Ergebnis des WBS zu hinterfragen und die von ihm gefundenen Problemlösungen auf Plausibilität zu überprüfen?
- **Kompetenz zur Systemweiterentwicklung**
  Wer ist ausreichend kompetent, um das System programmtechnisch und in der Fortentwicklung und Einarbeitung des medizinischen Wissens weiterzuentwickeln, so dass es zu jedem Zeitpunkt der Anwendung dem jeweils gültigen Wissensstand entspricht?

Ein möglicher Grund für haftungsrechtliche Konsequenzen kann also die Übertretung der eigenen Kompetenz sein. Nach Klärung der personellen Kompetenzen und bei Einhaltung bzw. Nicht-Verletzen der jeweiligen Kompetenzbereiche ist die Fehlerursache entscheidend für die Klärung der Haftungsfrage. Hierbei muss wiederum zwischen vier prinzipiellen, unterschiedlichen Haftungskonstellationen unterschieden werden:

1. **Expertenhaftung:**
   Kommt es zu Fehlern bei der Erfassung der Wissensbasis, so muss der Experte, der die Wissensbasis erstellt hat, für den entstandenen Schaden haften.
2. **Produkthaftung**
   Liegt der schadensverursachende Fehler in der Entwicklung der Software, so handelt es sich um einen Fall von Produkthaftung, für die der Hersteller des wissensbasierten Systems in die Haftung genommen werden kann.
3. **Arzthaftung**
   Entstehen durch fehlerhafte Eingaben falsche oder nicht vollständige Problemlösungen durch das WBS, so haftet der Arzt, der das System anwendet, für daraus folgende Schäden.
4. **Organisationshaftung**
   Können alle drei vorgenannten Haftungskonstellationen ausgeschlossen werden, d.h. liegt weder bei der Erstellung der Wissensbasis noch bei der Entwicklung des wis-

sensbasierten Systems noch bei der Anwendung ein Fehler vor, und kommt es trotzdem zu einem Schadensfall, kann auch eine Organisationshaftung zum Tragen kommen. Denn die Organisation ist verantwortlich dafür, dass die Voraussetzungen für eine gute Behandlung gegeben sind – auch beim Einsatz von technischen Geräten oder wissensbasierten Systemen.

Anhand dieser Ausführungen zeigt sich, dass es selbst bei einem fachlich korrekt arbeitenden WBS ohne Kompetenzübertretung des Einzelnen durch die Anwendung in der Praxis noch zu haftungsrechtlichen Konsequenzen für den Hersteller, den Arzt oder die bereitstellende Organisation kommen kann.

Sowohl für die ethischen Bewertungen wie auch für die haftungsrechtlichen Konsequenzen lässt sich zusammenfassend festhalten, dass die vielschichtigen Aspekte nur jeweils konkret an einem einzelnen System untersucht und abschließend beurteilt werden können. Dennoch sollten sie schon bei der Planung und Realisierung des wissensbasierten Systems neben der Vielzahl an technischen und fachlichen Details sorgfältig mitbedacht werden.

3.2 Unterstützung der Leitlinienimplementierung durch wissensbasierte Systeme

Bevor sich dieser Absatz gezielt mit der Unterstützung der Leitlinienimplementierung durch wissensbasierte Systeme sowie mit den Aufgaben und Funktionen eines WBS zur Implementierung von Leitlinien befasst, sollen zunächst einige grundlegende Betrachtungen zur Unterstützung der Leitlinienimplementierung durch die Informationstechnik im Vordergrund stehen.

3.2.1 Unterstützung der Leitlinienimplementierung durch die Informationstechnik

Zurzeit herrscht immer noch eine unsichere Evidenzlage bezüglich der Frage, welche Leitliniendisseminierungs- und -implementierungsstrategien unter vorgegebenen Umständen als effizient zu betrachten sind [GRIM05].

Die in diesem Abschnitt herausgearbeiteten Ergebnisse sollen die Frage klären, ob und wie durch den Einsatz von Informationstechnik ein Nutzen bei der Unterstützung der Leitlinienimplementierung zu erwarten ist. So kommen z.B. Gross und Greenfield in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass sich die Unterstützung der Leitlinienimplementierung durch die Informationstechnologie als generell effektiv herausgestellt hat [GROS01]. Dies wird auch durch eine von Kawamoto im Jahr 2005 durchgeführte Studie unterstützt: Anhand einer Metaanalyse von 70 Studien über den Einsatz von entscheidungsunterstützenden Systemen, die auf Leitlinien basieren, wies er eine Verbesserung des klinischen Alltags anhand von 15 untersuchten Features, wie z.B. Leistungsfähigkeit des Systems, in 68 % der Fälle nach [KAWA05]. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch die Untersuchungen von Lobach und Hammond, die die Verbesse-

rung der Compliance mit den Empfehlungen einer Leitlinie durch den Einsatz eines entscheidungsunterstützenden Systems in der hausärztlichen Versorgung von Diabetes-Patienten untersuchten: Durch den Einsatz des Computersystems wurde die Compliance mit den Empfehlungen der Leitlinie bei der Behandlung des individuellen Patienten von 15,6 % auf 32 % mehr als verdoppelt und zusätzlich die Qualität der medizinischen Versorgung deutlich verbessert [LOBA97].

Auch de Clercq et al sehen in der Implementierung von computergestützten Entscheidungsunterstützungssystemen eine vielversprechende Möglichkeit, die Akzeptanz und die Anwendung von Leitlinien in der täglichen klinischen Routine zu verbessern [DCLE04].

Konkrete Ansätze für eine Implementierung von Leitlinien findet man bei Selbmann und Kopp bzw. bei Kirchner und Ollenschläger: Während Selbmann und Kopp vor allem in der Integration der Leitlinie in die medizinische Dokumentation für das lokale Informationssystem eine geeignete Maßnahme für die Implementierung von Leitlinien sehen [SELB05], fordern Ollenschläger und Kirchner u.a. Tools, z.B. in Form von Algorithmen, computergestützten Erinnerungsmodulen oder Patienteninformationen [KIRC00].

Grol und Hermens entwickelten eine Software, mit der die tatsächlichen Leistungen mit den Empfehlungen der Leitlinie zum Gebärmutterhalskrebs verglichen wurden und konnten in der anschließenden Untersuchung zu den Erfolgsfaktoren und zum Fehlschlagen der Implementierung von evidenzbasierten Leitlinien nachweisen, dass die Verwendung der Software in Verbindung mit mindestens zwei Vor-Ort-Besuchen zu einer deutlichen höheren Leitlinienkonformität des ärztlichen Handelns führte. Dabei waren die Besuche noch effektiver, wenn die Software regelmäßig in der Praxis verwendet wurde und sich die allgemeinmedizinischen Praxen somit aktiv an den empfohlenen Präventionsmaßnahmen beteiligten [GROL01, HERM01].

In ihrem Artikel über aktuelle Ansätze zur Implementierung von Leitlinien mittels Informationstechnologien weisen Hölzer et al ebenfalls auf die Effektivität solcher Maßnahmen hin, die patientenspezifische Informationen am Arbeitsplatz zum Zeitpunkt des Arzt-Patienten-Kontaktes zur Verfügung stellen und empfehlen gleichzeitig die Bereitstellung der Leitlinieninhalte mittels XML, wodurch zum einen der Inhalt verfügbar sowie eine kontextsensitive Suche möglich gemacht wird und zum anderen der Inhalt auf unterschiedliche Art und Weise präsentiert werden kann. Damit kann das Ziel erreicht werden, zeitnah benötigtes Wissen entsprechend den Bedürfnissen des Anwenders bereitzustellen [HOEL01].

Sittig et al kommen 2006 in einer Studie hinsichtlich der Faktoren, welche die Akzeptanz des Klinikers gegenüber entscheidungsunterstützenden Systemen feststellen, zu der Erkenntnis, dass Ärzte den Einsatz durchaus befürworten, was an folgenden Äußerungen dargestellt wird:

- „bessere Versorgung des Patienten“ (3,6 auf einer Skala von 1: niemals – 5: immer),
- „die investierte Zeit ist sinnvoll genutzt“ (3,5 auf einer Skala von 1: niemals – 5: immer),
- „Erinnerung an Punkte, die sonst vergessen worden wären“ (3,2 auf einer Skala von 1: niemals – 5: immer) [SITT06].

Fasst man diese Aussagen zur Unterstützung der Implementierung von Leitlinien durch die Informationstechnologie zusammen, so lassen sich folgende Gesichtspunkte als erfolgsbestimmende Faktoren festhalten:

- Die Bereitstellung von Leitlinieninhalten durch Computerprogramme wird generell als effektiv angesehen [GROS01].
- Die Inhalte müssen so zur Verfügung gestellt werden, dass eine kontextsensitive Suche sowie eine differenzierte Darstellung der Inhalte möglich sind, z.B. mittels XML.
- Das zur Behandlung eines Patienten benötigte Wissen der Leitlinien muss während des Arzt-Patienten-Kontakts den Bedürfnissen des Arztes entsprechend zur Verfügung gestellt werden. Hierfür ist eine Integration der Empfehlungen in die verwendeten Systeme notwendig, z.B. in Praxis- oder Krankenhausinformationssysteme.
- Aus den allgemeinen Empfehlungen müssen patientenspezifische Empfehlungen durch das System erstellt werden.
- Die Anwendung des Systems muss zu einer Zeiteinsparung im klinischen Alltag führen [PAYN00].

Diesen Aspekten kommt noch einmal ein besonderes Gewicht zu, wenn man sie im Gesamtzusammenhang der Implementierung von Leitlinien sieht, bei der folgende Punkte beachtet werden müssen:

- Die Implementierung von Leitlinien ist weder durch eine einzelne Strategie [NHMRC99] noch durch ein Patentrezept zu lösen [GROS01].
- Programme zur Implementierung von Leitlinien müssen gut entworfen, gut vorbereitet und – wenn möglich – vor dem Einsatz in einem Pilottest geprüft werden [GROL01].

Nur wenn diese allgemeinen Faktoren im Kontext einer bzw. mehrerer effektiver Implementierungsstrategien beachtet werden, kann es zu den von Selbmann prägnant formulierten Zielen der Leitlinienimplementierung kommen:

- Ausschöpfung des vollen Wirkungspotentials einer Leitlinie,
- Verfügbarkeit der Leitlinieninhalte für Arzt und Patient in Entscheidungssituationen,
- Aufwandsreduzierung bei der Leitlinienumsetzung für den Arzt,
- erhöhte Transparenz bei der Versorgung [SELB05].

Ohno-Machado weist auf einen weiteren Vorteil hin: Durch die Umsetzung von Leitlinien in computergestützte Systeme können Lücken und Ungenauigkeiten in der Leitlinie aufgedeckt und entsprechend frühzeitig behoben werden, so dass die computergestützte Implementierung zusätzlich eine potentielle Verbesserung der Leitlinie mit sich bringt [OHNO98].

3.2.2 Welche Aufgaben und Funktionen muss ein wissensbasiertes System zur Implementierung von Leitlinien erfüllen?

Da im Rahmen der Dissertation eine Leitlinie zur Therapie von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom in Form eines wissensbasierten Systems implementiert werden soll, sind die folgenden Überlegungen zu Aufgaben und Funktionen speziell auf den Bereich der

Leitlinien zur Therapie zugeschnitten, da sie anderen Bedürfnissen genügen müssen als z.B. Leitlinien zur Diagnose.
Anhand des zunehmenden Nutzens für den behandelnden Arzt beschreibt Zielstorff die verschiedenen Formen der computergestützten Leitlinienimplementierung. Die Bereitstellung der Leitlinie als Online-Text bringt lediglich einen geringen Nutzen. Als einzige Maßnahme kann sie lediglich die Verfügbarkeit der Leitlinie verbessern. Nutzbringender für den eigentlichen Leitlinienimplementierungsprozess ist eine selektive Aufbereitung des Leitlinientextes, durch die eine kontextsensitive Suche des interessierenden Textes durch den Benutzer möglich wird. Durch die Einbettung des Leitlinienwissens in einen interaktiven Algorithmus mit der Erstellung einer Handlungsempfehlung weist die Implementierung einen wesentlich größeren Nutzen auf, da sie das Leitlinienwissen in einer konkreten Situation bezogen auf einen einzelnen Patienten zur Verfügung stellt.
Der größtmögliche Nutzen bei der computergestützten Implementierung von Leitlinien ist zu erwarten, wenn der interaktive Algorithmus in das jeweilige Informationssystem (Krankenhaus- oder Praxisinformationssystem) integriert ist, so dass er bei jedem Arzt-Patienten-Kontakt ohne zusätzliches Starten weiterer Programme zur Verfügung steht.
In Abbildung 49 sind in der Übersicht die Form der Implementierung, die daraus resultierende Verbesserung der Behandlungssituation und der damit verbundene Zuwachs an Nutzen gegenübergestellt:

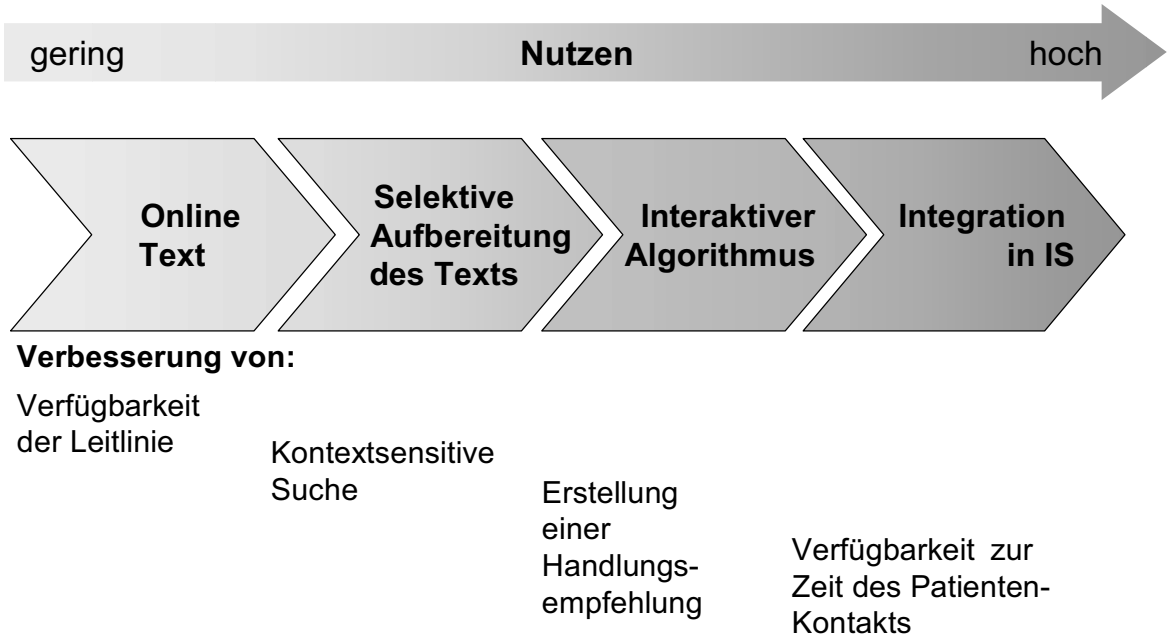


Abbildung 49: Formen und Nutzen der computergestützten Leitlinienimplementierung (modifiziert nach Zielstorff [ZIEL98])

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass ein besonders hoher praktischer Nutzen von einem Leitlinien-WBS in Analogie zu den Systemen zur computergestützten Leitlinienimplementierung dann zu erwarten ist, wenn:

- der Leitlinientext verfügbar ist,
- der Leitlinientext selektiv aufbereitet wurde, so dass eine kontextsensitive Suche möglich ist,
- eine Handlungsempfehlung durch einen interaktiven Algorithmus erstellt werden kann,
- das WBS in das entsprechende Krankenhaus- bzw. Praxisinformationssystem integriert ist, so dass das zur Behandlung des Patienten notwendige Wissen zur Zeit des Patientenkontaktes zur Verfügung steht.

Für eine umfassende leitlinienkonforme Behandlung eines Patienten ist aber die Erstellung einer Therapieempfehlung auf der Basis eines interaktiven Algorithmus sowie deren Bereitstellung zur Zeit des Arzt-Patientenkontaktes nicht ausreichend: Zwar kann der Arzt anhand der Erklärungskomponente des wissensbasierten Systems schrittweise den Weg zur Therapieempfehlung nachvollziehen und für die einzelnen Schritte und Empfehlungen die zugehörigen Evidenzniveaus ablesen, aber dennoch wird der umfassende Leitlinieninhalt mit seinem möglichen Entscheidungsspielraum durch die Reduktion auf einen konkreten Fall nicht mehr vollständig abgebildet. Dies kann im Einzelfall sogar zu Fehlinterpretationen führen, die der Beschränkung der Handlungsempfehlungen auf die zur Erstellung der Therapieempfehlungen verwendeten Aussagen geschuldet ist.

Somit muss das wissensbasierte System zusätzlich zu dem interaktiven Algorithmus zur Erstellung einer Handlungsempfehlung einen Rückgriff auf den Gesamttext der Leitlinie, die verwendeten bzw. zitierten Statements der Originalpublikation und gegebenenfalls sogar auf einzelne Studien erlauben.

Ein WBS, das die Implementierung von Leitlinien in den klinischen Alltag unterstützt, muss also folgende Kernfunktionalitäten zur Verfügung stellen:

- Lesen des Originalleitlinientextes zur umfassenden Information des behandelnden und damit für die Therapie und deren Durchführung verantwortlichen Arztes.
- Anzeige der für die Erstellung einer Therapieempfehlung verwendeten Algorithmen, die in der Wissensbasis hinterlegt sind, um das schrittweise Nachvollziehen der erstellten Handlungsempfehlung zu erleichtern und zusätzlich das Leitlinienwissen in visueller Form aufzubereiten.
- Erstellen einer individuellen Handlungsempfehlung auf der Basis der in der Leitlinie angegebenen Algorithmen und Statements. Hierfür muss das unterschiedlich aufbereitete Wissen (freitextliche Statements mit Evidenzniveaus, erläuternde Beschreibungen, graphische Algorithmen für Teilbereiche der Therapieempfehlungen) so zusammengefasst und aufbereitet werden, dass es einheitlich in der Wissensbasis unter Angabe des Evidenzniveaus für die einzelnen Handlungsschritte sowie für die einzelnen Therapieempfehlungen abgelegt werden kann.

Da die Handlungsempfehlung im Wesentlichen als eine Beschränkung des Leitlinienwissens bezüglich einer Therapieempfehlung für eine konkrete Behandlungssituation aufgefasst werden kann, ist es außerdem notwendig, dem behandelnden Arzt weiterführende Informationen

im Sinne eines umfassenden Informationssystems zur Verfügung zu stellen, die ihn mit Hilfe der generierten Handlungsempfehlung zur Erstellung eines konkreten Therapieplans befähigen, in welchen Komorbiditäten, Nebenwirkungen, maximal tolerierbare Dosen und die Wünsche des Patienten einbezogen werden. Hierzu gehören zum Beispiel:

- Anzeige von Therapieschemata, Dosierungsempfehlungen und Informationen zur Wirkungsweise, zu Nebenwirkungen und Kontraindikationen einzelner Medikamente.
- Literaturhinweise sowohl zu der in der Leitlinie verwendeten Literatur, die jeweils den einzelnen Statements zugeordnet ist, als auch weiterführende Hinweise auf national und international relevante Behandlungsleitlinien und Publikationen von Fachgesellschaften.
- Hinweise zur Erstellung und Berechnung der in der Leitlinie verwendeten Bewertungskriterien und -indices, damit der Arzt über das erforderliche Wissen zum korrekten Umgang mit dem interaktiven Algorithmus des WBS verfügt.
- Weiterführende Informationen zu medizinischen Themen, die im Rahmen der Behandlung der Patienten berücksichtigt werden müssen, so z.B. Hinweise und Empfehlungen zur Tumorschmerztherapie, die nicht zwingenderweise originärer Bestandteil der Leitlinie selber sind.
- Links, z.B. zu nationalen und internationalen Fachgesellschaften, zu Fachzeitschriften und medizinischen Bibliotheken sowie allgemeine und speziell für Patienten aufbereitete Informationen zur Erkrankung.

Die Bereitstellung der Leitlinie, die nicht nur die Verfügbarkeit des Leitlinientextes sicherstellt, sondern auch zur Aus- und Weiterbildungszwecken genutzt werden kann, ist kombiniert mit der Erstellung einer individualisierten Handlungsempfehlung und der Möglichkeit, durch die weiterführenden Informationsquellen zusätzlich die zur Behandlung notwendigen (Hintergrund-)Informationen über das wissensbasierte System zu erhalten. Das führt dazu, dass dem eventuell durch die Reduktion auf einzelne Statements in der Handlungsempfehlung entstandenen Informationsverlust entgegengewirkt wird, so dass die Implementierung von Leitlinien in den klinischen Alltag durch die Informationstechnik optimiert werden kann.

Die nachfolgende Abbildung zeigt zusammenfassend das wissensbasierte System sowie das Ineinandergreifen der drei Komponenten behandelnder Arzt, wissensbasiertes System und Wissensbasis für die Erstellung einer Handlungsempfehlung auf der Basis einer Versorgungsleitlinie.

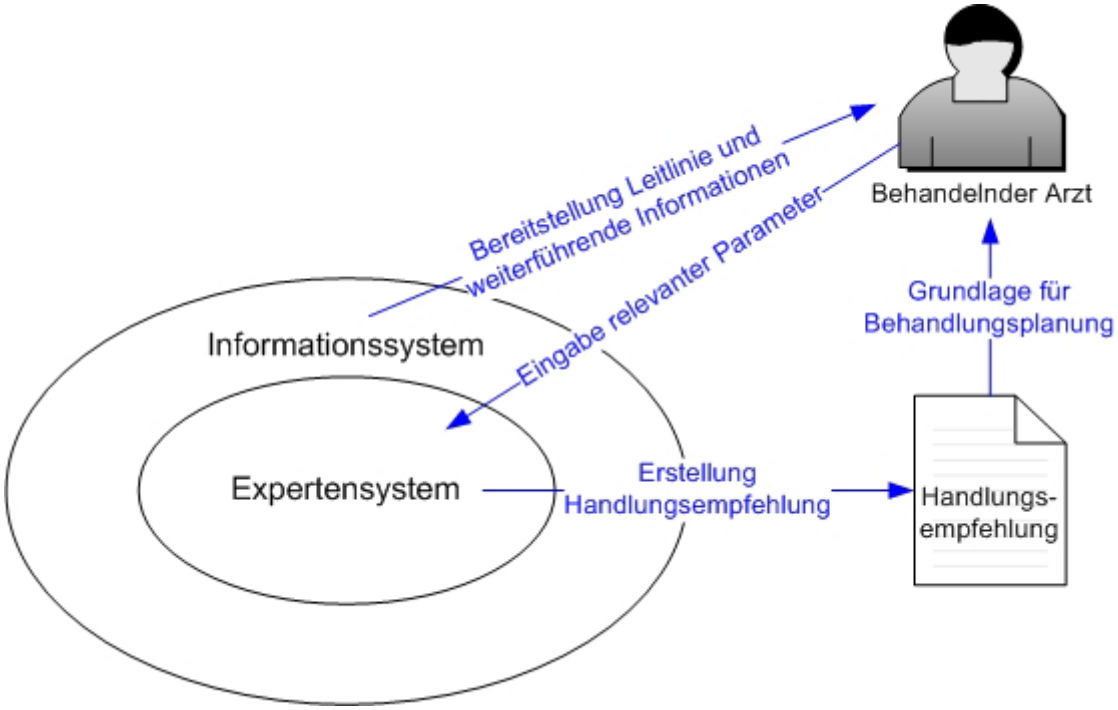


Abbildung 50: Computergestützte Leitlinienimplementierung durch ein WBS

3.2.3 Probleme bei der Umsetzung von Leitlinien in ein computergestütztes System

Wie schon Shortliffe nachgewiesen hat, weist die Entwicklung von WBS in der Medizin viele Problemfelder auf, die von logistischen (Systemintegration) über psychologische (Mensch-Computer-Interaktion) bis hin zu theoretischen Problemen (Architektur) reichen [SHOR84]. Dieser Abschnitt untersucht daher gezielt die Probleme bei der Umsetzung von Leitlinien in ein computergestütztes System.

In der Regel liegen die Leitlinien nach ihrer Erstellung als rein narrative Texte vor, die in bestimmten Teilbereichen durch Ablaufschemata oder graphisch dargestellte Algorithmen unterstützt werden. Diese ergänzenden visuellen Aufbereitungen sind aber häufig nicht vollständig und beziehen auch nicht alle Informationen der Leitlinie in ihre Darstellung mit ein, so dass sie daher nicht per se in ein wissensbasiertes System übertragbar sind.

Bei der Erstellung der narrativen Textelemente aus der Leitlinie in Verbindung mit den graphischen Darstellungen und ihrer Übertragung in ein WBS können an drei Stellen Ungenauigkeiten bzw. Informationsverluste entstehen, die die Anwendbarkeit der Leitlinie wesentlich beeinflussen:

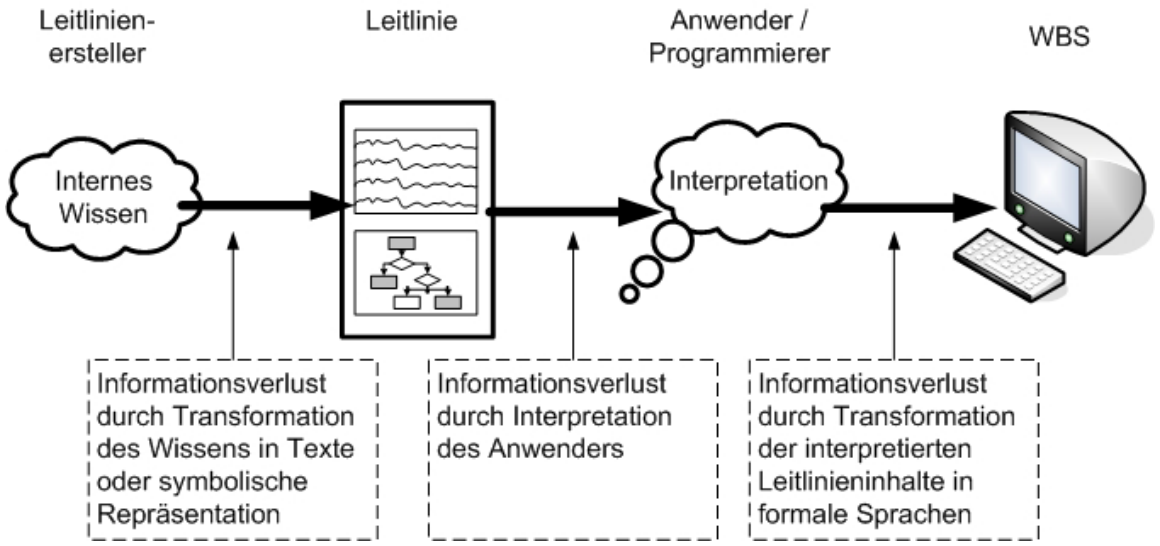


Abbildung 51: Möglicher Informationsverlust bei der Transformation des internen Wissens über Leitlinien in ein WBS

Dieser Informationsverlust entsteht einerseits durch die Transformation des internen Wissens in geschriebene Texte oder deren Repräsentation in Form von Symbolen. Andererseits verleiht der Anwender, der diese Repräsentationsformen nutzt, den Informationen seine eigene Gewichtung und Interpretation. Zusätzlich kann es bei der Transformation in ein wissensbasiertes System sowohl durch die Interpretation des Anwenders als auch durch die Beschränkung formaler logischer Sprachen zu Einschränkungen bzw. Veränderungen des eigentlichen Leitlinieninhalts kommen.

Um diese potentiellen Fehlerquellen gänzlich zu umgehen, sollten die Leitlinien von vorneherein elektronisch verfasst werden, so dass sie direkt durch ein Computersystem verarbeitet werden können. Hierzu finden sich in der Literatur zahlreiche Ansätze und formale Sprachen.

Chu beschreibt die erforderlichen Schritte vom internen Wissen zu einer ausführbaren Leitlinie wie folgt:

- Konzeptuelle Analyse und Extraktion der strukturierten Wissenskonzepte / -elemente aus den strukturellen Leitliniendokumenten,
- Klassifikation der Wissenselemente als Entscheidungsvariablen und Aktionen:
  - Definition jedes identifizierten Wissenselements mit den Beziehungen zu anderen Elementen,
  - Abbildung dieser Elemente auf Standardbegriffe.
- Abbildung der standardisierten Wissenselemente der Leitlinie und Entscheidungsregeln auf Wissensarchitekturen, die von computergestützten Systemen verwendet werden können.

Dabei sollten die Leitlinieninhalte folgenden Ansprüchen genügen:

- Sachgemäße Gruppierung und Strukturierung (z.B. hierarchisch), so dass Wissenselemente einfach und schnell anhand von Patientencharakteristika (z.B. Alter, Geschlecht, Form der Erkrankung) gefunden werden können.

- Verknüpfung der Aussagen mit der Evidenzquelle und mit der Literatur.
- Richtige Kodierung in gut strukturierten Datenformaten, so dass eine Ausführung in entscheidungsunterstützenden Systemen möglich ist.

Für die Umsetzung entwickelt Chu eine Architektur, welche die klassischen dokumenten- bzw. modellzentrierten Repräsentationen zu einer dreischichtigen Leitlinienrepräsentationsarchitektur erweitert. Diese besteht aus einem strukturierten Dokumentenmodell (SDM), einem Leitlinien-Wissenselemente-Modell (GKEM) und einem Leitlinien-Ausführungsmodell (GEM). Durch das SDM wird eine Standardarchitektur geschaffen, mit Hilfe derer die narrativen klinischen Leitlinien in ein standardisiertes XML-Dokument überführt werden können. Das GKEM besteht aus einer Menge an Entscheidungsvariablen bzw. kritischen Determinanten für das System und einer Menge an Aktionen, die in Ablaufpläne integriert werden können. Neben einer klaren Definition beinhalten die Entscheidungsvariablen noch die Aktionen, die mit ihnen verbunden sind. Im GEM sind die Entscheidungsregeln und Kontrollregeln für den Ablauf definiert.

Durch diese Trennung von formaler Definition, Inhalten und den Ausführungsregeln sind eine höhere Flexibilität, Wiederverwendbarkeit und Wartbarkeit der Wissenselemente und die Ausführung von logisch verknüpften Komponenten klinischer Leitlinien gegeben [CHUS05].

Ein weiteres Modell für die computergestützten Leitlinienimplementierungssysteme haben Shiffman et al entwickelt. Ihr Information Management Service Model (IMSM) umfasst folgende acht Komponenten:

- **Empfehlung** (recommendation): Festlegung von geeigneten, in der Leitlinie spezifizierten Aktivitäten, die bei bestimmten klinischen Umständen ausgeführt werden sollen.
- **Dokumentation** (documentation): Sammlung, Aufnahme und Speicherung von Beobachtungen, Assessments und Interventionen, die mit der klinischen Behandlung verbunden sind.
- **Erklärung** (explanation): Bereitstellung von Hintergrundinformationen über Entscheidungsvariablen und Leitlinien-spezifische Aktionen (z.B. Definitionen, Kosten- oder Qualitätsmaße) und Begründung der in der Leitlinie enthaltenen Forderungen, insbesondere der Evidenz und der zitierten Literatur.
- **Präsentation** (presentation): Erstellung eines hilfreichen Outputs aus den internen Datenspeichern.
- **Registrierung** (registration): Erfassung und Speicherung von administrativen und demographischen Daten, um den Patienten, den Anbieter und deren Zusammentreffen eindeutig zu identifizieren.
- **Kommunikation** (communication): Übertragung und Erhalt von elektronischen Nachrichten zwischen dem Arzt und anderen Informationsanbietern.
- **Berechnung** (calculation): Bearbeitung von numerischen oder temporären Daten oder beidem, um die gewünschte Information abzuleiten.

- **Zusammenfassung** (aggregation): Ableitung von bevölkerungsbasierten Informationen aus individuellen Patientendaten [SHIF99].

Liegt die Leitlinie bereits in textueller Form vor, empfiehlt Zielstorff die Zugängigkeit zu Leitlinien durch die Bereitstellung über das Internet. Hier könnte zum Beispiel beim Anklicken oder Eingeben einer Diagnose in das klinische Informationssystem der entsprechende Leitlinientext angezeigt werden. Das hierfür notwendige Verfahren umfasst folgende Schritte:

1. Entwicklung der Leitlinie
2. Entwicklung eines Algorithmus aus der textbasierten Leitlinie
3. Verbreitung der Regeln und Vorgaben im lokalen Umfeld
4. Integration in den Arbeitsablauf mit Hilfe von computergestützten Erinnerungshilfen
5. Untersuchung des Einflusses auf den Behandlungsprozess und seine Ergebnisse; Überwachung und Dokumentation des neu erworbenen Wissens [ZIEL98].

Durch die Form der Aufbereitung von Leitlinieninhalten wird allerdings nur der Zugang zu den Leitlinieninhalten, nicht aber die Umsetzung des Inhalts gewährleistet. Daher empfiehlt Zielstorff für die Zukunft die Entwicklung von interaktiven Algorithmen, bei denen die Eingabe der Parameter schrittweise erfolgt und somit Schritt für Schritt die für den Patienten gültigen Empfehlungen nachvollzogen werden können.

Die angeführten Beispiele für die computergestützte Leitlinienimplementierung zeigen völlig unterschiedliche Ansätze auf: Während Chu eher den technischen Aspekten in Form einer geeigneten Architektur für die Implementierung Beachtung schenkt, orientieren sich Shiffman et al am Prozess und an den funktionalen Aspekten der Leitlinienimplementierung, für die eine Reihe von formalen Sprachen geeignet sein kann. Zielstorff dagegen entwickelt einen Ansatz, durch den Schritt für Schritt die computergestützte Bereitstellung der Leitlinie und ihre Inte-gration in den klinischen Alltag gefördert werden.

3.2.4 Wissensrepräsentation und Umgang mit unsicherem Wissen

Das zur Lösung der Probleme benötigte Wissen spezialisierter Fachleute muss für die Nutzung in wissensbasierten Systemen abgebildet werden. Auf diese Art sollen Personen mit geringem Fachwissen oder wenig Erfahrung in einem Wissensgebiet bei der Bewältigung ihrer Aufgaben unterstützt werden. Dazu muss das Wissen, das von den Experten gesammelt wurde – teilweise durch jahrelanges Lernen und jahrelange Erfahrung –, so formalisiert und aufbereitet werden, dass es durch einen Computer verarbeitet und durch Algorithmen jederzeit wieder reproduziert werden kann. Neben dem Kriterium der Verarbeitbarkeit von Wissen, welches für die Umsetzung in einem WBS das wichtigste darstellt, werden generell weitere Anforderungen an die Darstellung von Wissen gestellt:

- **Flexibilität**

  Mit der gewählten Repräsentationsform soll nicht nur Wissen aus verschiedenen Anwendungsbereichen darstellbar sein, sondern auch dasselbe Wissen für unterschiedliche Anwendungszwecke verwendet werden können.

- **Modularität**
  Das Wissen soll modular aufgebaut sein, damit es leicht veränderbar bzw. zu ergänzen ist und damit einzelne Module in verschiedenen Systemen zum Einsatz kommen können. Hierdurch wird zusätzlich eine Unabhängigkeit zwischen der formalen Repräsentation des Wissens und der verwendeten Form der Wissensverarbeitung gewährleistet.
- **Verständlichkeit**
  Das Wissen muss so aufbereitet werden, dass die formale und inhaltliche Codierung von allen beteiligten Personen verstanden werden kann.
- **Darstellbarkeit unsicheren Wissens**
  Unsicheres Wissen, das die Folge von inhärenter Unsicherheit der Information, praktischer oder theoretischer Unwissenheit, Unvollständigkeit der Informationen, Unsicherheit von Schlussfolgerungen oder der Zusammenfassung von Informationen aus mehreren, ggf. widersprüchlichen Quellen sein kann, muss durch den gewählten Repräsentationsansatz darstellbar sein können.

Dass trotz der sehr umfassenden Forderungen noch eine große Bandbreite an Repräsentationsformen existiert, zeigt die Liste möglicher Formen, an die zum Teil auch die aus der jeweiligen Repräsentationsform resultierende Ableitungsstrategie gebunden ist:

- **Logik**
  Die Aussagen- und Prädikatenlogik arbeitet mit Kalkülen, die sich aus Aussagen, Axiomen und Ableitungsregeln zusammensetzen.
- **Regeln**
  Regeln bestehen aus einer Vorbedingung und einer dazugehörigen Aktion. Eine Aktion ist eine Implikation bzw. Deduktion aus dem vorausgegangenen Wissen oder aber eine konkrete Handlung.
- **Frames / Objekte**
  Frames oder Objekte sind gekennzeichnet durch Attribute und Wertausprägungen und werden daher in Form von semantischen Netzen dargestellt.
- **Constraints**
  Über Constraints ist es möglich, Relationen zwischen Objekten zu beschreiben. Im Gegensatz zu einer Regel ist eine Relation ungerichtet und daher in beiden Richtungen zu betrachten.
- **Probabilistische Repräsentation**
  Probabilistische Repräsentationsformen arbeiten mit Wahrscheinlichkeiten für einzelne Attribute oder Ereignisse. Sie eignen sich in besonderer Weise für die Repräsentation von unsicherem Wissen: Hier werden für die fehlenden Wissensattribute Wahrscheinlichkeiten (Bayes'scher Ansatz) oder aber Sicherheitsfaktoren (Certainty Factors) vergeben, mit Hilfe derer das Ergebnis wiederum mit einer Wahrscheinlichkeit oder eines Sicherheitsfaktors angegeben werden kann. Die beiden genannten Repräsentationsformen können dann zum Einsatz kommen, wenn nur maximal eine Wertausprägung unbekannt oder unsicher ist. Fehlen mehrere Wertausprägungen, so kom-

men komplexere Verfahren zum Einsatz, wie z.B. Fuzzy-Mengen oder neuronale Netze.

Außerdem können bei der Verarbeitung von Wissen durch die Form der Wissensrepräsentation weitere Unsicherheiten entstehen – indem z.B. mehrere Alternativen nach Eingabe konkreter Wertausprägungen als Lösung in Frage kommen. Für den Umgang mit diesen Konflikten muss das System eine Lösungsstrategie anbieten. Dies geschieht entweder durch statische (z.B. die erste gefundene Regel wird zuerst bearbeitet) oder durch dynamische Vorgaben (z.B. Vergabe von Prioritäten für die einzelnen Regeln).

Unabhängig von der Art der Wissensrepräsentation, die den Qualitätsmerkmalen Vollständigkeit, Abstraktion, Ökonomie, Freiheit von Redundanz sowie Transparenz genügen sollte, gestaltet sich der Prozess der Entwicklung von wissensbasierten Systemen [GOTT90]:

1. **Problemidentifikation**
   Das darzustellende Fachgebiet muss fachlich verstanden und mit seinen fachspezifischen Problemen erfasst werden.
2. **Wahl der geeigneten Repräsentationsform**
   Abhängig von der Art des zu verarbeitenden Wissens muss eine für das Fachwissen geeignete Repräsentationsform gefunden werden.
3. **Strukturierung und Formalisierung des Wissens**
   Das Wissen muss so strukturiert und formalisiert werden, dass es mit Hilfe der gewählten Repräsentationsform vollständig darstellbar ist.
4. **Implementierung in der Wissensrepräsentationssprache**
   Das WBS wird dann in der gewählten Wissensrepräsentationssprache implementiert.
5. **Validierung des Systems**
   Bevor das wissensbasierte System zum Einsatz kommt, muss es über Testverfahren validiert werden, die die Güte und Qualität des Systems sicherstellen.

3.2.5 Ansätze zur Verarbeitung unsicheren Wissens

Wie bereits im vorausgegangenen Abschnitt dargestellt, muss ein WBS in der Lage sein, mit unsicherem Wissen umzugehen. Die banalste, aber am wenigsten zufriedenstellende Möglichkeit wäre, sich auf subjektive Schätzungen des Anwenders zu verlassen und somit ihn für das unsichere Wissen verantwortlich zu machen. Da an dieser Stelle aufgrund der Fülle nicht alle Ansätze im Detail vorgestellt und diskutiert werden können, werden hier vier informationstechnische Vorgehensweisen vorgestellt, die auf unterschiedliche Art und Weise geeignet sind, das bei der Implementierung von Leitlinien zu verarbeitende unsichere Wissen zu bewerkstelligen:

- die Fuzzy-Logik zum Umgang mit vagem Wissen bzw. linguistischer Unsicherheit,
- die Wahrscheinlichkeitstheorie zur Verarbeitung von unvollständigem Wissen und Ungewissheit,
- die Dempster-Shafer-Theorie als Evidenztheorie bei Unwissen,

- Neuronale Netze als Möglichkeit, unvollständiges Wissen oder verrauschte Informationen zu verarbeiten.

Der Grad der Unsicherheit kann entweder numerisch oder symbolisch repräsentiert werden: Bei der numerischen Repräsentation werden mit Unsicherheit behafteten Variablen ein oder mehrere Zahlenwerte zugeordnet, die der Wahrscheinlichkeit für dieses Ereignis entsprechen, z.B. 0 bzw. 0 % für Variablen, die ganz sicher nicht eintreten, und 1 oder 100 % für Variablen, die ganz sicher eintreten. Zwischen diesen Werten lässt sich das gesamte Spektrum der Unsicherheit erfassen.

Bei der symbolischen Repräsentation wird auf Elemente aus vorgegebenen Mengen zurückgegriffen, z.B. „selten“, „manchmal“, „häufig“ oder „günstig“ bzw. „ungünstig“. Aufgrund der Vagheit der Begriffe und somit auch der Vagheit des Unsicherheitsgrades an sich ergeben sich bei dieser Methode jedoch Schwierigkeiten, Schlussfolgerungen zu ziehen [SPIE93].

3.2.5.1 Fuzzy-Logik

Wenn unsicheres Wissen auf der Vagheit von Informationen oder linguistisch unscharfen Mengen beruht, können Fuzzynetze die nicht-präzisen Aussagen durch die Fuzzy-Set-Theorie quantifizieren. Diese Theorie wurde von Zadeh in den 60er Jahren des vergangenen Jahrhunderts als Verallgemeinerung der Boole’schen Logik eingeführt und in den 80er Jahren als Konzept verschiedener kommerzieller Anwendungen eingesetzt.

Ein Fuzzy-Set legt die Zugehörigkeit bzw. Nicht-Zugehörigkeit eines Elementes zu einer Menge durch eine Zugehörigkeitsfunktion fest, die Werte zwischen 0 und 1 annimmt, wobei 0 bedeutet, dass das Element sicher nicht zu der Menge gehört, und 1, dass das Element sicher in die Menge gehört, wie es in der nachfolgenden Abbildung für die Einschätzung des Lebensalters eines Menschen exemplarisch dargestellt ist.

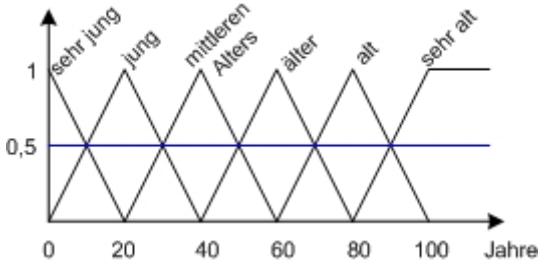


Abbildung 52: Fuzzyfunktion für die Einschätzung des Lebensalters

Während ein Mensch, der 60 Jahre ist, mit Hilfe der Fuzzyfunktion eindeutig der Gruppe der älteren Menschen zugeordnet werden kann, kann ein 35-Jähriger mit 75 % Sicherheit der Altersgruppe „mittleren Alters“ und nur mit 25 % Sicherheit in die Gruppe der jungen Menschen eingeordnet werden. Für Menschen mit einem Lebensalter von 50 oder 70 Jahren ist die Zuordnung über eine Fuzzyfunktion schwierig, da sie jeweils zu 50 % der jüngeren und zu 50 % der älteren Gruppe angehören.

Ein großer Vorteil der Fuzzynetze ist die Möglichkeit der Anwendung von logischen Funktionen, so wie man sie aus den scharf begrenzten Mengen in der Mengenlehre kennt: Vereinigung (ODER), Schnittmenge (UND) und Negation bzw. Komplement (NICHT).

3.2.5.2 Bayes’sche Netze

Bayes’sche Netze basieren auf der Wahrscheinlichkeitsrechnung [BUCH84], die sowohl mit unbedingten und bedingten Wahrscheinlichkeiten für Aussagen arbeitet als auch mit dem Bayes’schen Theorem und diese Ansätze mit der Graphentheorie kombinieren. Die gemeinsame Verteilung von beliebig vielen Variablen unterschiedlicher Datentypen können somit mit Hilfe von Bayes’schen Netzen graphisch dargestellt werden [PEAR88].
Ein Bayes’sches Netz ist ein gerichteter azyklischer Graph mit Knoten und Kanten, wobei die Knoten die Zufallsvariablen und die Kanten bedingte Abhängigkeiten zwischen den Variablen beschreiben. Die Topologie eines Bayes’schen Netzes weist drei Arten von kausalen Verbindungen auf:

1. seriell (Jeder Knoten hat einen Vorgänger und einen Nachfolger.),
2. divergent (Ein Elternknoten hat mehrere Nachfolgerknoten.),
3. konvergent (Mehrere Elternknoten besitzen denselben Nachfolgerknoten.).

Jeder Knoten des Netzes besitzt eine eigene Wahrscheinlichkeitsverteilung, die sich aus der Wahrscheinlichkeit für den Knoten bzw. der durch ihn repräsentierten Zufallsvariablen und den vorausgegangenen Knoten im Netzwerk ergibt. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit der Verallgemeinerung des Bayes’schen Theorems derart, dass die Wahrscheinlichkeitsverteilung der vorausgegangenen Knoten mitberücksichtigt werden muss (Y = betrachtete Zufallsvariable, X = Bedingung für Y, E = Elternknoten von Y):

$$P(Y|X,E) = \frac{P(X|Y,E) * P(Y|E)}{P(X|E)}$$

Durch diese Verallgemeinerung ist es möglich, über das Netz bedingte Wahrscheinlichkeiten für jeden Knoten anzugeben und logische Deduktionen (Schließen von einem bekannten Ereignis auf ein davon abhängiges Ereignis) und Induktionen (Schließen von einem bekannten Ereignis auf ein bedingendes Ereignis) durchzuführen.
Die gemeinsame Verteilung aller im Netz vorhandenen Zufallsvariablen berechnet sich aus:

$$P(Y_1, \ldots, Y_n) = \prod_{i=1}^{n} P\,(Y_i|E(Y_i))$$

3.2.5.3 Evidenztheorie nach Dempster-Shafer

Häufig geht mit einer Unsicherheit eine Art von Plausibilität einher, die quasi als Sicherheit für oder gegen einen gegebenen Sachverhalt genommen werden kann. Der Begriff Plausibilität, der in der Dempster-Shafer-Theorie auch mit dem Begriff Evidenz gleichgesetzt wird, bezeichnet somit den Grad einer Zustimmung unter bestimmten Bedingungen und ist – wie

die Bayes'schen Netze – ebenfalls den probabilistischen Verfahren zuzuordnen. Anders als bei den Bayes'schen Netzen wird die komplementäre Wahrscheinlichkeit zu einem gegebenen Ereignis nicht gegen das Ereignis gewertet, sondern als Unsicherheitsintervall, mit dem die Entscheidung behaftet ist [BUCH84]. Die zugrunde liegende Wahrscheinlichkeit ist somit als zweidimensionales Maß zu betrachten, das sich aus dem Grad des Vertrauens in die Aussage (degree of belief) gemäß der Evidenztheorie nach Shafer [SHAF76] und der Plausibilität des Ereignisses selbst zusammensetzt. Dies ist besonders dann von großem Vorteil, wenn der Wert für die Wahrscheinlichkeit einer Aussage nicht angegeben werden kann bzw. wenn unsichere Aussagen aus verschiedenen Quellen zu einer Aussage mit Hilfe der Regel zur Kombination von Evidenzen nach Dempster zusammengefasst werden müssen [DEMP68]. Die Kombination von Vertrauen in die Aussage (Bel(X)) und Plausibilität (Pl(X)) wird in dem sogenannten Plausibilitätsintervall zusammengefasst, das die partielle Unwissenheit bezüglich des Vertrauenswertes repräsentiert und folgendermaßen interpretiert werden kann:

- [Bel(X), Pl(X)] = [1, 1] → X kann als sicher angenommen werden
- [Bel(X), Pl(X)] = [0.17, 1] → X kann mit einer geringen Evidenz angenommen werden
- [Bel(X), Pl(X)] = [0, 1] → es liegt keinerlei Information über X vor
- [Bel(X), Pl(X)] = [0.27, 0.68] → es gibt sowohl Evidenz für als auch gegen X.

Somit liefert die Dempster-Shafer-Evidenztheorie als Ergebnis keine Wahrscheinlichkeit für eine Aussage, sondern eine Wahrscheinlichkeit, mit welcher Evidenz eine Aussage gestützt wird [SHAF92].

3.2.5.4 Künstliche neuronale Netze

Künstliche neuronale Netze sind den aus der Biologie bekannten neuronalen Netzen nachempfunden und bestehen aus beliebig vielen Neuronen eines bestimmten Typs, die miteinander in Form eines gerichteten Graphen in Beziehung stehen. Ein Teil der Neuronen bildet Eingänge in das Netz, nimmt Informationen von außen auf und gibt sie an andere Neuronen weiter, mit denen sie in Verbindung stehen. Am Ende des Netzes befinden sich Neuronen, die das Ergebnis nach Verarbeitung der Daten nach außen weitergeben. Aufgrund der Topologie lassen sich zyklenfreie und rückgekoppelte sowie geschichtete, vollständig vernetzte und beliebige Netzwerkstrukturen unterscheiden. Von besonderer Relevanz sind:

- **Feed-Forward-Netze**: zyklenfreie Netze, deren Knoten alle zu den Ausgängen gerichtet sind.
- **Top-Down-Systeme**: zyklenfreie Netze, deren Kanten alle zu den Eingängen gerichtet sind.
- **Interaktive Netze**: beliebig geschichtete Netze, wobei Knoten von benachbarten Schichten miteinander in Kontakt stehen können.
- **Hopfield-Netze**: Netze, in denen alle Knoten direkt miteinander verbunden sind [DUDI03].

Um mit neuronalen Netzen Informationen verarbeiten zu können, wird zu dem Graphen eine Adjazenzmatrix angegeben, in der festgelegt ist, welche Knoten mit welchem Gewicht miteinander verbunden sind. Diese Matrix wird dann mit dem Eingabevektor multipliziert und liefert als Ausgabevektor einen Spaltenvektor, der nur an einer Position eine 1 als sicheres Ergebnis und an allen anderen Positionen eine Null enthält [LENZ03, SPIE93].

Tabelle 53: Ansätze zur Verarbeitung von unsicherem Wissen und ihre Vor- und Nachteile

	Anwendungsbereich	Vorteile	Nachteile
Fuzzy-Logik	Vagheit, Unsicherheit in linguistischen Variablen bzw. qualitativen Begriffen	Quantifizierung qualitativer Begriffe	Möglichkeit der Inkonsistenz mit Aussagenlogik und Logik erster Ordnung
Bayes’sche Netze	Unsicherheit in Daten selbst, Unvollständigkeit, Ungewissheit	Lösung von Problemen auch bei unvollständigem Wissen; Intuition und Folgerungsprozesse können dargestellt werden; Modellannahmen können ausprobiert und verifiziert werden; hohe Anschaulichkeit	Ineffizienz, je genauer das Netz konstruiert wird; Korrektheit des Netzes schwer zu überprüfen; Problem: Festlegen von Wahrscheinlichkeiten
Dempster-Shafer-Theorie	Unzuverlässigkeit in Daten, Unsicherheit bei der Kombination von Aussagen	Konsistente Kombinations- und Fortpflanzungsregeln	Definition der Maße für Glaubensfunktion und Plausibilität; Rechenaufwand
Neuronale Netze	Unsicherheit in Daten aufgrund von Störungen	Problemlösung analog zur menschlichen Vorgehensweise; kein Vorwissen über bestehende Zusammenhänge erforderlich; Robustheit bei verzerrten oder unvollständigen Daten [TRAE03]	Bedingt einsatzfähig für komplexe Problemlösungen; Nachvollziehbarkeit des Ergebnisses bei komplexeren Strukturen nicht möglich

3.2.5.5 Weiterführende Ansätze zum Umgang mit unsicherem Wissen bei der Implementierung von Leitlinien

In ihren Untersuchungen zum Umgang mit Unsicherheit in Leitlinien stellte Ohno-Machado fest, dass es zum einen keinen Standard gibt, wie Entscheidungsmodelle dargestellt und ausgetauscht werden können und zum anderen, dass die beliebteste Form der Darstellung der Entscheidungsfindung unter Unsicherheit der Entscheidungsbaum ist, wobei Influence-

Diagramme und Fuzzy-Logik ebenfalls als geeignete Verfahren betrachtet werden [OHNO00]. Als Lösung für den Umgang mit Unsicherheit in Leitlinien schlägt sie vor, jede Variable um drei Attribute zu ergänzen:

1. einen Unsicherheitslevel, der über einen numerischen Wert angegeben wird,
2. die Quelle der Unsicherheit,
3. die Angabe, welche Vorgehensweise zur Verarbeitung verwendet werden soll. [OHNO98].

Die im Rahmen dieser Dissertation gemachten Untersuchungen zum Umgang mit Unsicherheit in Leitlinien allgemein und aus informationstechnischer Sicht, was die Umsetzung in ein wissensbasiertes System betrifft, haben gezeigt, dass in ausreichendem Maße theoretische Vorüberlegungen bzw. genügend Ansätze zur Verarbeitung von unsicherem Wissen von Seiten der Informationstechnik vorhanden sind. Dennoch wird unsicheres Wissen zurzeit in Leitlinien nur unzureichend berücksichtigt, so dass es kaum eine Notwendigkeit gibt, bei der computergestützten Implementierung von Leitlinien auf komplexe Verfahren zurückzugreifen, da hier einfache Verfahren in Form von Entscheidungsbäumen oder anderen linearen Verfahren durchaus für die durch die Leitlinie gestellten Anforderungen an den Umgang mit unsicherem Wissen ausreichen.

Interessant ist in diesem Kontext auch folgende Aussage von Djulbegovic:

> *Die Evidenz legt nicht die Entscheidung fest. Denn während die Evidenz als kontinuierliche Skala der Glaubwürdigkeit betrachtet werden muss, ist die Entscheidungsfindung in letzter Konsequenz immer nur eine Wahl zwischen ja oder nein [DJUL04-02, DJUL99].*

So warnt er auch vor der wissenschaftlich erstrebenswerten Eliminierung der Unsicherheit, deren Konsequenz ein deterministisches Leben sei, in dem alles vorausbestimmt wäre und plädiert dafür, Unsicherheit nicht nur als Feind, sondern auch als eine Chance zu betrachten, um die bestmögliche Behandlung für einen Patienten zu finden [DJUL04-02].

3.3 Anforderungen an eine intelligente Repräsentation von Leitlinien

In diesem Abschnitt werden zunächst die Anforderungen definiert, die eine intelligente Wissensrepräsentationssprache für die Umsetzung einer Leitlinie erfüllen muss. Im Anschluss daran werden verschiedene Wissensrepräsentationssprachen, die speziell zur Umsetzung von Leitlinien bzw. zur Repräsentation von medizinischem Wissen entworfen wurden, beschrieben, verglichen und anschließend auf ihre Eignung zur Umsetzung der S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms in ein WBS überprüft.

3.3.1 Anforderungen an eine intelligente Wissensrepräsentation für die Umsetzung von Leitlinien in ein wissensbasiertes System

Aus den allgemeinen Aussagen zur Umsetzung von Leitlinien in Computersysteme und aus der Untersuchung der Struktur der S3-Leitlinie lassen sich zusammenfassend folgende Anforderungen an eine intelligente Wissensrepräsentation für die Umsetzung von Leitlinien in ein wissensbasiertes System ableiten:

1. **Wissensdarstellung**
   Die Wissensrepräsentationssprache muss das in der Leitlinie enthaltene Wissen in strukturierter und formalisierter Form darstellen.
2. **XML**
   Für die Strukturierung und Formalisierung sollte XML als Datenformat genutzt werden, um so Probleme proprietärer Datenformate zu vermeiden, eine standardisierte Darstellung zu unterstützen und eine kontextsensitive Suche zu ermöglichen.
3. **Abbildung von Algorithmen**
   Die Sprache muss die in der Leitlinie enthaltenen Algorithmen, v.a. die zurzeit üblichen linearen Strukturen, abbilden können.
4. **Flexibilität**
   Verschiedene Leitlinientypen (Leitlinien zur Prävention, Diagnostik, Therapie, Rehabilitation aus unterschiedlichen medizinischen Fachgebieten) sowie unterschiedliche Strukturen in der Wissensdarstellung müssen mit ihren jeweiligen Besonderheiten abgebildet und gemeinsam in die Wissensbasis integriert werden können.
5. **Modularität**
   Das in der Leitlinie enthaltene Wissen sollte in modularer Form in der Wissensbasis abgelegt werden, damit zum einen eine Wiederverwendung einzelner Wissensbausteine möglich ist und zum anderen die Wartung und Pflege der Wissensbasis vereinfacht wird.
6. **Erweiterbarkeit**
   Die Sprache sollte als offenes Sprachkonzept konzipiert sein, so dass die vorgegebenen Strukturen um spezifische Aktionen und zusätzliche Strukturen erweitert werden können, um somit eine möglichst ideale Transformation der jeweiligen Wissensstrukturen in die Wissensbasis zu erreichen.
7. **Darstellung unsicheren Wissens**
   Auch wenn Leitlinien zurzeit Unsicherheit nur in geringem Maße abbilden, sollte die Wissensrepräsentationssprache über Strukturen verfügen, die eine Darstellung unsicheren Wissens erlauben und idealerweise auch Mechanismen anbieten, mit denen es verarbeitet werden kann.
8. **Erstellung individueller Empfehlungen**
   Nach der strukturierten und formalisierten Darstellung der Leitlinieninhalte in der Wissensbasis muss eine intelligente Repräsentation des Wissens in der Lage sein, Daten von Patienten zu interpretieren und unter Verwendung des Leitlinienwissens eine individuelle

Handlungsempfehlung zu generieren. Der hierbei verwendete Weg zur Problemlösung sollte für den Benutzer nachvollziehbar erklärt werden. Hierzu gehört auch die Nachfrage nach Daten, die falsch oder unvollständig vom Anwender eingegeben wurden, um eine möglichst präzise Handlungsempfehlung zu erhalten.

9. **Integrierbarkeit**
   Die Sprache sollte die Integration von der Wissensbasis und der Anwendung zur Erstellung patientenindividueller Handlungsempfehlungen in vorhandene Informationssysteme über Schnittstellen sicherstellen. Wünschenswert ist außerdem die Verwendung der beiden Komponenten Wissensbasis und Entscheidungsunterstützungssystem als Stand-alone-System, wie z.B. als Webanwendung. Die Architektur der Sprache sollte daher plattformunabhängig sein und möglichst nur universale Anforderungen an das System stellen, auf dem es implementiert wird.
10. **Usability**
    Um die Pflege und Weiterentwicklung der Wissensbasis sowie die Anpassung an lokale Gegebenheiten sicherzustellen, muss die Wissensrepräsentationssprache so angelegt sein, dass auch Personen mit geringen Programmierkenntnissen die Sprache nachvollziehen und verwenden können. Dies ist auch bezogen auf die Akzeptanz des Systems von entscheidender Bedeutung.

3.3.2 Wissensrepräsentationssprachen in der Medizin

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Methoden und Werkzeuge für die computergestützte Entwicklung und das Ausführen von Leitlinien bzw. für die Wissensrepräsentation in der Medizin entwickelt. Um ein Verständnis für die vielfältigen Lösungsansätze und unterschiedlichen Vorgehensweisen zu erhalten, werden zunächst folgende 17 Methoden bzw. Werkzeuge kurz in ihrer generellen Struktur sowie in ihren Hauptzielen beschrieben:

- ARDEN-Syntax
- ASBRU
- CPG-RA
- EON
- GASTON
- GEM
- GLARE
- GLIF
- GUIDE
- HELEN
- HGML
- Prestige
- PRODIGY
- PROforma

- SAGE
- Stepper
- XMORAL

ARDEN-Syntax

Die 1989 entwickelte ARDEN-Syntax sollte ursprünglich den Austausch von medizinischem Wissen zwischen verschiedenen Institutionen ermöglichen. Im Laufe der Jahre hat sie sich zu einem offenen Standard für die prozedurale Repräsentation und für den Austausch von medizinischem Wissen weiterentwickelt. Hauptelemente der ARDEN-Syntax sind medizinische Logik-Module (MLM), die als Verknüpfung von Produktionsregeln mit prozeduralen Formalismen verstanden werden können. Jedes MLM enthält genau eine Produktionsregel, die Eingangsdaten mit auszuführenden Aktionen verknüpft und über einen Trigger – wie z.B. Datenspeicherung – ausgelöst wird. Außerdem sind die MLMs in Slots unterteilt, die sich in Bibliotheks-, Wartungs- und Wissenskomponenten kategorisieren lassen.
Nach der Auswertung der Eingangsdaten in Form von logischer Evaluation wird eine entsprechende Aktion wie z.B. das Versenden einer Nachricht ausgelöst. Die ARDEN-Syntax richtet ihren Fokus auf den Austausch von einfachen modularen und unabhängigen Aktionen, wie z.B. Erinnerungshilfen. Sie wurde für den klinisch tätigen Arzt ohne Programmierkenntnisse entwickelt, und ist daher in der Abbildung komplexer Strukturen eingeschränkt.
Weiterführende Informationen zur ARDEN-Syntax finden sich unter [WWW13].

ASBRU

Die im Rahmen des Asgaard/ASBRU-Projektes entwickelte Behandlungsplan- und Leitliniensprache ASBRU ist eine aufgabenspezifische und behandlungsplanbasierte Sprache zur Umsetzung von klinischen Leitlinien und Behandlungsprotokollen in zeitlich orientierte Behandlungsrahmenpläne. Diese Rahmenpläne werden unter Verwendung des domänenspezifischen Wissens zur Vorgehensweise erstellt und ermöglichen eine flexible zeitliche Ausführung und Berücksichtigung das Erreichen von Teilbehandlungszielen.

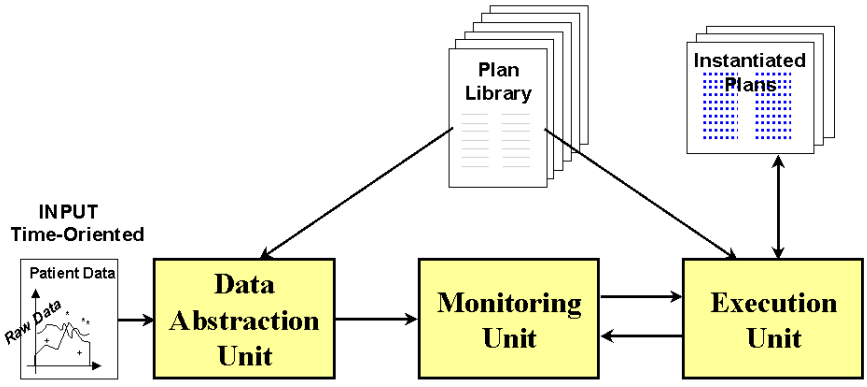


Abbildung 53: Run-Time Module in ASGAARD (Quelle: www.openclinical.com)

Als Hauptmerkmale von ASBRU stellen die Autoren folgende Kriterien heraus:

- Vorgeschriebene Aktionen und Stati sind frei von zeitlichen Restriktionen.
- Zeitliche Muster bilden Behandlungspläne und Bedingungen ab.
- Durch Intervalle kann sowohl Unsicherheit bezüglich zeitlicher Geltungsbereiche als auch bezüglich relevanter Parameter flexibel abgebildet werden.
- Die festgelegten Rahmenpläne können sowohl nacheinander als auch parallel, vollständig oder in Teilbereichen sowie periodisch ausgeführt werden.
- Die Ausführung der Pläne wird durch gesondert definierte Bedingungen überwacht.

Weiterführende Informationen zu ARDEN finden sich unter [WWW14].

CPG-RA

CPG-RA ist mit dem Ziel entwickelt worden, eine internationale, gemeinsam nutzbare Standard-Referenz-Architektur für klinische Leitlinien zu schaffen, die die Entwicklung und Implementierung von Leitlinien durch alle daran Beteiligten unterstützt. Der Schwerpunkt des Projekts liegt im Aufbau einer Referenzarchitektur auf der Basis von vollständig dokumentierten Anwendungsfällen für die möglichen Nutzer (Autoren, Evaluatoren und Ärzte). Aus diesem Grunde bietet CPG-RA auch keine Möglichkeit, ausführbare Leitlinien zu erstellen. Durch die in XML erstellten Anwendungsfälle soll eine direkte und eindeutige Transformation von narrativen Leitlinien durch XSLT ermöglicht werden.
Weiterführende Informationen zu CPG-RA finden sich unter [WWW15].

EON

Modelle und Software-Komponenten für die Entwicklung von Leitlinien-basierten Anwendungen sind in der EON-Suite zusammengefasst. Die zentralen Forschungsfragen bei der Entwicklung von EON waren:

- Wie müssen klinische Leitlinien und Behandlungsprotokolle abgebildet werden, um eine patientenindividuelle Entscheidungsunterstützung anzubieten?
- Wie stellt man zeitlich orientierte Patientendaten dar und beurteilt sie?
- Wie stellt man Empfehlungen zur Entscheidungsunterstützung und Schlussfolgerungen dar und erklärt sie?
- Wie kann man eine Entwicklungsumgebung für eine einfache Codierung von Leitlinien und Behandlungsprotokollen erstellen?

Das in EON eingebettete Dharma-Modell definiert die in der Leitlinie enthaltenen Wissensstrukturen wie z.B. Auswahlkriterien, Definitionen, Algorithmen, Entscheidungsmodelle und auszuführende Aktionen. Durch zeitliche gesteuerte Datenbankabfragen oder Eingaben des Anwenders generiert das Leitlinien-Ausführungs-System Empfehlungen gemäß der spezifischen Leitlinie und erläutert diese. Die Anwendbarkeit und medizinische Ausdrucksfähigkeit stellt EON über folgende Kriterien sicher:

- eine einfache objektorientierte Sprache, mit der klinisch tätige Ärzte Entscheidungskriterien codieren können,

- eine zeitlich orientierte Abfrage- und Abstraktionssprache sowie
- die Anwendung von Prädikatenlogik der ersten Ordnung.

Neben den zeitlich orientierten Abfragen und den zugehörigen Abstraktionen ist die Wiederverwendbarkeit von medizinischem Domänenwissen ein Hauptvorteil von EON.

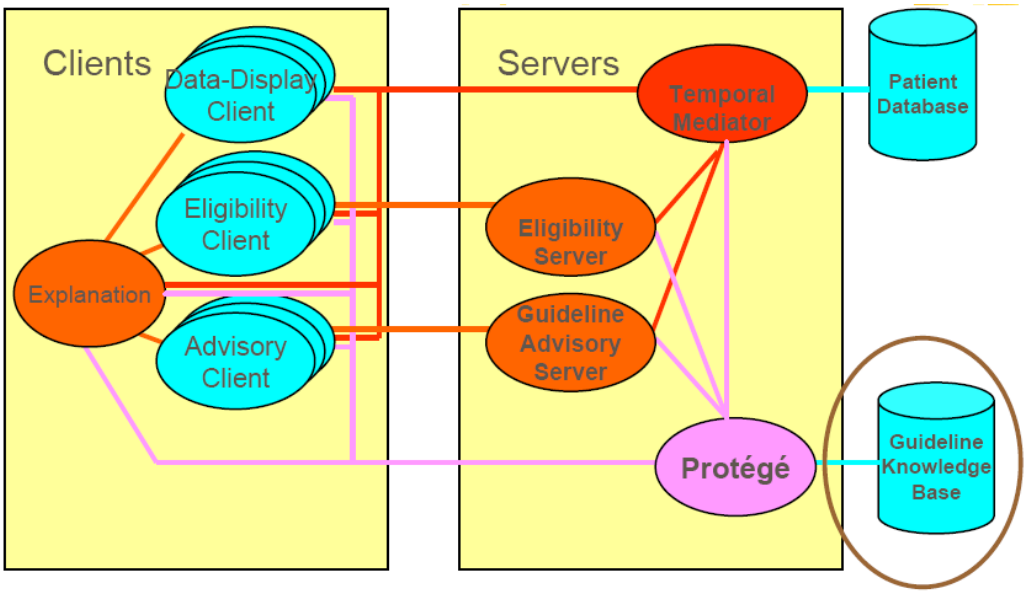


Abbildung 54: Architektur von EON 2.0 (Quelle: [TUS01])

Weiterführende Informationen zu EON finden sich unter [WWW16].

GASTON

GASTON ist zugleich eine Vorgehensweise und ein Framework, das eine generische Architektur für das Design, die Entwicklung, die Validierung und die Implementierung von Leitlinien-basierten Entscheidungsunterstützungssystemen anbietet. Dieses Framework wurde vor allem für die Bereiche Intensiv- und Allgemeinmedizin, Psychiatrie, Onkologie und die Behandlung von chronischen Erkrankungen entwickelt und besteht aus folgenden Teilen:

- einem Formalismus zur Leitlinienrepräsentation, der die Konzepte von primitiven Problemlösungsmethoden sowie Ontologien verwendet, um Leitlinien unterschiedlicher Komplexität und Granularität in verschiedenen Anwendungsdomänen darstellen zu können,
- einem Autorensystem zur Entwicklung von Leitlinien und
- eine Ausführungsumgebung, welche die Leitlinien in eine effizientere Darstellung überführt und diese dann durch eine Ausführungs-Engine verarbeitet. Die Ausführungs-Engine kann über Plug-Ins in Informationssysteme, Datenbanken und Patienten-Überwachungsprogramme integriert werden.

Ähnlich wie GLIF und EON visualisiert auch GASTON Leitlinien in Form von Ablaufdiagrammen und stellt außerdem Kontrollstrukturen zur Verfügung. Des Weiteren können logi-

sche und prozedurale Fehler über die Definition spezieller Methoden in GASTON aufgedeckt werden.
Weiterführende Informationen zu GASTON finden sich unter [WWW17]

GEM

Das XML-basierte Modell für Leitlinienelemente soll die in Leitlinien enthaltenen heterogenen Informationen speichern und organisieren und ist als internationaler ASTM-Standard für die Repräsentation von Leitlinien im XML-Format anerkannt.
Der Hauptanwendungszweck von GEM liegt in der Überführung von narrativen Leitlinien in ein standardisiertes, Computer-interpretierbares Format, wobei neben den Handlungsempfehlungen der Leitlinie auch weitere Informationen zu jeder Empfehlung – wie z.B. die Evidenzstärke oder administrative Daten – hinterlegt werden können. GEM ist hierarchisch aufgebaut und beinhaltet mehr als 100 diskrete Tags, die sich den neun Hauptkategorien Identität, Entwickler, Ziel, gedachte Anwendergruppe, Patientenzielgruppe, Entwicklungsmethode, Testmaßnahmen, Review und Wissenskomponenten zuordnen lassen:

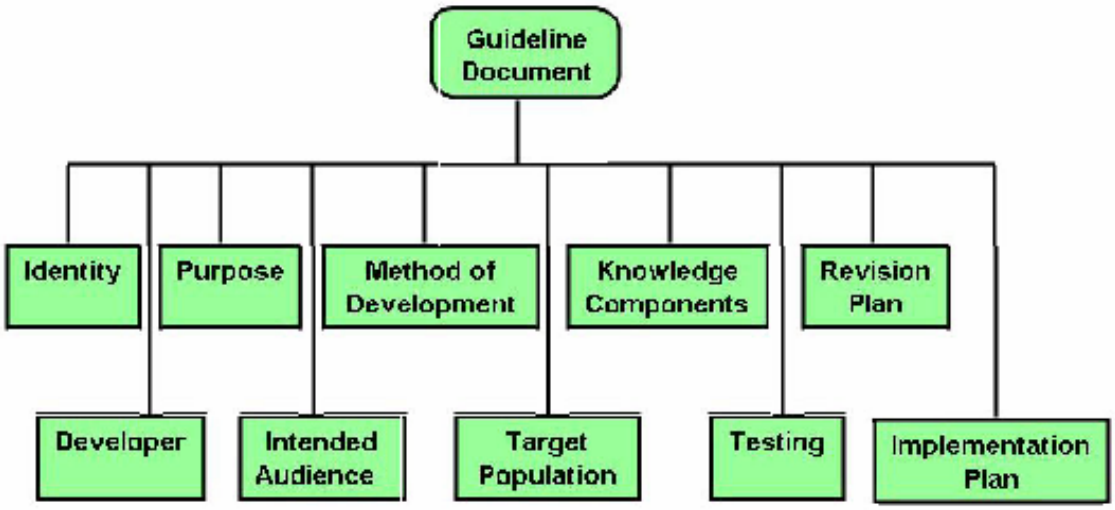


Abbildung 55: Hierarchische Struktur von GEM (Quelle: http://gem.med.yale.edu/Hierarchy/hierarchy.htm)

Die Codierung des Leitlinienwissens erfolgt durch den für XML-Dokumente typischen Markup-Prozess und erfordert daher vom Anwender keine Programmierkenntnisse. Durch den speziellen XML-Editor GEM Cutter wird der Markup-Prozess zusätzlich vereinfacht.
Weiterführende Informationen zu ARDEN finden sich unter [WWW18].

GLARE

Die Technologie von GLARE besteht aus einem Repräsentationsformalismus, einem Autorenwerkzeug für die Erfassung von Wissen (CG-AM) und einem Leitlinien-Ausführungs-Werkzeug (CG-EM):

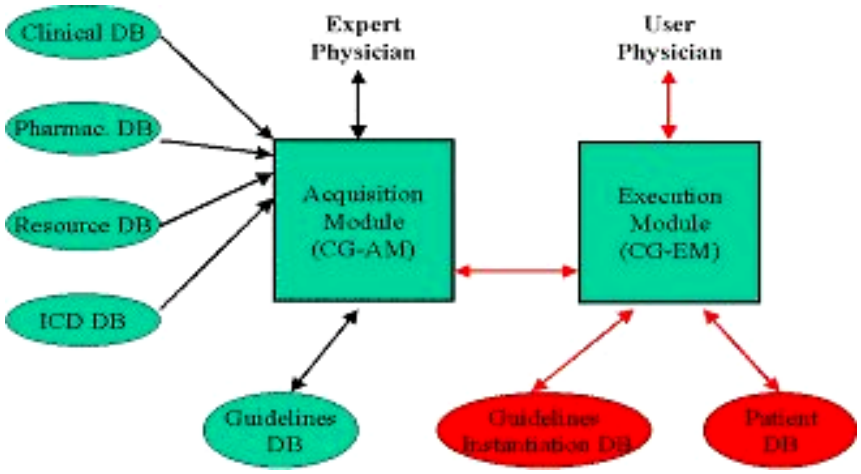


Abbildung 56: Architektur von GLARE (Quelle: www.openclinical.org)

Die Repräsentationssprache GLARE soll eine Balance zwischen Ausdrucksmächtigkeit und Komplexität erreichen, so dass nur wenige, dafür aber prägnant formulierte und klar verständliche Primitive zu Grunde liegen. Die in GLARE abgebildeten Aktionen lassen sich in Behandlungspläne und atomare Aktionen wie Abfragen oder Entscheidungen unterteilen. Jede Aktion ist mit einer Kontrollaktion – wie z.B. Sequenz, Alternative oder Wiederholung – verbunden, die die Art und Häufigkeit der Ausführung definiert.

Das Autorentool für die Erstellung von Leitlinien besteht aus einem graphischen Interface, über das die verschiedenen Aktionen mit Hilfe von unterschiedlichen Symbolen abgebildet werden können. Syntaktische und semantische Tests helfen dabei, die Struktur der Leitlinien während der Erstellung zu verifizieren. Gleichzeitig kommen zeitlich orientierte Mechanismen der KI zum Einsatz, um zeitliche Constraints zwischen den Aktionen zu überprüfen.

Zur bestmöglichen Unterstützung der Entscheidungsfindung bietet GLARE die Möglichkeit des hypothetischen Schließens an, bei dem der Arzt auch Parameter wie Kosten und Ressourcen berücksichtigen und anhand der simulierten Ergebnisse alternative Wege durch die Leitlinie verfolgen kann. Diese Möglichkeit ist besonders dann von großem Nutzen, wenn der behandelnde Arzt zwischen mehreren Alternativen wählen kann oder Unsicherheit darüber besteht, welche Behandlungsoption die beste für den Patienten ist.

Weiterführende Informationen zu GLARE finden sich in [TERE04].

GLIF

Das Guideline Interchange Format (GLIF) ist eine computerinterpretierbare Sprache zur Modellierung und zur Ausführung von klinischen Leitlinien, die vor allem den Austausch von Leitlinien zwischen verschiedenen Institutionen und unterschiedlichen Plattformen ermöglichen soll. Im Kern besteht GLIF aus zwei Ontologien:

1. einer Ontologie für die Darstellung von Leitlinien und
2. einer Ontologie für die Darstellung von medizinischen Daten und Konzepten.

Mit der Einführung von GLIF2 wurde es möglich, Leitlinien als Ablaufdiagramme zu modellieren und zu visualisieren, die klinische Aktionen und Entscheidungen beinhalten. Die Ausführung der computergestützten Leitlinien wurde mit der Version GLIF3 entwickelt und ist durch eine formelle Spezifikation von logischen Kriterien, durch die Definition von relevanten Behandlungskriterien, durch klinische Aktionen und durch die Integration der mit GLIF2 erstellten Ablaufdiagramme möglich.
Weiterführende Informationen zu GLIF finden sich unter [WWW19].

GUIDE

GUIDE ist eine komponentenbasierte Multi-Level-Architektur, die auf Petri-Netzen basiert und die Modellierung konkurrierender komplexer Prozesse abbilden soll. Sie wurde entwickelt, um ein formalisiertes Modell des in Leitlinien enthaltenen medizinischen Wissens sowohl in Workflow-Management-Systeme als auch in elektronische Krankenakten zu integrieren. Die Entwicklungsumgebung von GUIDE setzt sich aus drei voneinander unabhängig arbeitenden Komponenten zusammen:

1. GIMS (Guideline Management System) zur Unterstützung der Entscheidungsfindung,
2. HCRS (Health Care Record System) als Umsetzung einer elektronischen Krankenakte,
3. WfMS (Workflow Management System) zur Unterstützung des organisatorischen Umfelds.

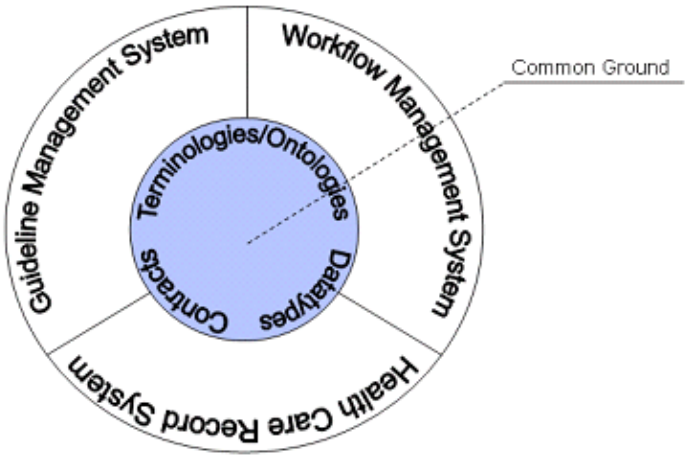


Abbildung 57: Architektur von GUIDE (Quelle: www.labmedinfo.org/research/dsg/decision_support.htm)

Die Interaktion zwischen den verschiedenen Komponenten wird durch die gemeinsame Basis von Terminologien / Ontologien, Datentypen und die als „contract“ bezeichneten notwendigen Informationen zur Bearbeitung der aktuellen Anforderung sichergestellt.
Um eine integrierte Infrastruktur für das Management von medizinischem Wissen anzubieten, unterstützt GUIDE:

- computergestützte Wissensrepräsentation,
- unterschiedliche Sichtweisen auf formalisiertes Wissen für die Verwendung in verschiedenen Kontexten,
- Generierung individueller klinischer Pfade auf der Basis des formalisierten Wissens,
- Erstellung neuen Wissens durch kontinuierliches Feedback der Anwender und
- Wiederverwendung von Wissenskomponenten.

Weiterführende Informationen zu GUIDE finden sich unter [WWW20].

HELEN

Das flexible Framework HELEN wurde zunächst zum Codieren und zum computerbasierten Verarbeiten von klinischen Leitlinien in der Neonatalogie entwickelt, ist aber auch für andere klinische Anwendungsbereiche geeignet. Das Framework besteht aus einer Ontologie zur Repräsentation sowie aus verschiedenen Werkzeugen, um damit arbeiten zu können:

- aus einem Autorensystem, das auf Protégé basiert,
- aus dem Visualisierungstool „GuidelineViewer“ in Form eines Java Servlets,
- aus einer Ausführungsengine für Leitlinien (GEE) in Form eines Java-Programms sowie
- aus Client-Anwendungen, die ein graphisches User-Interface für die Kommunikation der GEE mit den Anwendern während der Leitlinienverarbeitung zur Verfügung stellen.

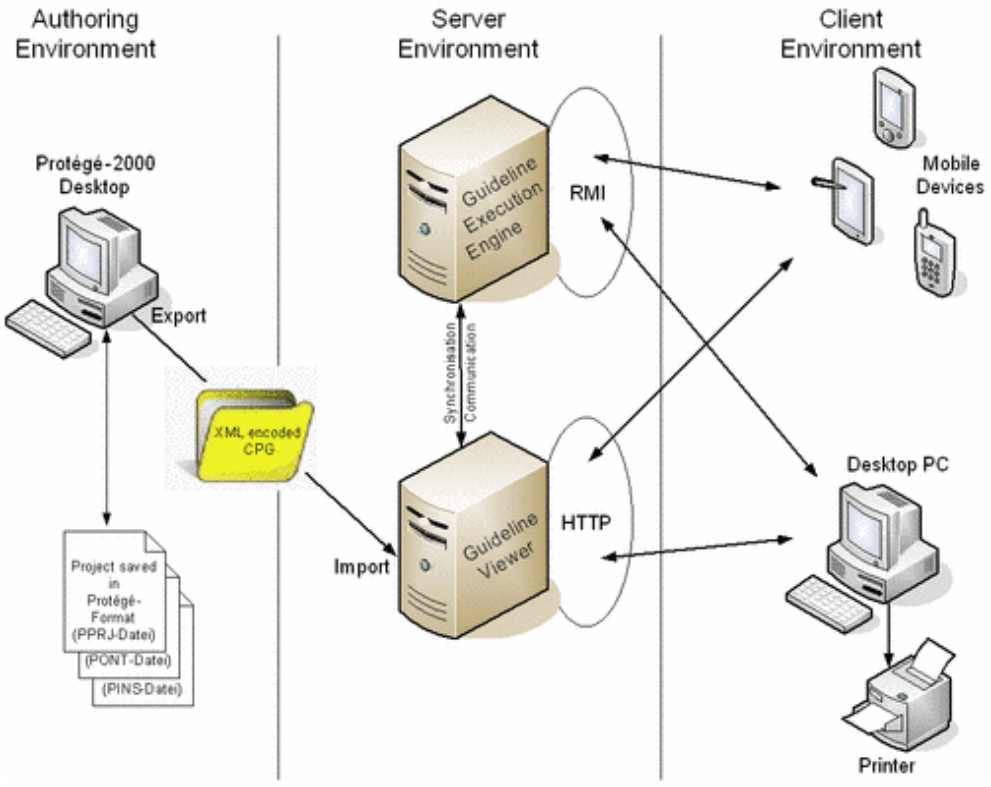


Abbildung 58: Architektur von HELEN (CPG = Clinical Practice Guideline) (Quelle: www.klinikum.uni-heidelberg.de/Installation-der-HELEN-Tools.8162.0.html)

HELEN definiert außerdem einen eigenen Lebenszyklus für klinische Leitlinien, der durchgängig durch Methoden und Werkzeuge unterstützt werden soll:

1. Nutzenanalyse hinsichtlich der Praxisrelevanz
2. Entwicklung auf (inter-)nationaler Ebene
3. Qualitätsüberprüfung durch ein unabhängiges Gremium
4. Verteilung über ein standardisiertes Netzwerk
5. Anpassung an lokale Gegebenheiten
6. Implementierung in der individuellen Umgebung
7. Überprüfung der Umsetzung in die Praxis.

Weiterführende Informationen zu HELEN finden sich unter [WWW21].

HGML

Die Hypertext Guideline Markup Language (HGML) liefert eine XML / XHTML-Spezifikation für die Identifizierung von Bedingungs- und Empfehlungselementen in Leitlinien. Durch einen Markup-Editor können Bedingungen und die dazugehörigen Empfehlungen identifiziert und mit Markierungen versehen werden.

Der Leitlinieneditor ist eine Erweiterung des Mozilla-Webbrowsers und wurde speziell für das Markup von Leitlinien entwickelt. Er ist zusätzlich mit einer Guideline Evaluation Engine verbunden, die aus einer elektronischen Krankenakte oder durch direkte Eingabe Informationen zu einem Patienten erhält, und dann die relevanten Empfehlungen im Webbrowser anzeigt. Diese Textausgabe ist mit Hyperlinks versehen, die direkt auf den Originalleitlinientext verweisen.

Weiterführende Informationen zu HGML finden sich unter [WWW22].

PRESTIGE

Das PRESTIGE-Projekt fokussiert die Anwendung von Technologien der Telematik, um die Disseminierung und Implementierung von klinischen Leitlinien und Behandlungsprotokollen zu unterstützen.

Das zugrundeliegende Modell von PRESTIGE beschreibt die Art der Informationen – die Konzepte und die zwischen ihnen bestehenden Relationen –, die für die Planung und Durchführung der Behandlung benötigt werden. Hierzu muss nicht nur medizinisches Wissen, sondern auch Wissen über den Patienten sowie die an der Behandlung beteiligten Personen und Institutionen vorhanden sein. Über eine Meta-Sprache können Autoren generische Scripts für spezielle Erfordernisse erstellen.

Das PRESTIGE-Modell, das mit dem CASE-Tool SELECT Enterprise entwickelt wurde, besteht aus zwei Hauptkomponenten: Die erste Komponente beschreibt die Gesundheitsfürsorge im Allgemeinen und die zweite konzentriert sich auf Behandlungsprotokolle.

Mit Prestige wurden zwei Autorenwerkzeuge für Leitlinien entwickelt:

- GAUDI (Guideline Authoring and Dissemination Tool), das einen Terminologieserver und ein -modell enthält und

- GLEAM (Guideline Editing and Authoring Module), mit dessen Hilfe das direkte Editieren der Wissensbasis einer Anwendung unterstützt wird.

Weiterführende Informationen zu PRESTIGE finden sich unter [WWW23].

PRODIGY

Ursprünglich als Erweiterung der proprietären elektronischen Krankenakten in England entwickelt, beinhaltet PRODIGY ein Leitlinienmodell zur Implementierung von Leitlinien für die Behandlung von akuten und chronischen Erkrankungen (z.B. Asthma, Bluthochdruck, …). PRODIGY ist vor allem für die Modellierung von Leitlinien geeignet, die in netzwerkartigen Strukturen Behandlungsfälle, Entscheidungen und Aktionen integrieren. In der Weiterentwicklung PRODIGY3 verwendet das Entscheidungsmodell rule-in- und rule-out-Bedingungen, die jeweils mit möglichen Alternativen versehen werden können, um die bevorzugte Aktion auswählen zu können. Seit 2006 wird PRODIGY systematisch in eine neue Struktur SCHIN konvertiert, die auf CPG-RA basiert.

Weiterführende Informationen zu PRODIGY finden sich unter [WWW24].

PROforma

PROforma ist eine Prozessbeschreibungssprache, die auf einem logischen Modell von Entscheidungsfindung und der Erstellung von Behandlungsplänen beruht und sowohl in Web- als auch in Standalone-Anwendungen integriert werden kann. Ausgehend von einer abstrakten Aufgabe werden vier konkrete Aufgabe abgleitet: Pläne, Entscheidungen, Aktionen und Nachfragen:

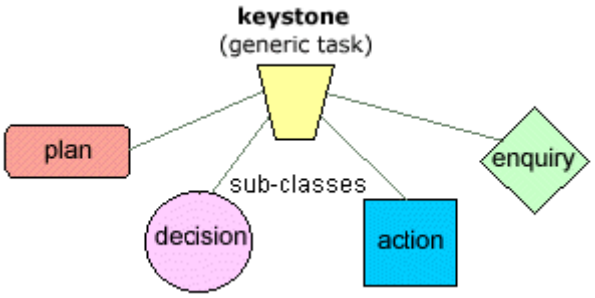


Abbildung 59: Aufgabenmodell in PROforma (Quelle: www.openclinical.org)

Über einen Editor werden die Leitlinieninhalte über die vier Typen von Aufgaben in Form von graphischen Strukturen abgebildet und in Form einer Datenbank abgespeichert, die dann in ausführbarer Form vorliegt.

Weiterführende Informationen zu PROforma finden sich unter [WWW25].

SAGE

Der von SAGE verfolgte Ansatz ist, die vorhandenen Forschungsergebnisse zur Modellierung von Leitlinien und zur Wissenspräsentation zusammenzufassen und die besten verfügbaren

Standards und Terminologien wie HL7 oder SNOMED in die Arbeit einzubeziehen. Als Hauptergebnisse der Entwicklungsarbeit sollen folgende Produkte entstehen:

- Ein interoperables Leitlinen-Modell zur Codierung von Inhalt und Logik von klinischen Leitlinien,
- ein Leitlinien-Workbench in Form eines Tools zur Erstellung, Codierung und Weiterentwicklung von Leitlinien,
- ein Leitlinien-Deployment-System zur Umsetzung des Inhalts der elektronischen Leitlinien in lokale Krankenhausinformationssysteme,
- eine Spezifikation einer allgemeingültigen Stufe von Informationsmodellen und Terminologien zur Vermittlung von Leitlinieninhalten.

Das SAGE-Leitlinien-Modell soll:

- standardisierte Komponenten verwenden,
- Leitlinienwissen für situationsspezifische Entscheidungsunterstützung zur Verfügung stellen,
- organisatorisches Wissen zu Abläufen und den benötigten Ressourcen bereitstellen,
- gut strukturiert sein, so dass der klinisch tätige Arzt in der Lage ist, das Leitlinienwissen selber zu codieren,
- bereits vorhandenes Wissen zur Modellierung von Leitlinienwissen, das für situationsspezifische Entscheidungsunterstützung benötigt wird, verwenden und eine Erklärungskomponente für den Endbenutzer zur Verfügung stellen.

Das Leitlinien-Modell von SAGE ist unterteilt in Metadaten, die zur der Leitlinie gehören, und in einen Aktivitätsgraphen, der aus einzelnen Knoten besteht, die Entscheidungen, Kontext, Aktion oder Wegbeschreibung sein können. Für die Modellierung von Entscheidungen gibt es ein entsprechendes Modell und ebenso eine Spezifikation für die Aktionen. Außerdem existiert für jede Entscheidung eine Diskussion des Für und Wider sowie eine Zuordnung von Alternativen.

Um sicherstellen zu können, dass eine in SAGE formalisierte Leitlinie auch in den klinischen Alltag integriert werden kann, hat das SAGE-Projekt eine eigene Methode zur Deployment-gesteuerten Leitlinienmodellierung entworfen.

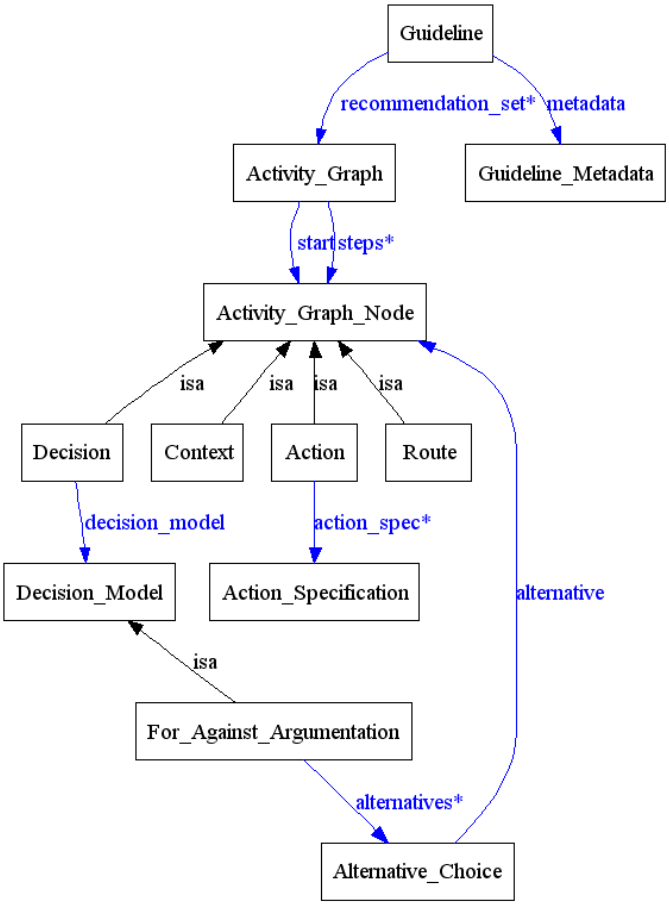


Abbildung 60: SAGE Leitlinien-Modell (Quelle: http://sage.wherever.org/model/model.html)

Weiterführende Informationen zu SAGE finden sich unter [WWW26].

Stepper

Das Stepper-Projekt ist ein dokumentenzentriertes Tool, das zwei Hauptziele verfolgt:

1. Entwicklung einer schrittweisen Methode für die XML-Transformation von narrativen Leitlinien,
2. Entwicklung des Stepper-Tools, einem XML-Editor, der die oben entwickelte Methode umsetzt.

Beginnend mit dem Leitlinientext wird der Formalisierungsprozess in viele durch den Anwender zu definierende Schritte aufgeteilt, wobei jeder Schritt mit einer interaktiven XML-Transformation einhergeht. So wird das Originaldokument schrittweise in eine formalisierte Version überführt.

Durch den in Stepper integrierten XSLT-Prozessor ist eine automatische Transformation des narrativen Textes in ein XML-Dokument möglich, die über eine spezielle, regelbasierte Transformationssprache XKBT erfolgt.

Obwohl Stepper entworfen wurde, um einen schrittweisen Bottom-Up-Prozess zur Formalisierung zur Verfügung zu stellen, ist das Tool bisher noch nicht für Anwendungen zur Ent-

scheidungsunterstützung geeignet, da eine reine XML-Transformation nicht für eine ausführbare Anwendung ausreicht.
Weiterführende Informationen zu Stepper finden sich unter [WWW27].

XMORAL
Ein offenes Sprachkonzept für die medizinische Wissensverarbeitung bietet XMORAL an. Auf der Basis von XML wurde sie formal entworfen und mit einem Interpreter in Java umgesetzt. Zusätzlich ermöglicht eine Schnittstelle den uneingeschränkten Zugriff externer Programme auf die Funktionalität von XMORAL.
Ein besonderer Vorteil bei XMORAL stellt die Integration verschiedener Verfahren zur Wissensverarbeitung sowie die Möglichkeit der Einbindung multimedialer Inhalte für die Ergebniskodierung dar.
Das benötigte Wissen kann von Experten ohne Programmierkenntnisse in Form von Wissensobjekten codiert werden, die jeweils mit einer Methode der Wissensverarbeitung verknüpft werden. Das Ergebnis der Verarbeitung wird dann mittels Aktionen dem Anwender zur Verfügung gestellt und kann um diverse Metainformationen ergänzt werden.
Mit der Offenheit des Sprachkonzepts geht ein weiterer Vorteil dieses Ansatzes einher: Erweiterungen der bisher implementierten Wissensobjekte und Aktionen sowie die Modifikation der Sprache für die Bedürfnisse anderer Domänen sind problemlos möglich.
Weiterführende Informationen zu XMORAL finden sich in [OGUR03].

3.3.3 Vergleich der Wissensrepräsentationssprachen und Prüfung der Eignung

Im Anschluss an die Vorstellung verschiedener Ansätze wird nun die Eignung der verschiedenen Wissensrepräsentationssprachen für die Umsetzung der S3-Leitlinie unter den eingangs aufgestellten Anforderungen untersucht.
Zunächst erfolgt eine tabellarische Auflistung, die für jede Wissensrepräsentationssprache anhand verschiedener Symbole die Erfüllung der Anforderungen darstellt:

+..... die Sprache erfüllt die Anforderung vollständig,
(+) ..... die Sprache erfüllt die Anforderung eingeschränkt oder in Teilaspekten,
-..... die Sprache erfüllt die Anforderung nicht bzw. nicht ausreichend und
? ..... mit den Angaben zur Sprache bleibt unklar, ob die Anforderung in ausreichendem Maße erfüllt werden kann.

Tabelle 54: Untersuchung der Wissensrepräsentationssprachen bezüglich der Anforderungen

	Wissensdarstellung	XML	Abbildung von Algorithmen	Flexibilität	Modularität	Erweiterbarkeit	Darstellung unsicheren Wissens	Erstellung individueller Empfehlungen	Integrierbarkeit	Usability
ARDEN-Syntax	+	-	+	-	+	-	-	-	-	+
ASBRU	+	-	+	-	-	-	(+)	-	-	-
CPG-RA	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+
EON	+	-	+	+	+	-	?	+	?	+
GASTON	+	-	+	+	?	-	?	+	+	-
GEM	+	+	+	+	+	-	?	-	+	+
GLARE	+	-	+	+	-	-	(+)	+	-	(+)
GLIF	+	-	+	+	-	-	?	+	+	+
GUIDE	+	-	+	+	+	(+)	?	(+)	-	-
HELEN	+	+	+	+	+	+	?	+	+	-
HGML	+	+	+	+	-	-	?	+	+	+
Prestige	+	-	+	+	-	+	?	(+)	?	(+)
PRODIGY	+	-	+	+	-	-	?	+	(+)	-
PROforma	+	-	+	+	-	-	?	+	+	-
SAGE	+	-	+	+	(+)	-	?	+	(+)	+
Stepper	+	+	+	+	-	-	?	-	+	+
XMORAL	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Bereits 2003 veröffentlichten Peleg et al eine Studie [PELE03], welche die Wissensrepräsentationssprachen ASBRU, EON, GLIF, GUIDE, PRODIGY und PROforma anhand von jeweils vier Kriterien zur Struktur von Leitlinien und zur Möglichkeit einer Entscheidungsunterstützung vergleichend untersuchte:

- **Kriterien zur Struktur von Leitlinien**
  1. Organisation von Leitlinienplänen
  2. Darstellung von Behandlungszielen
  3. Darstellung von Leitlinienaktionen
  4. Modelle der Entscheidungsfindung

- **Kriterien zur Möglichkeit einer Entscheidungsunterstützung**
  1. Sprache für die Umsetzung von Ausdrücken
  2. Interpretation der Daten
  3. Modell zur Umsetzung medizinischer Konzepte
  4. Modell zur Verarbeitung von Patientendaten

Sie kommen zu dem Ergebnis, dass viele Komponenten, wie z.B. die Organisation von Behandlungsplänen, die Sprache für die Umsetzung von Ausdrücken, konzeptuelle Modelle für medizinische Datensätze oder die Abstraktion von Daten in allen Wissensrepräsentationssprachen vorhanden sind. Unterschiede ergaben sich in den Modellen der Entscheidungsfindung, in der Darstellung der Behandlungsziele und bei den strukturierten medizinischen Aktionen. Alle Sprachen haben sich als geeignet für die Entwicklung und Umsetzung von Leitlinien erwiesen. Ihre Unterschiede lassen sich auf die verschiedenen Vorgehensweisen bei der Sprachkonzeption sowie die Unterschiede in den Forschungsinteressen bzw. in der Expertise der Projektgruppen zurückführen [PELE03].

Auch der im Rahmen dieser Untersuchung durchgeführte Vergleich von Wissensrepräsentationssprachen in der Medizin bzw. von speziellen Sprachen zur Implementierung von Leitlinien konnte zeigen, dass alle Ansätze geeignet sind, das in einer Leitlinie enthaltene Wissen sowie die zugehörigen Algorithmen abzubilden, also prinzipiell für die Transformation einer narrativen Leitlinie in ein computergestütztes System geeignet sind. Viele dieser Sprachen legen dabei aber den Schwerpunkt auf die Transformation bzw. die Entwicklung von Leitlinien in einem computerinterpretierbaren Format, so dass nicht alle Ansätze die Erstellung individueller Handlungsempfehlungen auf der Basis von Patientendaten ermöglichen.

Die meisten Sprachkonzepte weisen die notwendige Flexibilität auf. Die Erweiterbarkeit der vorgegebenen Konzepte ist jedoch nur bei vier Sprachen (CPG-RA, HELEN, Prestige, XMORAL) vollständig und bei einer (GUIDE) in eingeschränktem Maße gewährleistet.

Bei der Bewertung der Anforderungen „Modularität“ und „Integrierbarkeit“ zeigt sich ein heterogenes Bild, was durch die Zielsetzung der einzelnen Sprachen zu erklären ist.

Zu der Verarbeitung unsicheren Wissens finden sich in den meisten Sprachbeschreibungen keine bzw. nur unzureichende Angaben.

Die Forderung nach einem durchgängigen XML-basierten Ansatz erfüllen nur fünf (CPG-RA, GEM, HELEN, HGML, Stepper, XMORAL) der 17 untersuchten Wissensrepräsentationssprachen.

Einzelne Sprachkonzepte weisen für die Entwicklung eines leitlinienbasierten WBS deutliche Schwächen auf, so z.B. die ARDEN-Syntax, die nur für die Umsetzung regelbasierter einfacher Strukturen geeignet ist, und PROforma, die sich eher als Prozessbeschreibungssprache als für die Erstellung von wissensbasierten Systemen eignet.

Für die Umsetzung der vorliegenden S3-Leitlinie können zwei Sprachkonzepte als geeignet betrachtet werden: HELEN und XMORAL.

HELEN lässt zwar aus seiner Beschreibung heraus keine Rückschlüsse auf den Umgang mit unsicherem Wissen zu und ist auch nicht so konzipiert, dass der Anwender mit geringen Pro-

grammierkenntnissen die Möglichkeit der Erweiterung der Wissensbasis erhält, wäre aber dennoch für die Umsetzung der S3-Leitlinie geeignet.
XMORAL kann alle Anforderungen erfüllen. Die Darstellung unsicheren Wissens ist im Sprachkonzept vorgesehen, aber bisher sind keine fertigen Komponenten oder Aktionen dafür entwickelt worden. Dies stellt aber keine Einschränkung bezüglich der Entwicklung des WBS zur Implementierung der S3-Leitlinie dar, da die hierin enthaltene Unsicherheit nicht auf einer Ebene liegt, die über die Wissensrepräsentationssprache abgebildet werden muss.

3.4 XMORAL – ein offenes Sprachkonzept für die medizinische Wissensverarbeitung

Die am Zentrum für angewandte Informationstechniken (ZAIT) der Universität Bremen von Yildiray Ogurol entwickelte e**x**tensible **M**edical **Or**iented **A**pplication **L**anguage (XMORAL) stellt ein offenes Sprachkonzept für die medizinische Wissensverarbeitung dar [OGUR03]. Sie basiert auf den Erfahrungen des Labors für Künstliche Intelligenz (KI-Labor) in verschiedenen medizinischen Projekten, bei denen in der Vergangenheit verschiedenste Sprachkonzepte zur Anwendung kamen. Bei diesen Forschungsarbeiten kristallisierten sich vor allem folgende drei Anforderungen für sämtliche Projekte im KI-Labor heraus:

- Bereitstellung einer Wissensrepräsentationssprache mit Interpreter,
- Möglichkeiten der Integration unterschiedlicher Methoden der Wissensrepräsentation,
- Bereitstellung eines Application Programming Interface (API) für die Integration in unterschiedliche Systeme.

Für wissensbasierte Systeme in der Medizin müssen zusätzlich zu den oben genannten allgemeinen Faktoren auch noch die nachstehenden berücksichtigt werden:

- Transferierbarkeit der Systeme unter Berücksichtigung etablierter Standards,
- Integration von Hypertext- und Hypermediadokumenten,
- Integration unterschiedlicher Wissensrepräsentationsmethoden (fallbasiertes, regelbasiertes sowie modellbasiertes Wissen),
- Möglichkeit der Verarbeitung von unsicherem Wissen,
- Möglichkeit der Verarbeitung von Zeitreihen.

Des Weiteren flossen die Erkenntnisse einer im Jahr 1995 veröffentlichten Studie des BMBF [BMBF95] zu wissensbasierten Systemen in der Medizin in die Entwicklung ein, die folgende Ergebnisse zu den vorhandenen Sprachkonzepten veröffentlichten:

- Mangelnde Ausdrucksmächtigkeit,
- Mangelnde Integration unterschiedlicher Methoden,
- Mangelnde Unterstützung und Integration von Hypertext- bzw. Hypermediasystemen,
- Mangelnde Unterstützung der Internationalisierung,
- Mangelnde Unterstützung der Verarbeitung von unsicherem, unvollständigem und temporalem Wissen,

- Mangelnde Verfügbarkeit geeigneter Werkzeuge für die langfristige Wartung und Pflege.

3.4.1 Sprachkonzept

Aus dieser Reihe von Anforderungen ergab sich das Hauptziel bei der Sprachkonzeption von XMORAL: die Integration unterschiedlicher Verfahren für eine heterogene Wissensrepräsentation.

Die verwendeten Integrationskriterien hierfür sind:

- die Ergebniskodierung mittels Aktionen,
- eine gemeinsame Datenbasis mit einer Zeitreihenverwaltung,
- ein abstraktes (Wissens-)Objektmodell für die Objektinteraktion,
- eine Wissensbasis als Integrationskomponente.

Die nachfolgende Grafik veranschaulicht die Wissensbasis von XMORAL, die Wissensobjekte enthält, welche beliebig geartet sein können und sowohl mit dem Datenmodell als auch mit unterschiedlichen Bibliotheken interagieren können:

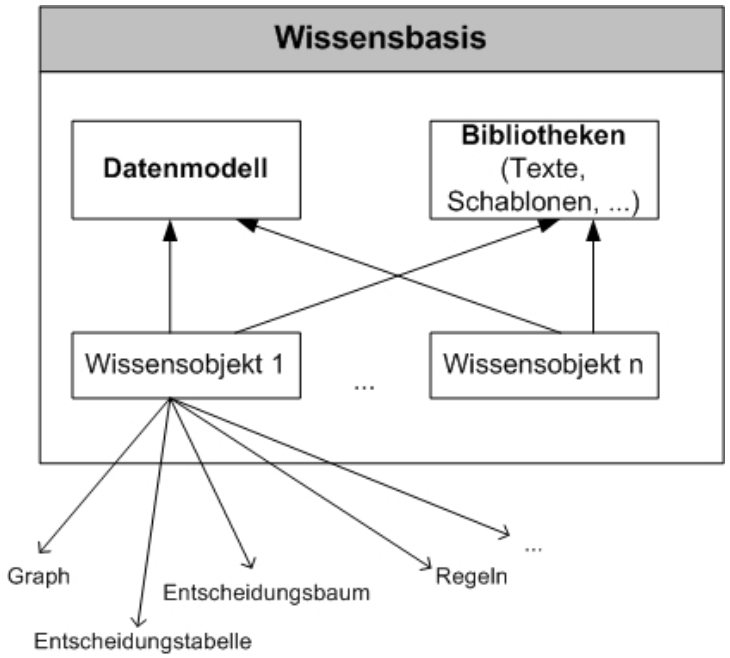


Abbildung 61: Sprachkonzeption XMORAL [OGUR03]

3.4.1.1 Aktionen

Das zentrale Sprachkonzept von XMORAL ist die Aktion, die völlig unabhängig von Zielgerät und Formatierung ist. Sie dient der Identifizierung bzw. Lokalisierung von Teilergebnissen sowie der Ergebnisrückverfolgung und kann unterschiedliche Medien bzw. Ergebnistypen integrieren. Außerdem kann sie um neue Ergebnistypen ergänzt werden.

Jedes Teilergebnis wird in XMORAL als Aktion kodiert und kann somit als Bestandteil in ein Gesamtergebnis aufgenommen und darin wiederum als Teilergebnis eindeutig identifiziert

werden. Weiterführende Erläuterungen zu den einzelnen Aktionen finden sich im Abschnitt 3.4.2.2.

3.4.1.2 Datenmodell

Als gemeinsame Datenbasis aller Wissensobjekte fungiert das statische Datenmodell, das aus einer Menge von Attributen besteht. Jedes Attribut ist ein 4-Tupel aus

- einem eindeutigen Namen,
- einem Datentyp,
- einer Zustandsbeschreibung und
- einer konkreten Wertausprägung.

Die Gesamtheit aller Attribute bildet das Datenmodell.
Für das Setzen und Lesen von Attributwerten und Attributstati stehen grundlegende Funktionen zu Verfügung.
Die Kennzeichnungen des Datenmodells sind in Abschnitt 3.4.2.3 genauer beschrieben.

3.4.1.3 Wissensobjekt

Mit Hilfe von Wissensobjekten, die als 6-Tupel aus

- einem Datentyp,
- einem eindeutigen Namen,
- einem Sicherheitsfaktor,
- einer Eintrittsbedingung,
- einer Implementierung sowie
- einer Alternative

bestehen, wird das Domänenwissen repräsentiert und verarbeitet. Ein Wissensobjekt ist daher als Abstraktion konkreter Verfahren und Methoden zu verstehen, die ein Modell bzw. eine Methode mit einer Verarbeitungsvorschrift implementiert und dieses nach außen über definierte Schnittstellen zur Verfügung stellt. Als Methoden sind Regeln, Graphen, Entscheidungsbäume sowie Entscheidungstabellen in XMORAL spezifiziert.

3.4.1.4 Wissensbasis

Die Wissensbasis umfasst neben dem Datenmodell, das die Daten definiert, welche durch die Wissensobjekte ausgewertet werden sollen, auch das für die Verarbeitung der Wissensobjekte benötigte Wissen, das formalisiert in einer logischen Datenstruktur abgelegt wurde und somit unmittelbar für die maschinelle Verarbeitung genutzt werden kann. Die Wissensbasis kann daher als 3-Tupel aus

- einem eindeutigen Namen,
- dem Datenmodell und
- dem Wissen

aufgefasst werden.

In die Wissensbasis sind verschiedene Funktionen zur Auswertung einzelner Wissensobjekte eingebunden. Des Weiteren ist die Erklärungskomponente von XMORAL integraler Bestandteil und beinhaltet zwei unterschiedliche Erklärungstechniken:

- **direkte Erklärungen**
  Direkte Erklärungen erläutern die durchgeführten Auswertungsschritte auf der Basis der einzelnen Attribute und des zu ihnen hinterlegten Wissens.
- **indirekte Erklärungen**
  Unter indirekten Erklärungen versteht man ergänzendes Wissen, das vom Entwickler der Wissensbasis bzw. vom Experten zu den einzelnen Attributen bzw. zum bereits erfassten Wissen hinterlegt worden ist.

3.4.2 Sprachentwurf

XMORAL ist auf der Basis des etablierten Standards XML zur Modellierung von halb strukturierten Daten in Form einer Baumstruktur entwickelt worden, die für die Entwicklung von XMORAL folgende Vorteile bietet:

- offenes Format, das unabhängig von einzelnen Softwareprodukten oder -anbietern ist,
- unabhängig vom Betriebssystem und den verwendeten Hardwarekomponenten,
- medienneutral durch Unabhängigkeit von Ausgabegeräten,
- adaptierbar und somit an alle Bedürfnisse anpassbar,
- Internationalisierung der Datenübertragung durch die Verwendung des Unicodezeichensatzes,
- einfache Nutzung im Internet,
- gute Lesbarkeit,
- präziser formaler Entwurf durch DTD / Schemata.

Aufgrund dieser Eigenschaften konnten die an XMORAL gestellten Anforderungen der Standardisierung, der Modularisierung, der Hierarchisierung sowie der Internationalisierung als Entwurfsprinzipien angegeben und umgesetzt werden.

3.4.2.1 Grundbausteine

Wie in jeder Sprache sind auch in XMORAL einige Grundbausteine enthalten, die unabhängig vom konkreten Anwendungsszenario für eine sinnvolle Verwendung der Sprache benötigt werden:

- **Funktionen** (Rechen-, Vergleichs- und logische Funktionen sowie Funktionen für die Verarbeitung von Zeichenketten, Wissensobjekten, Attributen, Bibliotheken und Listen),
- **Bedingungen** (beliebig tiefe Verschachtelung des XML-Elements IF mit Erweiterungen für die Auswertungsstrategie),
- **Namenskonventionen,** mit Hilfe derer jeder Knoten über seine Elemente angesprochen werden kann.

Außerdem bedient sich XMORAL des bereits erwähnten Aktionenkonzepts und bietet Transformationen für die Formatierung der Ergebnisse an.

3.4.2.2 Aktionen

Die Arten von Aktionen, die über XMORAL zur Verfügung gestellt werden, lassen sich folgendermaßen unterscheiden:

1. **Ausgabeaktionen**
   Über vordefinierte Aktionen ist es möglich, neben einer einfachen Textausgabe auch die Ergebnisse mathematischer Berechnungen (`formula`), Hypertextknoten (`link`), Erklärungstexte (`explain`), beliebige Quellen (`ressource`) und Trennzeichen (`break`) auszugeben.
2. **Kontrollaktionen**
   Mit den Kontrollaktionen werden Kontrollinformationen sowohl für das Wirtsystem als auch für die Auswertung innerhalb von XMORAL codiert. Hierzu gehören Aufruffunktionen (`command`), Pfadkontrollen (`stepp`), Hinweise auf fehlende Werte (`missing`), Bestätigungen (`endorse`), Auswahlfunktionen (`select`), Rückgabefunktionen (`return`) und Nachrichtenfunktionen (`message`).
3. **Auswertungsaktionen**
   Auswertungsaktionen dienen der Auswertung von Wissensobjekten (`call`) oder der Wertzuweisung (`assign`) und werden daher nur intern von der Inferenzmaschine ausgewertet.

Zusätzlich ist es möglich, fachlich zusammengehörige Aktionen zu Aktionsgruppen zusammenzufassen, Eintrittsbedingungen für eine Aktionengruppe festzulegen und Sequenzen von Aktionen mit Hilfe von Schleifenzählern bzw. Schleifenbedingungen wiederholt auszuführen. Mathematisch betrachtet lässt sich jede Aktion als 3-Tupel aus einem Aktionstyp, einer Zeichenkette und einer Wertausprägung beliebiger Struktur auffassen.
Zum besseren Verständnis sind im Folgenden alle in der für diese Arbeit verwendeten Version von XMORAL zur Verfügung gestellten Aktionstypen in der folgenden Tabelle aufgelistet:

Tabelle 55: Aktionstypen und deren Bedeutung in XMORAL

Aktionstyp	Bedeutung
Ausgabeaktionen	
`output`	Ausgabe von unformatierten Texten
`formula`	Ausgabe von mathematischen Berechnungen
`link`	Ausgabe von Hypertextknoten
`explain`	Ausgabe von Erklärungstexten
`ressource`	Ausgabe beliebiger Ressourcen (Grafiken, Objekte, …)
`break`	Ausgabe von Trennzeichen (Tabulator, Zeilen-, Abschnitts- und Seitenwechsel)

Aktionstyp	Bedeutung
Kontrollaktionen	
`command`	Kodierung eines Kommandos für Wirtsysteme
`stepp`	Funktion für die Pfadkontrolle
`missing`	Hinweisaktion für fehlende oder unbekannte Werte
`endorse`	Hyperinferenz auf das nächste zu bearbeitende Wissensobjekt
`select`	Auswahlaktion mit Hinweis auf das Zielobjekt
`return`	Unterbrechung der Ausführung mit optionalem Rückgabewert
`message`	Ausgabe einer Nachricht, z.B. für Fehlermeldungen, Warnungen oder weiterführende Informationen
Auswertungsaktionen	
`call`	Aufruf eines Wissensobjekts
`assign`	Wertzuweisung für ein Attribut

3.4.2.3 Datenmodell

Jedes Datenmodell, das aus der Gesamtmenge aller Attribute besteht, kann wiederum ein Datenmodell enthalten, also rekursiv aufgebaut sein. Die Verschachtelungstiefe ist hierbei beliebig.

Jedes Attribut, das als 4-Tupel aus Name, Datentyp, Zustandsbeschreibung und konkretem Wert definiert ist, kann mit Hilfe der folgenden Kennzeichnungen näher beschrieben werden:

Tabelle 56: Kennzeichnung des Datenmodells und ihre Bedeutung

Kennzeichnung	Beschreibung
`name`	Name
`type`	Datentyp
`caption`	Beschriftung
`comment`	Kommentar
`info-url`	Verweis auf weitere, detailliertere Beschreibungen zu dem Attribut
`default`	Default-Wert des Attributs, wenn kein anderer Wert angegeben wurde
`value`	Festlegung des Werts bei der Attributdefinition
`final`	Kennzeichnung eines Attributs als Konstante, so dass nur ein lesender Zugriff möglich ist
`multivalue`	Kennzeichnung eines Attributs, das Wertreihen enthält, wobei über einen Integerwert die maximal aufzunehmende Werteanzahl angegeben werden kann
`unit`	Ergänzung des Attributs um die Angabe der verwendeten Maßeinheit

Soll ein Attribut mehrere Werte zugleich annehmen können (= Auswahlattribut), so kann über die Kennzeichnungen `minchoice` und `maxchoice` festgelegt werden, wie viele Werte für das Attribut mindestens angegeben werden müssen bzw. maximal angegeben werden dürfen.

3.4.2.4 Wissensobjekte

Jedes Wissensobjekt – egal ob Regel, Entscheidungsbaum, Graph oder Entscheidungstabelle, besteht aus einem eindeutigen Namen, einer (Eintritts-)Bedingung und einer (Berechnungs-) Formel, einem Auswertungsteil, einem Alternativteil (`else`) und lokalen Attributen, die nur für dieses Wissensobjekt gültig sind.
Außerdem besitzt jedes Attribut zwei weitere Kennzeichnungen, die zum einen die Auswertungsstrategie festlegen (`eval-mode`) und zum anderen bestimmen, welche Aktionen während der Auswertung durchgeführt werden sollen (`action`).
Ferner können Wissensobjekte miteinander verkettet werden, wenn z.B. die Prämisse eines Wissensobjekts vom Ausgang eines anderen Wissensobjekts abhängig ist. Sie können auch miteinander verknüpft werden, wobei angegeben werden muss, in welcher Relation – über- oder untergeordnet – die Wissensobjekte miteinander in Beziehung stehen. Hier ist auch die Definition von Hierarchien über die aus der objektorientierten Programmierung bekannten Vererbungskonzepte möglich (`extends`, `extends-mode` und `extends-eval`).
Grundsätzlich sind – wie bereits oben erwähnt – in XMORAL folgende Wissensobjekte implementiert:

- **Regel**
  Die Regel ist die klassische Form der Wissensrepräsentation und das einfachste existierende Wissensobjekt in XMORAL, das lediglich eine Sequenz von definierten Aktionen aufnehmen kann.
- **Entscheidungsbaum**
  Der Entscheidungsbaum entspricht einem rekursiven Aufruf von Regeln, wobei an die Stelle einer Aktion wiederum der Aufruf einer Regel tritt.
- **Graph**
  Ein Graph besteht aus Knoten (Bedingungs-, Aktions-, Formel-, Auswahl- und Wurzelknoten) und Kanten, die die Übergänge von einem Knoten zum nächsten beschreiben und an Bedingungen geknüpft sind. Die Auswertung des Graphen erfolgt entweder mittels der klassischen Verfahren `bottom-up` oder `top-down` oder aber nach der Bestätigung des gewünschten Übergangs durch den Benutzer (`endorse`).
- **Entscheidungstabelle**
  Die Entscheidungstabelle legt für jede beliebige Kombination an Attributwerten, welche die Bedingung bildet, die durchzuführenden Aktionen fest. Sie kann um optionale Regeln, Alternativen (`else`) sowie um lokale Attribute ergänzt werden.

3.4.2.5 Wissensbasis

Auch bei der Wissensbasis ist eine rekursive Definition möglich, so dass eine Wissensbasis wiederum beliebig viele Wissensbasen enthalten kann. Hierdurch ergibt sich zusätzlich die Möglichkeit zur Strukturierung der Wissensbasis durch die Verwendung von untergeordneten Wissensbasen, die über relative Pfadangaben angesprochen werden können.

Eine Wissensbasis ist gekennzeichnet durch das Attribut `name`, das ihren eindeutigen Namen angibt, und das Attribut `root`, welches das Wissensobjekt darstellt, das als Wurzel fungiert.
Die Erklärungsfähigkeit der in XMORAL definierten Wissensbasen ist über die folgenden Komponenten sichergestellt:

- Aktionen enthalten zusätzliche Informationen und den Zeitstempel der Ausführung,
- Verwendung von statischen und dynamischen Hyperlinks zur Referenzierung von zusätzlichen Informationen,
- Definition des speziellen Aktionstyps `explainaction`,
- Implementierung einer automatischen Pfadkontrolle über die Aktion `stepaction`, die den Eintritt in bzw. den Austritt aus Wissensobjekten dokumentiert,
- Auflistung aller am Ergebnis beteiligten Wissensobjekte zum Zweck der Rückverfolgung der Ergebnisfindung.

3.4.2.6 Bibliotheken

Außerdem enthält die Wissensbasis Bibliotheken, die Schablonen für Textbausteine, Synonyme, Aktionen, Bedingungen und Funktionen umfasst.

3.4.2.7 Erweiterungen

Um die Entwicklung von Wissensbasen zu erleichtern, bietet XMORAL drei Erweiterungen an:

1. **Comment**
   Da XML-Kommentare nicht geladen und angezeigt werden können, besitzen alle Wissensobjekte, die Wissensbasis selber, das Datenmodell und die Knoten die Möglichkeit, beliebig viele Kommentare in der Auszeichnung `comment` aufzunehmen.
2. **Source-URL**
   Über die Auszeichnung `source-URL` kann der Verweis auf eine externe Ressource erfolgen.
3. **Include**
   Mit Hilfe der `include`-Auszeichnung können externe Ressourcen in das gewünschte Element aufgenommen werden. Hierzu gehören XML-Dokumente, Listen von Elementen und lokale Ergänzungen.

3.5 Auswirkungen einer leitlinienkonformen Behandlung auf die Ergebnisqualität

Bevor im weiteren Verlauf der Arbeit das wissensbasierte System „M@X-Guide“ detailliert beschrieben wird, sollen anhand von Untersuchungen an einem Datensatz von 120 Patientinnen mit metastasierten Mammakarzinom folgende zwei Fragen aus der Sicht des praktizie-

renden Arztes bezüglich der Leitlinie und ihrer Implementierung in Form eines computergestützten Systems geklärt werden:

- Führt eine leitlinienkonforme Behandlung zu einer Verbesserung des Outcomes für die individuelle Patientin?
- An welchen Stellen werden die Empfehlungen der Leitlinie nicht berücksichtigt? D.h., an welchen Stellen kann das wissensbasierte System in der Rolle eines Erinnerers oder Wachhundes die Therapieentscheidung gezielt unterstützen?

Der Datensatz der Charité Berlin dokumentiert alle seit 1998 durchgeführten zytostatischen Therapiemaßnahmen bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Zunächst werden die Datensätze auf die Konformität mit den in der S3-Leitlinie gemachten Empfehlungen zur Therapieführung unter Berücksichtigung der patientindividuellen Gegebenheiten überprüft, um anschließend aus den Ergebnissen ableiten zu können, ob eine leitlinienkonforme Therapie tatsächlich mit einer Verbesserung der Ansprechraten, des Rezidiv-freien Intervalls bzw. des Gesamtüberlebens einhergeht.

3.5.1 Deskriptive Statistik des Datensatzes

Zunächst erfolgt die deskriptive Statistik des Datensatzes für die in der S3-Leitlinie genannten relevanten Faktoren sowie der zur Beurteilung der Leitlinie benötigten Informationen:

- Alter,
- Rezidiv-freies Intervall,
- Überlebenszeit,
- Stadium bei Erstdiagnose,
- Grading,
- Hauptmetastasenlokalisation,
- Hormon- und HER-2/neu-Rezeptorstatus,
- Possinger-Score,
- Anzahl der Metastasenlokalisationen,
- zytostatische Vorbehandlung,
- Anzahl der Chemotherapien sowie
- Anzahl der Anthrazyklin-haltigen Therapien.

Alter, Rezidiv-freies Intervall und Überlebenszeit

Tabelle 57: Alter, Rezidiv-freies Intervall und Überlebenszeit

		Alter bei ED	RFI	Alter bei ED Metastasen	ÜLZ
N	**gültig**	117	120	117	120
	fehlend	3	0	3	0
Mittelwert		48,91	39,72	52,84	45,81
Median		50,00	29,00	52,00	41,37
Standardabweichung		10,2	44,2	10,7	27,7
Minimum		27	0	29	6
Maximum		76	293	77	160

Der Datensatz zeigt eine homogene Altersstruktur: Die Patientinnen sind bei der Erstdiagnose zwischen 27 und 76 Jahre alt, der Mittelwert beträgt 48,91 Jahre, der Median 50 Jahre.
Das Rezidivfreie Intervall hat eine mittlere Länge von 39,72 Monaten (Minimum: 0 Monate; Maximum: 293 Monate).
Das Alter bei der Erstdiagnose der Metastasierung beträgt im Durchschnitt 52,84 Jahre (Median: 52 Jahre; Minimum: 29 Jahre; Maximum: 77 Jahre).
Der Mittelwert der Überlebenszeit beträgt 45,81 Monate (Median: 41,37 Monate) und hat eine Intervallweite zwischen 6 und 160 Monaten. Hier zeigt sich insgesamt in deutlich längeres Gesamtüberleben als in der Literatur, die von einem Zeitraum von 20 - 24 Monaten ausgeht.

Menopausenstatus

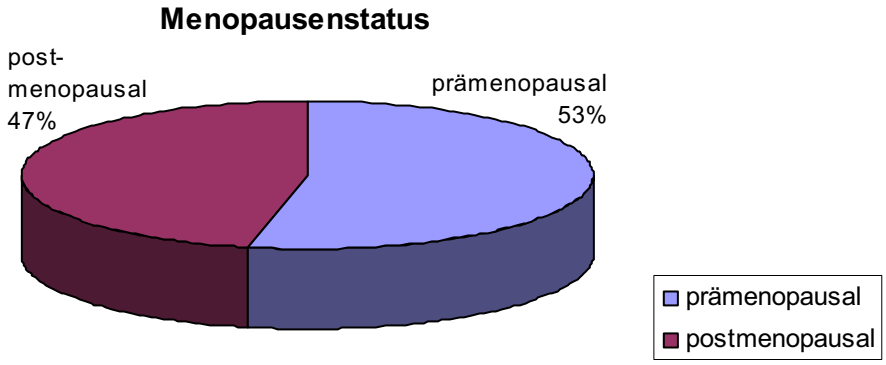


Abbildung 62: Tortendiagramm zum Menopausenstatus

53,3 % der Patientinnen sind prämenopausal, 46,7 % postmenopausal.

Stadium bei Erstdiagnose

Tabelle 58: Stadium bei Erstdiagnose

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
I	13	10,8	10,8	10,8
IIA	29	24,2	24,2	35,0
IIB	32	26,7	26,7	61,7
IIIA	11	9,2	9,2	70,8
IIIB	10	8,3	8,3	79,2
IV	15	12,5	12,5	91,7
n.b.	10	8,3	8,3	100,0
Gesamt	120	100,0	100,0	

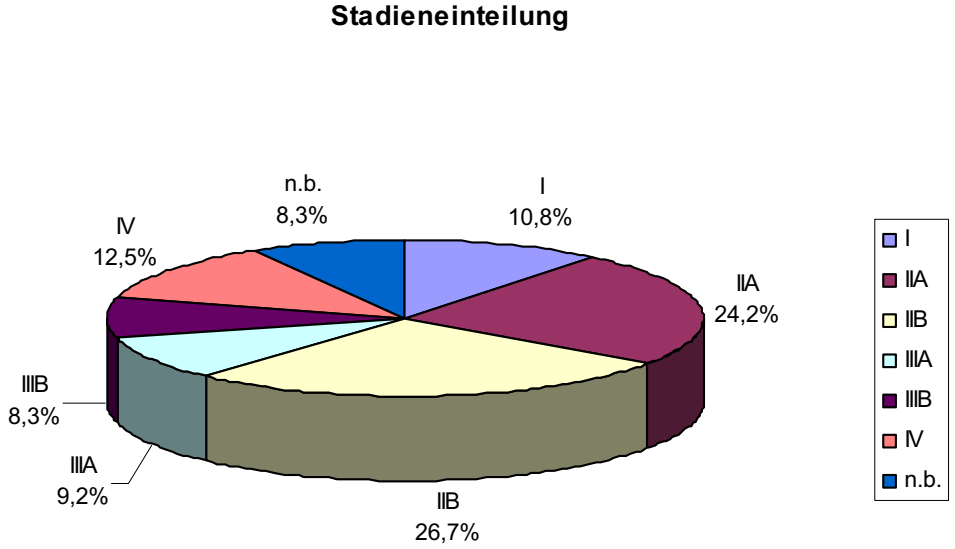


Abbildung 63: Tortendiagramm zur Stadieneinteilung

Die Verteilung der Krankheitsstadien bei der Erstdiagnose umfasst alle Krankheitsstadien (Stadium I – IV). Mehr als die Hälfte der Patientinnen befanden sich bei der Erstdiagnose im Stadium IIA oder IIB, lediglich 12,5 % der Patientinnen waren bereits primär metastasiert.

Grading

Tabelle 59: Grading

	Häufigkeit	Prozent
G0	25	20,8
G1	7	5,8
G2	37	30,8
G3	51	42,6
Gesamt	120	100,0

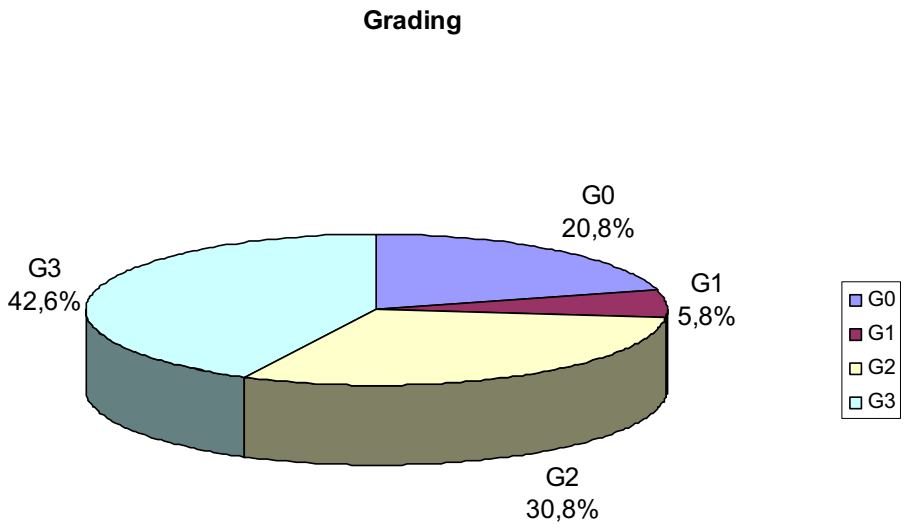


Abbildung 64: Tortendiagramm zum Grading

Bezüglich der histopathologischen Differenzierung weisen 5,8 % der Tumore eine gute (= G1), 30,8 % der Tumore eine mäßige und 42,5 % der Tumore eine schlechte Differenzierung auf. Für etwa ein Fünftel der Tumore ist das Grading nicht vorgesehen (= G0).

Hauptmetastasenlokalisation

Tabelle 60: Hauptmetastasenlokalisation

	Häufigkeit	Prozent
Knochen	31	25,8
Weichteil	52	26,7
viszeral	57	47,5
Gesamt	120	100,0

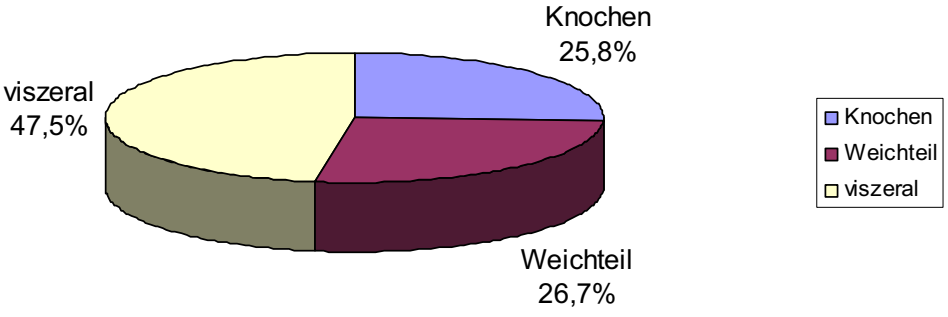


Abbildung 65: Tortendiagramm zur Hauptmetastasenlokalisation

Die Lokalisation der Hauptmetastase(n) liegt bei 47,5 % der Patientinnen im viszeralen Bereich, bei 26,7 % im Bereich der Weichteile; 25,8 % haben vornehmlich Knochenmetastasen.

Hormon- und HER-2/neu-Rezeptor-Status

Tabelle 61: Hormon- und HER-2/neu-Rezeptor-Status

	Hormonrezeptor			HER-2/neu-Rezeptor		
	HR+	HR-	unbekannt	Her-2 +	HER-2 -	unbekannt
Häufigkeit	77	28	15	27	39	54
Prozent	64,2	23,3	12,5	22,5	32,5	45,0

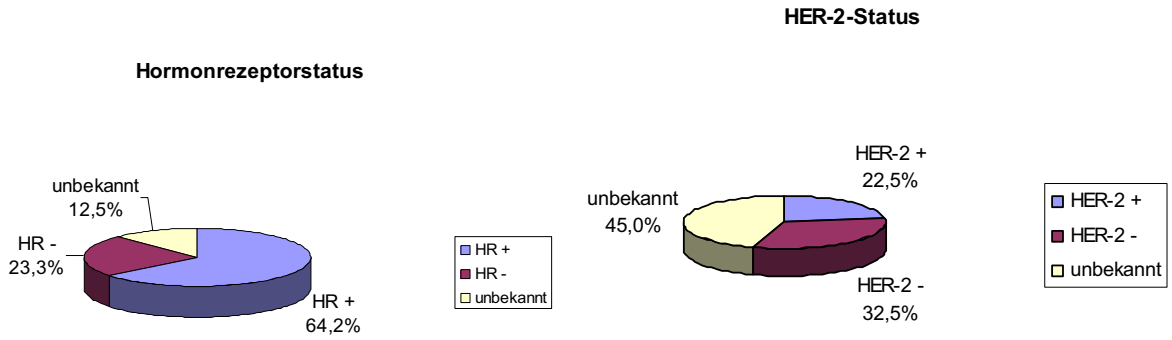


Abbildung 66: Tortendiagramme zum Hormonrezeptor- und HER-2/neu-Rezeptor-Status

Von den 120 Patientinnen waren 64,2 % Hormonrezeptor-positiv, 23,3 % Hormonrezeptor-negativ und bei 12,5 % der Patientinnen konnte der Rezeptorstatus nicht ermittelt werden bzw. es lagen keine Daten vor.
Bei der Einteilung gemäß des HER-2/neu-Rezeptorstatus sind 22,5 % positiv, 32,5 % negativ und bei 45 % der Patientinnen ist der Status unbekannt.

Possinger-Score

Tabelle 62: Possinger-Score

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozent
Günstig	55	45,8	45,8
Intermediär	48	40,0	85,8
Ungünstig	17	14,2	100,0
Gesamt	120	100	

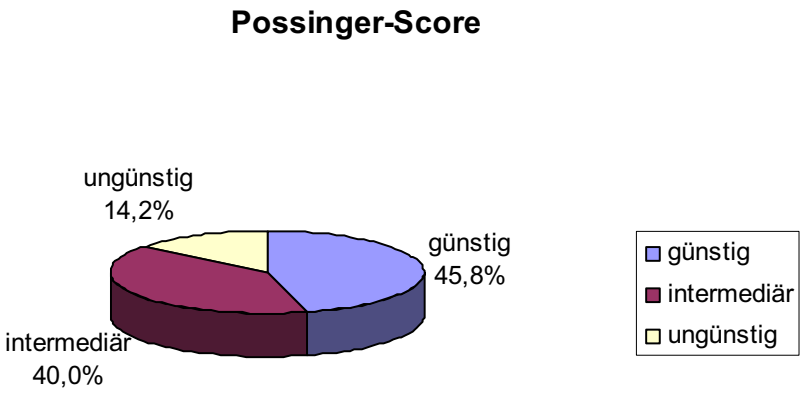


Abbildung 67: Tortendiagramm zum Possinger-Score

Für die Einschätzung der Behandlungssituation lassen sich 45,8 % der Patientinnen einer günstigen, 40,0 % einer intermediären und 14,2 % einer ungünstigen Situation zuordnen.

Anzahl der Metastasenlokalisationen

Tabelle 63: Anzahl der Metastasenlokalisationen

	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozent
1	80	66,7	66,7
2	32	26,7	93,3
3	6	5,0	98,3
4	2	1,7	100,0
Gesamt	120	100,0	

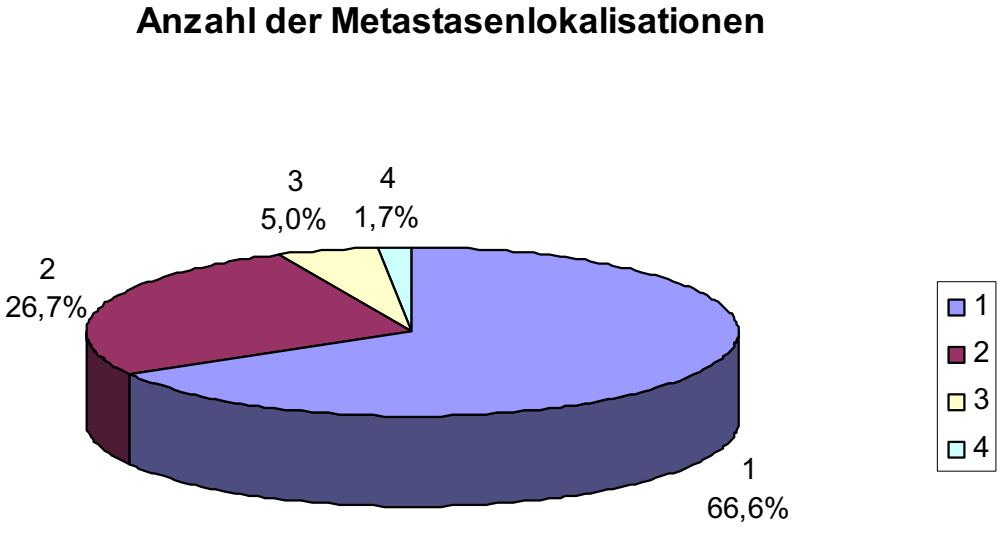


Abbildung 68: Tortendiagramm zur Anzahl der Metastasenlokalisationen

Bei zwei Dritteln der Patientinnen (= 66,7 %) finden sich Metastasen nur in einem Organ bzw. -system, bei 26,7 % der Patientinnen sind zwei, bei weiteren 5 % 3 und bei nur 1,7 % 4 Organe bzw. -systeme betroffen.

Befallene Lymphknoten, Possinger-Score und Anzahl der Metastasenlokalisationen

Tabelle 64: Befallene Lymphknoten, Possinger-Score und Anzahl der Metastasenlokalisationen

		Befallene Lymphknoten	Possinger-Score	Anzahl der Metastasen-lokalisationen
N	**gültig**	80	120	120
	fehlend	40	0	0
Mittelwert		6,90	7,04	1,42
Median		5,00	7,00	1,00
Standardabweichung		7,40	3,03	0,67
Minimum		0	3	1
Maximum		36	15	4

Die Betrachtung von befallenen Lymphknoten, dem Possinger-Score und der Anzahl der Metastasenlokalisationen zeigt einen statistischen Mittelwert von 6,9 befallenen Lymphknoten (Median: 5; Minimum: 0; Maximum: 36), einen durchschnittlichen Possinger-Score von 7,04 (Median: 7; Minimum: 3; Maximum: 15) sowie eine mittlere Anzahl von 1,42 Metastasenlokalisationen (Median: 1; Minimum: 1; Maximum: 4).

Zytostatische Vorbehandlung

Tabelle 65: Zytostatische Vorbehandlung

	Prozent
unbekannt	1,7
keine adjuvante CT	48,3
adjuvante CT ohne Anthrazyklin	26,7
adjuvante CT mit Anthrazyklin	23,3
Gesamt	100,0

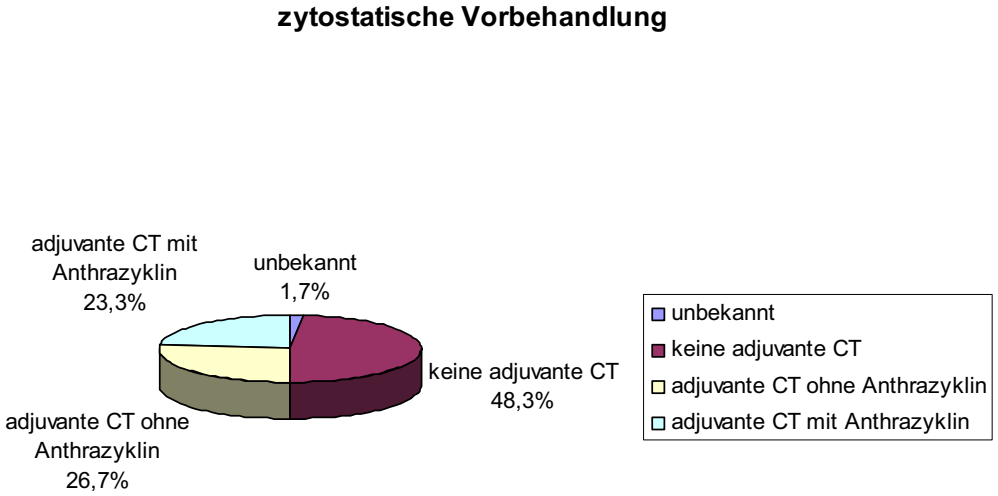


Abbildung 69: Tortendiagramm zur zytostatischen Vorbehandlung

Eine zytostatische Vorbehandlung erfolgte bei 27 % der Patientinnen ohne Anthrazyklin und bei 23 % der Patientinnen mit Anthrazyklin. 2 % der Patientinnen wurden adjuvant zytostatisch behandelt, aber das Zytostatikum ist unbekannt; 48 % der Patientinnen erhielten keine zytostatische Vorbehandlung.

Anzahl der Chemotherapien pro Patientin

Tabelle 66: Anzahl der Chemotherapien pro Patientin

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Häufigkeit	120	120	120	98	64	31	20	14	10	5	3	1	1
Prozent	100	100	100	81,7	53,3	25,8	16,7	11,7	8,3	4,2	2,5	0,8	0,8

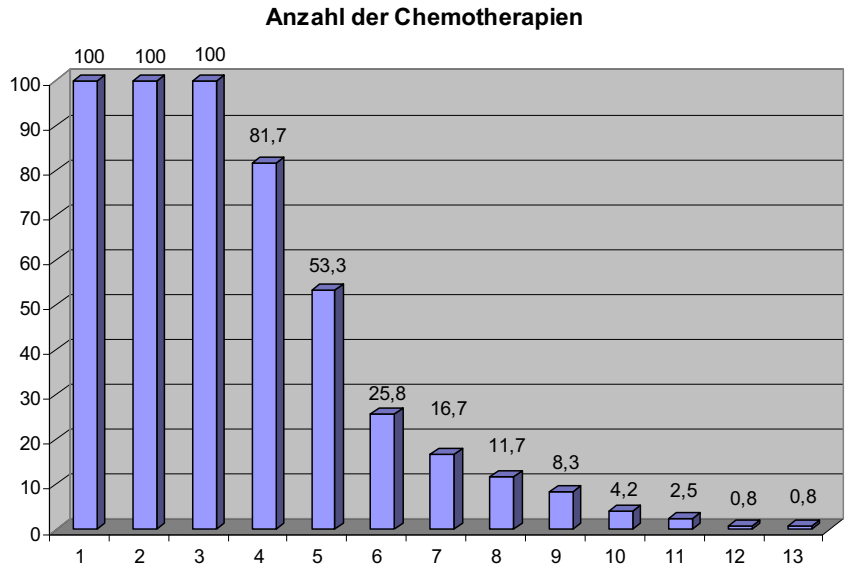


Abbildung 70: Säulendiagramm zur Anzahl der Chemotherapien

Alle im Datensatz erfassten Patientinnen erhielten mindestens drei Chemotherapien, mehr als die Hälfte der Patientinnen fünf Chemotherapien und mehr als ein Viertel der Patientinnen sogar sechs Chemotherapien. Als Ausnahme ist die Patientin zu betrachten, die insgesamt 13 Chemotherapien erhalten hat.

Therapieverteilung bezogen auf verschiedene Wirkstoffe

Tabelle 67: Therapieverteilung bezogen auf verschiedene Wirkstoffe

	CT 1	CT 2	CT 3	CT 4	CT 5	CT 6	CT 7	CT 8	CT 9	CT 10	CT 11	CT 12	CT 13
A	55	32	24	14	15	6	6	4	3	1	0	0	0
T	12	34	38	16	9	6	2	2	0	1	0	0	0
A + T	19	4	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
sonst.	34	50	57	67	40	18	12	8	7	3	3	1	1

(A = Anthrazyklin, T = Taxan, sonst. = sonstige Wirkstoffe)

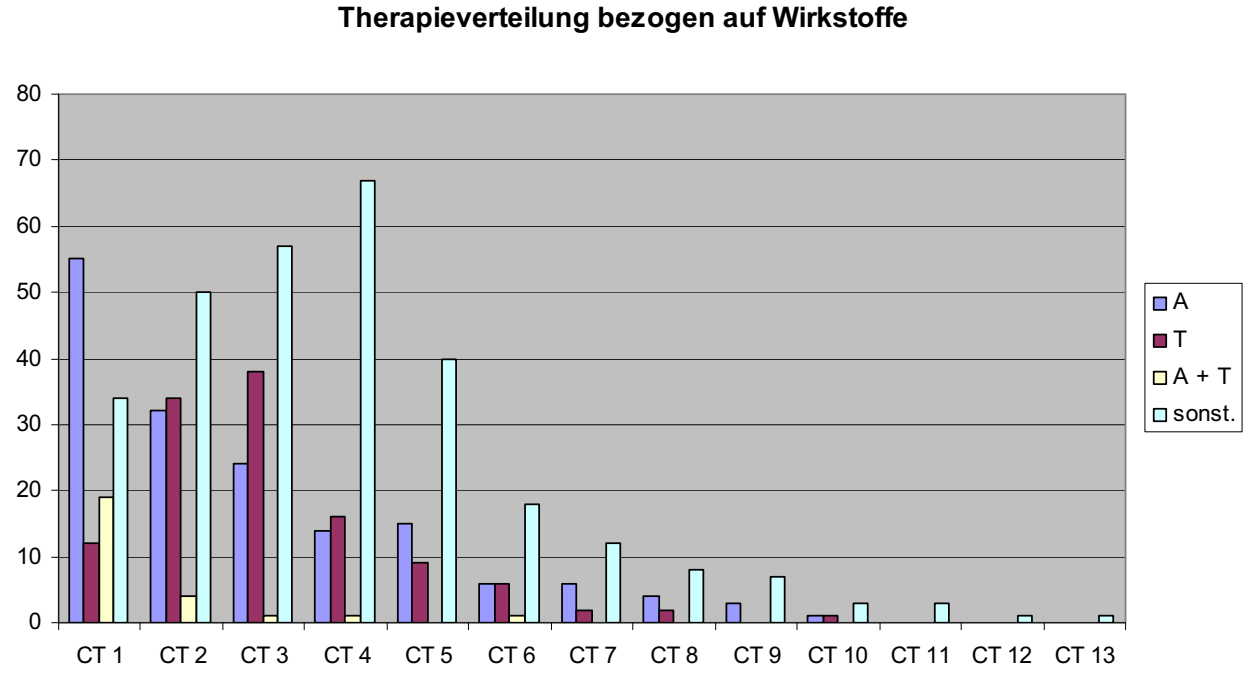


Abbildung 71: Säulendiagramm zur Therapieverteilung bezogen auf verschiedene Wirkstoffe

Die Therapieverteilung bezogen auf die Wirkstoffe zeigt eine deutliche Häufung von Anthrazyklinen und Taxanen sowie deren Kombination in den ersten Therapielinien. Mit zunehmender Therapieanzahl (ab der vierten Chemotherapie) treten diese beiden Medikamente aber deutlich in den Hintergrund. Die Behandlung erfolgt dann vorwiegend mit alternativen Präparaten.

Anzahl Anthrazyklin-haltiger Therapien

Tabelle 68: Anzahl Anthrazyklin-haltiger Therapien

	Häufigkeit	Prozent
0	4	3,3
1	41	34,2
2	55	45,8
3	18	15,0
4	2	1,7
gesamt	120	100,0

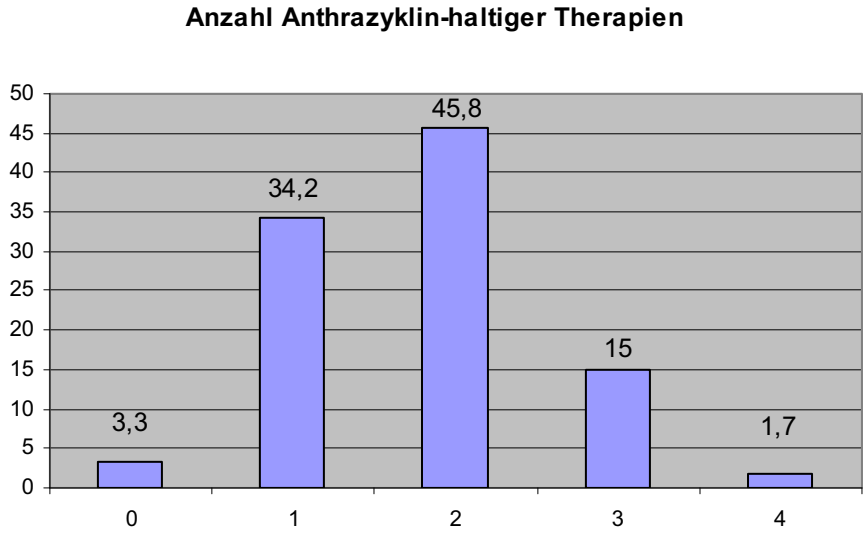


Abbildung 72: Säulendiagramm zur Anzahl Anthrazyklin-haltiger Therapien

Da in der S3-Leitlinie bisher nur eine Anthrazyklin-Therapie empfohlen wird und danach ein Wechsel auf Taxane indiziert ist, sich aber aufgrund der vorausgegangenen Analysen zeigte, dass die Patientinnen mehr als zwei Chemotherapien im palliativen Fall erhalten, wurde zusätzlich die Anzahl der Anthrazyklin-haltigen Therapien pro Patientin untersucht. 45,8 % der Patientinnen erhielten zwei Chemotherapien mit Anthrazyklin, 34,2 % eine Therapie, 15 % 3 Therapien und 1,7 % 4 Therapien mit Anthrazyklin. Nur 3,3 % der Patientinnen wurden nicht mit Anthrazyklinen behandelt.

3.5.2 Analyse der Leitlinienkonformität

Die Prüfung der Leitlinienkonformität erfolgte anhand der Daten für die systemische Therapie und wurde jeweils einzeln für die Hormon-, die Chemo- und die Immuntherapie durchgeführt. Berücksichtigt wurden für alle Therapien die textuellen Empfehlungen sowie die Visualisierung des Algorithmus zur systemischen Therapie.

Für die Einschätzung zwischen günstiger und ungünstiger Therapiesituation wurde der Possinger-Score verwendet und die Patientinnen wurden in folgende zwei Kategorien aufgeteilt:

1. **Possinger-Score < 7**: Patientinnen mit günstiger Prognose und geringen Beschwerden, die zunächst mit einer Hormontherapie und nur im Falle einer Progression und / oder zunehmenden Beschwerden mit einer Chemotherapie behandelt werden,
2. **Possinger-Score ≥ 7**: Patientinnen mit ungünstiger Prognose und starken Beschwerden, die direkt eine Chemotherapie erhalten sollen.

3.5.2.1 Auswertung der Leitlinienkonformität bezogen auf die Hormontherapie

Die Überprüfung der Leitlinienkonformität bezüglich einer Hormontherapie erfolgte unter Berücksichtigung der Statements 64 und 65 für alle Patientinnen. Die eingesetzten Hormonpräparate in den einzelnen Hormontherapielinien (vgl. Statements 67 und 68 für postmenopausale bzw. Statements 69 und 70 für prämenopausale Patientinnen) konnten nicht überprüft werden, da der Datensatz nur Angaben zur Durchführung einer Hormontherapie, nicht aber zu den eingesetzten Präparaten enthält.

Bei einem Possinger-Score (PS) < 7 sollten Patientinnen mit positivem (HR +) oder unbekannten Hormonrezeptorstatus (HR ?) eine Hormontherapie als Erstlinientherapie erhalten. Patientinnen mit einem PS ≥ 7 oder mit einem negativen Hormonrezeptorstatus (HR -) sollten keine Hormontherapie als Erstlinientherapie erhalten. Als leitlinienkonform wurden daher folgende beiden Fälle betrachtet:

- Durchführung einer Hormontherapie bei: (HR+ OR HR?) && PS <7
- Verzicht auf eine Hormontherapie bei: ((HR+ OR HR?) && PS >= 7) OR HR-

Gemäß dieser Vorgaben kann bei 93 der 120 Patientinnen (= 77,5 %) die Durchführung der Hormontherapie in der Erstlinientherapie als leitlinienkonform eingeschätzt werden.

3.5.2.2 Auswertung der Leitlinienkonformität bezogen auf die Erstlinien-Chemotherapie

Bezüglich der Erstlinien-Chemotherapie beim metastasierten Mamma-Karzinom unterscheidet die Leitlinie folgende Fälle (vgl. Statements 75 und 76 sowie Algorithmen zur systemischen Therapie):

1. langsame Progression / wenig Beschwerden, keine Vorbehandlung mit Anthrazyklin → Empfehlung einer Monotherapie mit Anthrazyklin,
2. schnelle Progression / starke Beschwerden, keine Vorbehandlung mit Anthrazyklin → Empfehlung einer Polychemotherapie mit Anthrazyklin + Taxan oder einer Monotherapie mit Cyclophosphamid,
3. unabhängig von Progression und Beschwerden bei Anthrazyklinvorbehandlung → Empfehlung einer Monotherapie mit Taxan, bei HER-2/neu-positivem Rezeptorstatus in Kombination mit Trastuzumab.

Für weitere Therapiesequenzen sieht die Leitlinie keine festen Vorgaben vor und empfiehlt lediglich die folgenden Wirkstoffe: Vinorelbin, Capecitabin, Gemcitabin, liposomales Doxorubicin oder eine experimentelle Therapie.
Die Bewertung der Leitlinienkonformität kann daher nur die Betrachtung der Erstlinienchemotherapie umfassen:

- Durchführung einer Anthrazyklin-haltigen Erstlinien-Chemotherapie bei: (PS < 7 AND HR-) und einer Vorbehandlung ohne Anthrazyklin,
- Durchführung einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen oder einer Cyclophosphamid-haltigen Erstlinien-Chemotherapie bei: (PS ≥ 7 AND HR-) und einer Vorbehandlung ohne Anthrazyklin,
- Durchführung einer Taxan-haltigen Erstlinien-Chemotherapie bei: (HR-) und einer Vorbehandlung mit Anthrazyklin,
- Verzicht auf eine Chemotherapie bei: HR+ && PS < 7.

Mit Berücksichtigung dieser vier Vorgaben sind 45 Patientinnen leitlinienkonform in der Erstlinien-Chemotherapie behandelt worden (= 37,5 %).

3.5.2.3 Auswertung der Leitlinienkonformität bezogen auf die Immuntherapie

Eine Bewertung der Leitlinienkonformität bezüglich der Immuntherapie kann nur eingeschränkt erfolgen, da Herceptin als Medikament erst seit 1999 in Deutschland zugelassen ist. Aus den Daten ist nicht ersichtlich, zu welchem Zeitpunkt der für die Indikation von Herceptin notwendige HER-2/neu-Rezeptorstatus bestimmt wurde.
Die Prüfung der Leitlinienkonformität erfolgte folgendermaßen:

- Durchführung einer Herceptintherapie bei positivem HER-2/neu-Rezeptor
- Verzicht auf eine Herceptintherapie bei negativem oder unbekanntem HER-2/neu-Rezeptor

107 der 120 Patientinnen (= 89,2 %) sind leitlinienkonform mit einer Immuntherapie behandelt worden.
In Verbindung mit der Auswertung der Immuntherapie mit Herceptin wurde zusätzlich betrachtet, ob diese in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie gegeben wurde: 17 Patientinnen (= 14,2 %) erhielten eine Monotherapie mit Herceptin.

3.5.2.4 Bewertung der Leitlinienkonformität unter Berücksichtigung der verschiedenen Ansätze zur systemischen Therapie

Für die Bewertung einer Behandlung als leitlinienkonform musste die Patientin sowohl bei der Hormon- als auch bei der Erstlinien-Chemotherapie und bei der Immuntherapie eine leitlinienkonforme Behandlung aufweisen. Wurde eines dieser drei Kriterien verletzt, so wurde die Behandlung als nicht leitlinienkonform eingeschätzt.

Im Gesamtergebnis wurden nur 32 der 120 Patientinnen leitlinienkonform behandelt (= 26,7 %), wobei sich die meisten Abweichungen von einer leitlinienkonformen Therapie aus dem Nicht-Einhalten der Leitlinienempfehlungen zur Chemotherapie ergeben.

3.5.3 Exemplarische Therapielinien ausgewählter Patientinnen

Beispielhaft sollen an dieser Stelle die Therapieverläufe zweier ausgewählter, leitlinienkonform behandelter Patientinnen graphisch dargestellt werden

Patientin 1

Bei Patientin 1 wurde im Alter von 45 Jahren erstmalig die Diagnose Brustkrebs im Stadium IIIA und mit einem Grading G3 gestellt. Sowohl der Hormon- als auch der HER-2/neu-Rezeptorstatus sind positiv. Von den bei der Operation des Primärtumors entnommenen Lymphknoten waren 15 mit Tumorzellen befallen. Im Anschluss an die Operation wurde die Patientin systemisch sowohl mit einer Hormontherapie als auch mit einer Anthrazyklin-haltigen Chemotherapie behandelt.

Nach einem Rezidiv-freien Intervall von 23 Monaten wird bei der Patientin im Alter von 46 Jahren eine Weichteilmetastase diagnostiziert.

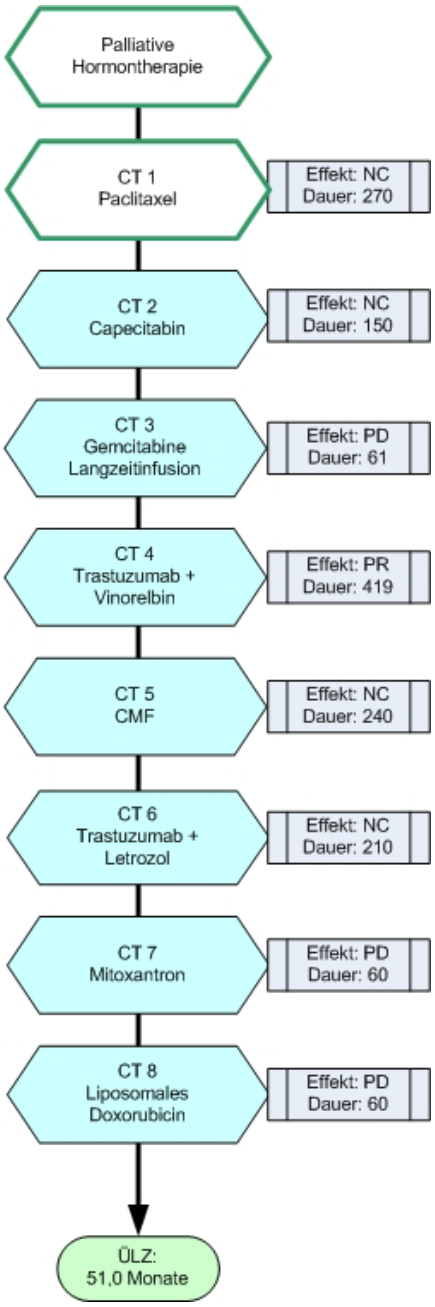
Aufgrund des relativ kurzen Rezidiv-freien Intervalls (< 24 Monate), der Weichteilmetastasierung und dem positiven Hormonrezeptorstatus beträgt der Possinger-Score 5 Punkte, die Patientin lässt sich also der günstigen Prognosegruppe zuordnen.

Als palliative Therapie erhält sie zunächst eine Hormontherapie aufgrund der guten Prognose und daran anschließend eine Taxan-haltige Chemotherapie (NC; 270 d). An diese Therapie schließen sich weitere sieben Chemotherapien an:

- CT 2: Capecitabin (NC; 150 d)
- CT 3: Gemcitabine Langzeitinfusion (PD; 61 d)
- CT 4: Trastuzumab + Vinorelbin (PR; 419 d)
- CT 5: CMF (NC; 240 d)
- CT 6: Trastuzumab + Letrozol (NC; 210 d)
- CT 7: Mitoxantron (PD; 60 d)
- CT 8: Liposomales Doxorubicin (PD; 60 d)

Nach 51,0 Monaten nach Diagnostizierung der Lebermetastase verstirbt die Patientin.

In der nachfolgenden Abbildung findet sich der Ablauf der palliativen Therapie in Form eines Ablaufdiagramms.



(CT = Chemotherapie, NC = no change, PD = progression of disease, PR = partielle Remission, ÜLZ = Überlebenszeit)

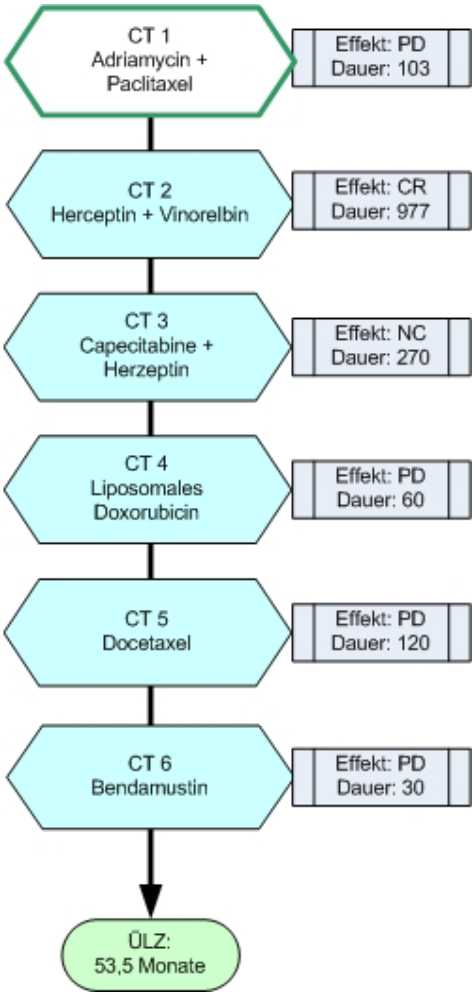
Abbildung 73: Palliative Therapieführung bei Patientin 1

Patientin 2

Bei Patientin 2 wurde ein primär metastasiertes Mammakarzinom (Stadium IV) im Alter von 41 Jahren diagnostiziert. Der Hormonrezeptorstatus ist negativ, der HER-2/neu-Rezeptorstatus dagegen positiv. Die Untersuchung des Operationspräparates ergab einen schlecht differenzierten Tumor (G2) und 26 der untersuchten Lymphknoten waren von Tumorzellen befallen. Adjuvant wurde die Patientin weder mit einer Hormon- noch mit einer Chemotherapie behandelt.

Der Possinger-Score zeigt aufgrund der viszeralen Metastasierung in der Leber mit einem Punktwert von 12 Punkten eine ungünstige Therapiesituation an.
Die Erstlinientherapie ist leitlinienkonform: eine Polychemotherapie mit einer Kombination von Anthrazyklin und Taxan (PD; 103 d). An diese schließen sich weitere fünf Chemotherapien an:

CT 2: Herceptin + Vinorelbin (CR; 977 d)
CT 3: Capecitabine + Herceptin (NC; 270 d)
CT 4: Liposomales Doxorubicin (PD; 60 d)
CT 5: Docetaxel (PD; 120 d)
CT 6: Bendamustin (PD; 30 d)



(CT = Chemotherapie, NC = no change, PD = progression of disease, CR = komplette Remission, ÜLZ = Überlebenszeit)

Abbildung 74: Palliative Therapieführung bei Patientin 2

Die leitlinienkonforme Erstlinientherapie führte zu einer Verschlechterung der Erkrankung. In der Zweitlinientherapie konnte aber mit der Kombination von Herceptin und Vinorelbin eine Komplettremission für die Dauer von fast drei Jahren erreicht werden. Auch die sich daran anschließende Therapie mit Capecitabin und Herceptin führte in eine No change-Situation für

mehr als ein halbes Jahr. Trotz Fortführung der Behandlung kommt es in den letzten Therapielinien zu einer Verschlimmerung der Erkrankung.
Nach einem Zeitraum von 53,5 Monaten nach Diagnose der Metastasierung verstirbt die Patientin.

3.5.4 Analyse der Auswirkungen leitlinienkonformer Behandlung und Schlussfolgerungen

Alle Patienten aus dem Kollektiv wurden mit Standardtherapien – Hormon- oder Chemotherapien – behandelt und erhielten im palliativen Behandlungsfall mindestens drei Chemotherapien. Die Einschätzung der Behandlungssituation erfolgte mit Hilfe des Possinger-Scores, der die drei klinischen Parameter – Hauptmetastasenlokalisation, Rezeptorstatus und krankheitsfreies Intervall – berücksichtigt. 58,3 % der Patientinnen befinden sich bei der Anwendung dieses Scores in einer günstigen Behandlungssituation (Possinger-Score < 7). Eine Hormontherapie erhielten 67,9 % der Patientinnen mit negativem, 79,2 % der Patientinnen mit positivem und 80 % der Patientinnen mit unbekanntem Hormonrezeptor-Status. 52,1 % der Patientinnen erhielten sowohl adjuvant als auch palliativ eine Hormontherapie.
Lediglich 3,3 % der Patientinnen erhielten keine Anthrazykline bzw. 11,7 % der Patientinnen keine Taxane als zytostatische Therapie.
Die mittlere Gesamtüberlebenszeit betrug 48 Monate (Median: 43 Monate) für Patientinnen mit einem niedrigen Risiko und 34 Monate (Median: 34 Monate) für Patientinnen mit einem hohen Risiko (vgl. S3-Leitlinie: 20 - 24 Monate).
Die objektive Response-Rate bezogen auf alle Therapien betrug durchschnittlich 30,8 %.
Die nachfolgende Tabelle stellt die Behandlungserfolge in Abhängigkeit von der Hauptmetastasenlokalisation dar:

Tabelle 69: Therapieansprechen bezogen auf die Hauptmetastasenlokalisation

	Hauptmetastasenlokalisation		
	Knochen	**Weichteil**	**viszeral**
CR	0,0 %	15,4 %	2,7 %
PR	19,0 %	19,2 %	30,1 %
NC	28,6 %	50,0 %	31,5 %

(CR = complete remission, PR = partial remission, NC = no change)

26,7 % der Patientinnen wurden leitlinienkonform behandelt. In Bezug auf das Gesamtergebnis der Erstlinien-Chemotherapie gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen leitlinienkonform und nicht leitlinienkonform behandelten Patientinnen: Die objektive Responserate betrug bei den leitlinienkonform behandelten Patientinnen (S3+) 31,2 %, bei den nicht leitlinienkonform behandelten (S3-) 30,7 %. Die Zeit bis zur Progression umfasste einen Zeitraum von 402 (S3+) bzw. 357 Tagen (S3-); das mittlere Gesamtüberleben 53 (S3+) bzw. 47 Monate (S3-).

Einen Trend zu einer längeren Responsedauer lässt sich für die leitlinienkonform behandelten Patientinnen aufzeigen; dieser ist jedoch statistisch nicht signifikant (S3+: 533 Tage, S3-: 432 Tage; p= 0,35).
Die Kaplan-Meier-Kurven zeigen jedoch einen signifikanten Unterschied in der Zeit bis zur Progression für Patientinnen mit einem hohen Risiko (Possinger-Score ≥ 7): die mittlere Zeit bis zur Progression beträgt für leitlinienkonform behandelte Patientinnen 458 Tage (Median: 300 Tage) und für nicht leitlinienkonform behandelte Patientinnen 262 Tage (Median: 180 Tage); p= 0,02).
Dasselbe trifft auch auf das Gesamtüberleben zu: Die mittlere Überlebenszeit beträgt für leitlinienkonform behandelte Patientinnen 54 Monate (Median: 48 Monate) und für nicht leitlinienkonform behandelte Patientinnen 30 Monate (Median: 20 Monate); p= 0,04).

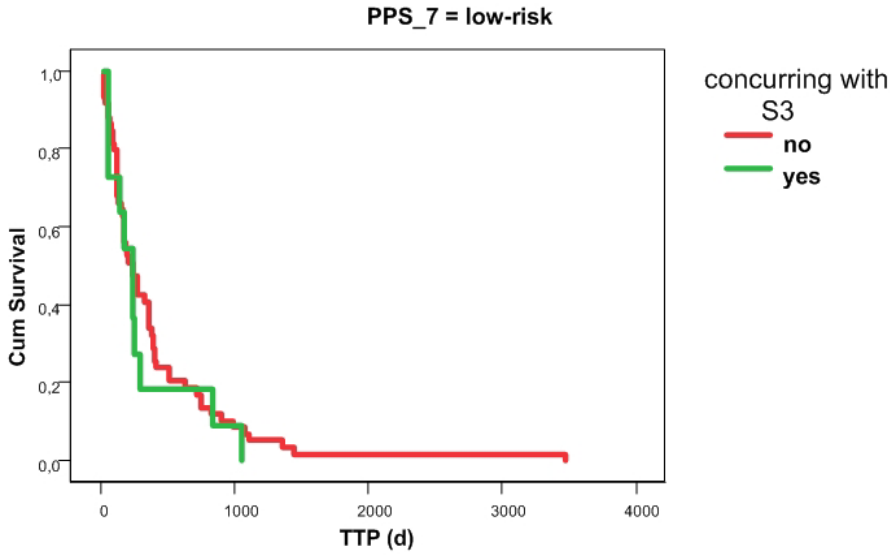


Abbildung 75: Überlebenskurve für Patientinnen mit einer günstigen Prognose (Possinger-Score < 7)

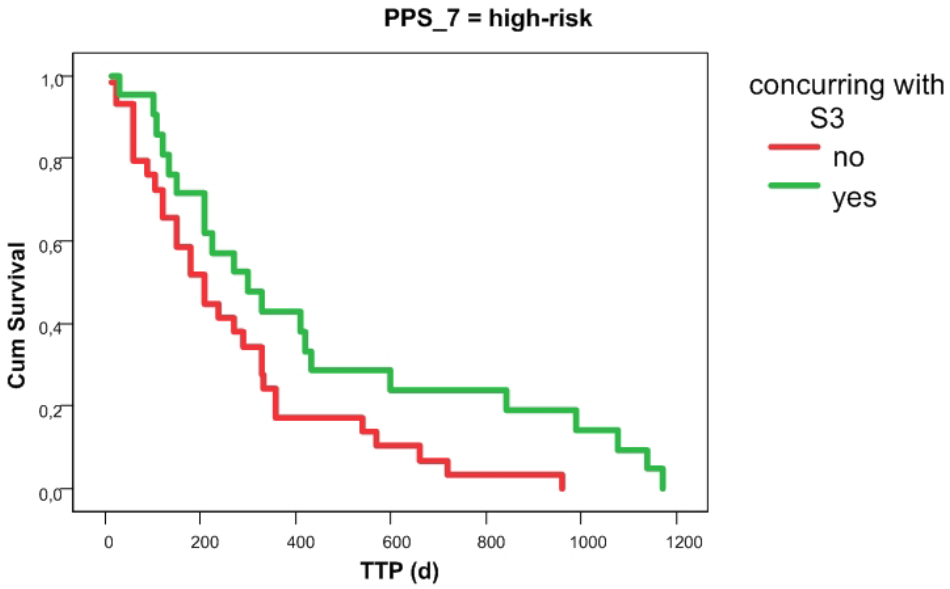


Abbildung 76: Überlebenskurve für Patientinnen mit einer ungünstigen Prognose (Possinger-Score ≥ 7)

Für Patientinnen mit einem geringen Risiko lässt sich bezogen auf die Zeit bis zur Progression bzw. auf das Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied zwischen den leitlinienkonform und den nicht leitlinienkonform behandelten Patientinnen nachweisen ($p = 0,5$).
Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass Hochrisiko-Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs am meisten von einer Evidenz-basierten, leitlinienkonformen Behandlung profitieren. Im Gegensatz dazu konnte die leitlinienkonforme Behandlung von Niedrigrisiko-Patientinnen keinen signifikant besseren Outcome für die Endpunkte objektive Responserate, Zeit bis zur Progression und Gesamtüberleben nachweisen.

3.5.5 Notwendigkeit einer computergestützten Leitlinienimplementierung der S3-Leitlinie aus praktischer Sicht

Durch die umfassenden Untersuchungen der Daten von 120 Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom bezüglich der leitlinienkonformen Behandlung einerseits und der Verbesserung des Outcomes vor allem für Hochrisikopatientinnen andererseits, konnte nachgewiesen werden, dass die Anwendung der Leitlinie für die palliative Behandlung zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität führen kann.
Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch in der adjuvanten Behandlung: Die in BRENDA erfassten Daten von mehr als 3000 Patientinnen mit primärem Brustkrebs wurde analog zu den Daten der metastasierten Patientinnen auf der Basis der Leitlinienempfehlungen für die adjuvante Behandlung geprüft. Auch hier führt die leitlinienkonforme Behandlung zu einer Verbesserung des Outcomes. Hébert-Croteau et al publizierten 2004 ihre Studienergebnisse zur leitlinienkonformen Behandlung bei der systemischen Therapie von Patientinnen mit Brustkrebs ohne Lymphknotenbefall: Die Konformität ging auch in dieser Studie mit einem verbesserten Gesamtüberleben einher [HEBE04].
Da im metastasierten Fall nur etwa 30 % der Patientinnen und adjuvant etwa 40 - 50 % der Patientinnen leitlinienkonform behandelt werden und ein Großteil der Verletzungen in der grundsätzlichen Therapiestrategie – Auswahl zwischen Hormon- bzw. Chemotherapie und Wahl des Präparates in der Erstlinientherapie – begründet liegt, ist die computergestützte Unterstützung der Leitlinienimplementierung aus zweifacher Sicht wünschenswert:

- aus der Sicht des Gesundheitsversorgungssystems zur Entwicklung des vollen Wirkungspotentials einer Leitlinie (vgl. Teil 1),
- aus der Sicht der Ärzte einerseits als Beitrag zur Verbesserung der Behandlungs- und somit auch der Versorgungsqualität und andererseits in der funktionalen Rolle eines Erinnerers bzw. Wachhundes, die bei der Therapieplanung mit der Bereitstellung der notwendigen Informationen sowie der Evidenzlevel und der Handlungsempfehlungen unterstützen.

3.6 Der Algorithmus des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“

In diesem Abschnitt der Arbeit soll der Algorithmus des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ anhand der in den vorausgegangenen Abschnitten gemachten Aussagen zum Nutzen und zur effektiven Implementierung von Leitlinien durch die Computertechnik sowie zur Vorgehensweise ausführlich vorgestellt werden. Diese orientiert sich an dem in Abschnitt 3.2.4 erläuterten Procedere:

- Identifikation des Problems,
- Wahl der geeigneten Repräsentationsform,
- Strukturierung und Formalisierung des Wissens [GOTT90].

Die Identifikation des Problems für den medizinischen Bereich mit der in Teil 2 beschriebenen Auseinandersetzung mit den Inhalten der S3- und weiterer Leitlinien und im informationstechnischen Bereich mit der Frage, wie und in welcher Form eine Unterstützung der Leitlinienimplementierung durch die Informationstechnik möglich ist, erfolgte bereits. So kann sich der erste Schritt auf die Beschreibung der für die Entwicklung der Wissensbasis verwendeten Wissensquellen beschränken.

Danach erfolgt die Wahl der geeigneten Repräsentationsform und abschließend die Strukturierung und Formalisierung des Wissens, die in der Erstellung der für das WBS verwendeten Algorithmen mündet.

3.6.1 Wissensquellen für die Entwicklung der Wissensbasis des WBS

Für die Erstellung des Algorithmus, den die Wissensbasis des WBS zur Auswertung verwendet, bildete zunächst die im Juni 2004 von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) veröffentlichte interdisziplinäre S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau die Grundlage. Diese nationale Leitlinie ist gültig bis Dezember 2007. Ergänzend zu dieser Leitlinie wurden die Aktuellen Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie (AGO) aus dem Jahr 2007 aufgenommen. Die AGO war bereits bei der Erstellung der nationalen S3-Leitlinie maßgeblich beteiligt und aktualisiert ihre Empfehlungen einmal jährlich, so dass sie die jeweiligen Entwicklungen sowie Veränderungen der Evidenzniveaus zeitnah abbilden können. Mit der Veröffentlichung der kurzgefassten Leitlinien anlässlich des Deutschen Krebskongresses 2006 wurden die Empfehlungen der AGO offiziell auch durch die DKG publiziert. Die kurzgefasste Leitlinie „E 2 Rezidivierte und metastasierte Mammakarzinome“, die federführend von PD Dr. Gunter von Minckwitz und Prof. Dr. Rolf Kreienberg verfasst wurde, entspricht inhaltlich der AGO und verweist an mehreren Stellen auf deren ausführliche Empfehlungen.

In ihrer Aufteilung und Vorgehensweise weisen die nationale S3-Leitlinie der DKG und die Empfehlungen der AGO jedoch grundsätzliche Unterschiede auf: Während die S3-Leitlinie sich am Behandlungsprozess orientiert, beinahe für jeden einzelnen Behandlungsschritt ein Evidenzniveau unter Angabe der verwendeten Quellen nennt und eher allgemeine Therapie-

empfehlungen in Form von möglichen Medikamentengruppen angibt, empfiehlt die AGO konkrete Medikamente oder Kombinationstherapien für einzelne Therapieschritte und führt hierfür neben dem Evidenzniveau und dem Empfehlungsgrad zusätzlich noch eine eigene Empfehlung an. Diese sind daher eher therapielinien- bzw. wirkstoffbezogen.
Für die Entwicklung der Wissensbasis war es also zunächst erforderlich, die Statements, Evidenzniveaus und algorithmischen Vorgaben der S3-Leitlinie mit den Empfehlungen der AGO abzugleichen und die unterschiedlichen Konzepte in ein umfassendes Gesamtkonzept zu integrieren. Dabei wurden primär die Vorgaben der S3-Leitlinie als gültige Aussagen verwendet und mit den Empfehlungen und Evidenzniveaus der AGO an den entsprechenden Stellen ergänzt.

3.6.2 Wahl der geeigneten Repräsentationsform

In der Literatur finden sich außer den Beschreibungen einzelner Repräsentationssprachen (vgl. 3.2.2) nur wenige allgemeingültige Vorgehensweisen zur Umsetzung von textbasierten Leitlinien in Computersystemen. Das von Lobach und Kerner vorgeschlagene Procedere umfasst die folgenden fünf Schritte [LOBA00]:

1. Definition der allgemeinen Kriterien für die Anwendbarkeit (d.h. für welches Patientenkollektiv der Algorithmus angewendet werden kann),
2. Definition der Eintrittspunkte in den Algorithmus,
3. Definition der Entscheidungspunkte,
4. Definition der Aktionen,
5. Erstellung eines linearen Algorithmus, der Entscheidungspunkte und Aktionen miteinander verbindet,
6. Ergänzung mit unterstützenden Ressourcen.

Dieses systematische Vorgehen wurde bei der computergestützten Umsetzung von mehr als 24 Leitlinien erfolgreich getestet.
Auch die umzusetzende S3-Leitlinie gehört zu den textbasierten Leitlinien, wobei einzelne Teile, wie z.B. die Entscheidung zwischen einer Hormontherapie und einer Chemotherapie oder die Vorgehensweise bei der Chemotherapie, zumindest ansatzweise graphisch aufbereitet wurden (vgl. Kapitel 2.3.3 und 2.3.4). Diese Darstellungen können zwar noch nicht als Algorithmen für ein computergestütztes System fungieren, weisen aber bereits darauf hin, dass eine lineare Aufbereitung der Leitlinieninhalte möglich ist.
Des Weiteren verzichtet die Leitlinie gänzlich auf die Berücksichtigung von Unsicherheit – außer bei der Angabe der Evidenzniveaus – und enthält keinerlei alternative Therapievorschläge, so dass keine netzartigen Strukturen wie z.B. Bayes'sche Netze, keine Mehrfachauswahl bzw. alternative Therapien und keine Unsicherheiten in Form von Uncertainty Factors o.Ä. berücksichtigt werden müssen.
Von entscheidender Bedeutung bei der Wahl der geeigneten Repräsentationsform ist allerdings, dass sich der Gesamtalgorithmus, der die systemische Therapie und die Therapie der

Hauptmetastasenlokalisation berücksichtigt, in mehrere Teilalgorithmen zerlegen lässt, die alle vollständig über lineare Strukturen abgebildet werden können:
Für die Auswahl der systemischen Therapie erscheinen Entscheidungsbäume aufgrund der vorgegebenen zu beachtenden Parameter als geeignete Repräsentationsform: In jedem Knoten wird ein für die jeweilige Behandlungsform relevanter Parameter berücksichtigt, bis mit dem Blatt am Ende des Entscheidungsbaumes die jeweils konkrete Empfehlung für die individuelle Patientin im Bereich der systemischen Therapie ermittelt wird (vgl. 3.6.3.2).
Analog dazu greift auch die Erstellung der Therapieempfehlung für die metastasenlokalisationsbezogene Therapie auf lineare Strukturen in Form von Graphen zurück, die aber anders als bei der systemischen Therapie nicht von mehreren Ausgangsparametern, sondern lediglich von der Hauptmetastasenlokalisation abhängig sind und deren jeweilige Besonderheiten berücksichtigen (vgl. 3.6.3.3).
In Anbetracht dieser Erkenntnisse wurde als geeignete Repräsentationsform für das wissensbasierte System eine Baumstruktur verwendet, die aus mehreren Teilbäumen besteht, und die genannten Bereiche jeweils beschreibt. Durch diese Repräsentationsform ergeben sich folgende Vorteile, die für den Anwender des WBS von großem Nutzen sind:

- **Wiedererkennung**: Die in der S3-Leitlinie verwendeten Algorithmen, die sich auf einzelne Teilbereiche der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms beziehen, finden sich in den im WBS verwendeten Algorithmen wieder.
- **Nachvollziehbarkeit**: Lineare Darstellungen weisen den besonderen Vorteil auf, dass das Arbeiten des Algorithmus anhand der graphischen Darstellung leicht nachzuvollziehen ist. Außerdem ergibt sich zusätzlich der Vorteil des Einprägens und Lernens dieser Strukturen, so dass sie dem behandelnden Arzt mit der Zeit auch ohne die Anwendung des Systems als Hilfe für die leitlinienkonforme Therapiewahl zur Verfügung stehen.

In Kapitel 3.3 wurde bereits erläutert, dass XMORAL als offenes Sprachkonzept für die medizinische Wissensverarbeitung dazu geeignet ist, lineare Strukturen in Form von Bäumen und Graphen abzubilden und auch verschiedene Konzepte der Wissensrepräsentation in einem System zu integrieren. Außerdem sind das modulare Konzept von XMORAL sowie die Implementierung in XML für die geplante Architektur des WBS besonders zweckdienlich, weswegen die Implementierung des wissensbasierten Systems mit XMORAL erfolgen soll.

3.6.3 Der Algorithmus

Bereits in Kapitel 2.3 wurden die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Therapie des metastasierten Mammakarzinoms ausführlich dargestellt und erläutert, so dass an dieser Stelle direkt auf den für die Wissensbasis verwendeten Algorithmus des wissensbasierten Systems M@X-Guide eingegangen wird.
Insgesamt lässt sich der Algorithmus in drei Schritte unterteilen:

1. Eingabe der behandlungsrelevanten Parameter,
2. Erstellung der Empfehlung für eine systemische Therapie (Hormon- bzw. Chemotherapie),
3. Erstellung einer Empfehlung zur lokalen Therapie der Hauptmetastasenlokalisation.

Anhand dieser Schritte beschreiben nun die folgenden Unterabschnitte die Teile des im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Algorithmus der Wissensbasis.

3.6.3.1 Eingabe der behandlungsrelevanten Parameter

Startpunkt des Algorithmus ist die Eingabe der behandlungsrelevanten Parameter, die dann gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie und der AGO zur Erstellung einer patientenindividuellen Therapieempfehlung führen.

Ausgehend von den in der S3-Leitlinie in den Statements 62 und 63 genannten Faktoren zur Therapiewahl stellt die nachfolgende Tabelle diese Faktoren den im WBS verwendeten gegenüber:

Tabelle 70: Gegenüberstellung der in der Leitlinie geforderten und in M@X-Guide verwendeten therapierelevanten Faktoren

In S3-Leitlinie gefordert	In M@X-Guide berücksichtigt durch
Beschwerdebild (Allgemeinzustand)	Beschwerden
Alter	Alter
Günstige / ungünstige Situation	Possinger-Score (Summen-Score aus der Bewertung des krankheitsfreien Intervalls, des Hormonrezeptorstatus und der Metastasenlokalisation)
Aggressivität der Erkrankung	Progression
Lokalisation der Metastasen	• Anzahl der Metastasenlokalisationen • Hauptmetastasenlokalisation • Anzahl der Metastasen in der Hauptmetastasenlokalisation
Art der adjuvanten und palliativen Vorbehandlung	• Vorbehandlung mit Anthrazyklin • hormonelle Vorbehandlung
HER-2/neu-Status	HER-2/neu-Status
Hormonrezeptorstatus	Hormonrezeptorstatus
Menopausenstatus	Menopausenstatus
Erwartungen, Wertvorstellungen und Wünsche der Patientin	%

Während die Wünsche und Bedürfnisse der Patientin nicht vom WBS berücksichtigt werden, um keine Einschränkungen bezüglich der Therapieform vor der Prüfung der Leitlinienempfehlungen zuzulassen, sind das Beschwerdebild, der Allgemeinzustand, die Aggressivität der Erkrankung, die Metastasenlokalisation und das Alter bei der Wahl der systemischen Therapie grundsätzlich immer zu berücksichtigen. Für die Wahl der Hormontherapie sind der Rezeptor- und der Menopausenstatus sowie die hormonelle Vorbehandlung von Interesse. Die

Auswahl einer Chemotherapie wird neben der zytostatischen Vorbehandlung (mit Anthrazyklinen) zusätzlich vom HER-2/neu-Status für die Gabe von Herceptin bestimmt:

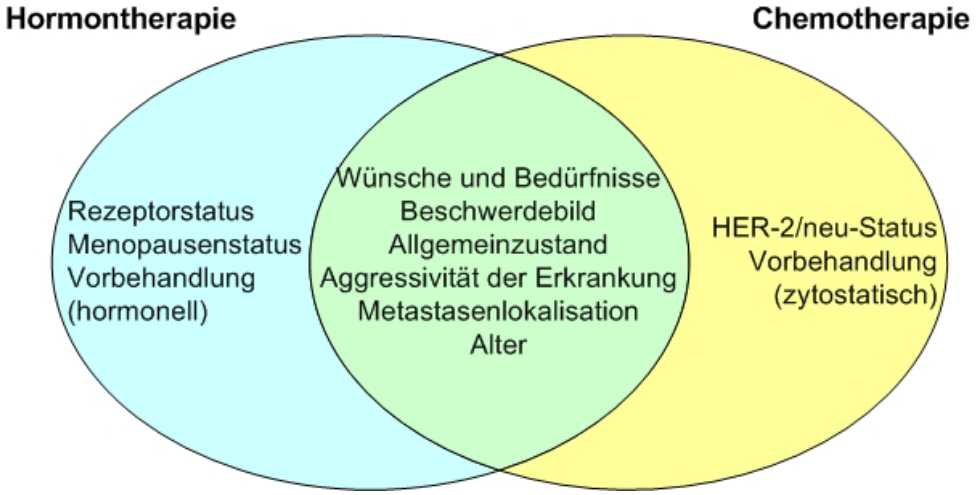


Abbildung 77: Therapiebestimmende Faktoren für die systemische Therapie

3.6.3.2 Erstellen einer Empfehlung für die systemische Therapie

Der Ausgangspunkt für das Erstellen einer Empfehlung für eine systemische Therapie ist die Untersuchung, ob die Patientin gemäß der Vorgaben der S3-Leitlinie eine Hormontherapie erhalten kann, da diese als Therapie der Wahl beim metastasierten Mammakarzinom angesehen wird. Hierfür werden folgende Parameter durch die Wissensbasis überprüft:

- Ist der Possinger-Score kleiner als 11, d.h. befindet sich die Patientin in einer günstigen oder intermediären Situation?
- Ist der Hormonrezeptorstatus positiv oder unbekannt, d.h. lässt der Hormonrezeptorstatus ein Ansprechen auf eine Hormontherapie vermuten?
- Ist das Gehirn frei von Metastasen, d.h. ist keine lebensbedrohliche Situation durch Hirnmetastasen zu erwarten bzw. besteht kein hoher Remissionsdruck?
- Leidet die Patientin nur unter geringen metastasenbezogenen Beschwerden?
- Ist die Progressionskinetik langsam, d.h. ist die Gabe einer kurzfristig hochwirksamen Chemotherapie nicht notwendig?

Können alle diese Fragen mit ‚ja’ beantwortet werden, so wird im weiteren Verlauf nach der geeigneten Hormontherapie für die Patientin gesucht; muss mindestens eine Frage mit ‚nein’ beantwortet werden, so entscheidet der Algorithmus für eine Chemotherapie, da eine Hormontherapie nicht mehr ausreichend erscheint. Der Ausgangspunkt der Prüfung für die Art der systemischen Therapie ist in der nachfolgenden Abbildung dargestellt:

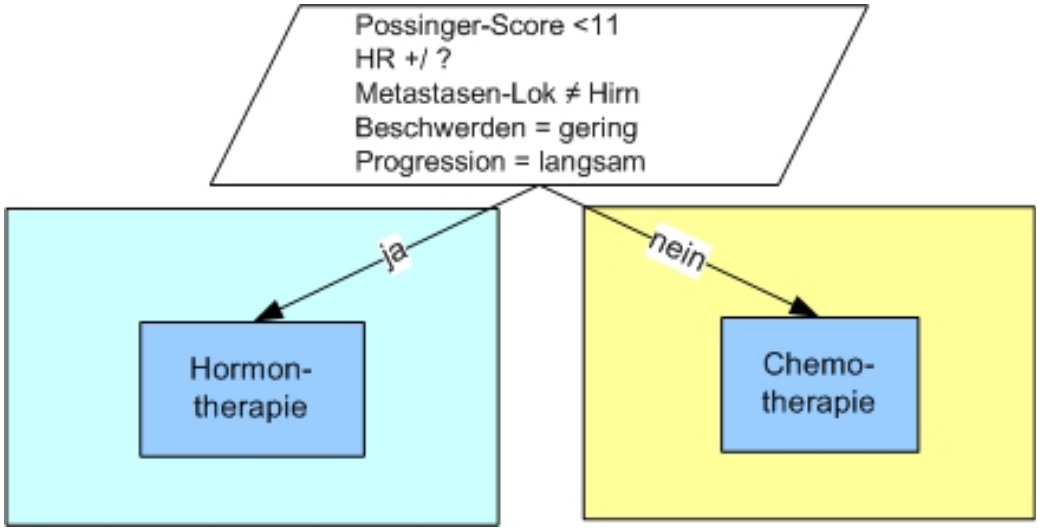


Abbildung 78: Entscheidung für die Art der systemischen Therapie

1. Hormontherapie

Ist die Entscheidung auf eine Hormontherapie gefallen, wird im nächsten Schritt der Menopausenstatus der Patientin überprüft, da bei postmenopausalen Patientinnen aufgrund der geringeren Östrogenproduktion lediglich die tumorwachstumsfördernden Eigenschaften des Östrogens blockiert werden, während bei prämenopausalen Patientinnen zusätzlich die Östrogenproduktion verhindert werden muss.

Während der Text der S3-Leitlinie nur zwischen einer Therapie für prä- und einer für postmenopausale Patientinnen unterscheidet, ergänzen die Empfehlungen der AGO diese beiden Therapieformen um weitere Linientherapien für postmenopausale Patientinnen in Abhängigkeit von der hormonellen Vorbehandlung. Der Algorithmus von M@X-Guide verwendet daher die Vorgaben der S3-Leitlinie für die Therapie der prämenopausalen Patientinnen und die der postmenopausalen ohne hormonelle Vorbehandlung. Für diejenigen, die adjuvant bereits hormonell behandelt wurden, wurden die Empfehlungen der AGO in die Wissensbasis eingearbeitet.

Die jeweiligen Linientherapien – abhängig vom Menopausenstatus und der medikamentösen Vorbehandlung und – soweit angegeben – die entsprechenden Evidenz- und Empfehlungsniveaus – sind in der folgenden Tabelle übersichtlich dargestellt:

Tabelle 71: Linientherapien der Hormontherapie abhängig vom Rezeptorstatus und von der hormonellen Vorbehandlung

Menopausen-Status	**Prä-menopausal**	**Post-menopausal**			
Vorbehandlung	(entfällt)	keine	Tam	n.s. AI	Switch-therapie
Erstlinien-therapie	GnRH und Anastrozol *LOE 1b, GR A*	AI *LOE 1a, GR A*	n.s. oder s. AI *LOE 1a, GR A, AGO ++*	Tam oder s. AI *LOE 2b, GR B, AGO +(+)*	Tam oder AI *LOE 4, GR D, AGO +*
Zweitlinien-therapie	GnRH und Exemestan bzw. Ful-vestrant *LOE 2c, GR B*	Tam oder ÖRA *LOE 3b, GR C*	s. oder n.s. AI *LOE 3b, GR C, AGO +*	Fulvestrant *LOE 1a, GR A, AGO ++*	Fulvestrant *LOE 4, GR D, AGO +*
Drittlinien-therapie	MPA oder MA *LOE 2c, GR B*	ÖRA oder Tam *LOE 3b, GR C*	Fulvestrant *LOE 3b, GR C, AGO +*	Exemestan oder Tam *LOE 5, GR D, AGO +*	Exemestan oder Tam *LOE 4, GR D, AGO +*
Viertlinien-therapie	(keine Empfeh-lung)	Gestage-ne *LOE 3b, GR C*	MPA oder MA *LOE 4, GR D, AGO +*	MPA oder MA *LOE 4, GR C, AGO +*	MPA oder MA *LOE ?, GR ?, AGO ?*

(GnRH = GnRH-Analogon, Tam = Tamoxifen, AI = Aromastasehemmer, ÖRA = Östrogenrezeptorantagonist, MPA = Medroxyprogesteronacetat, MA = Megestrolacetat, n.s. = nicht-steroidal, s. = steroidal)

Abbildung 79 zeigt zusammenfassend die Vorgehensweise des WBS-Algorithmus zum Erstellen einer sequentiellen Therapieempfehlung für eine Hormontherapie:

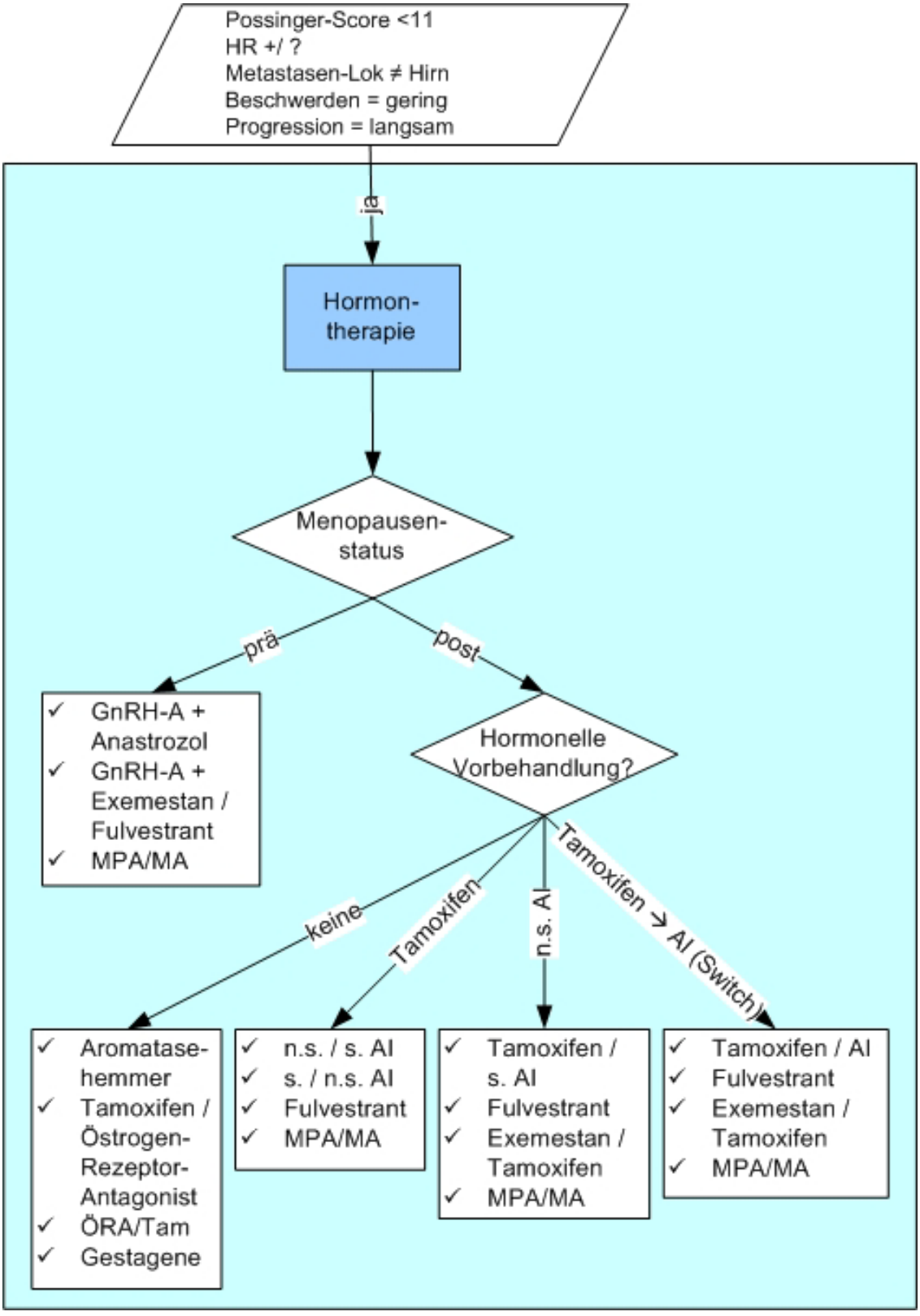


Abbildung 79: Vorgehensweise zum Erstellen einer Empfehlung für eine Hormontherapie

2. Chemotherapie

Ist die Wahl im ersten Schritt des Algorithmus auf eine Chemotherapie als geeignete Therapieform gefallen, wird im nächsten Schritt überprüft, ob eine Monochemotherapie aufgrund einer langsamen Progression und geringer Beschwerden durchgeführt werden kann. Anderenfalls (bei schneller Progression oder starken Beschwerden) ist eine Polychemotherapie indiziert. Ausschlaggebend für die weitere Therapieplanung ist die chemotherapeutische Vorbehandlung: Hat die Patientin adjuvant bereits Anthrazykline erhalten, sollte sie diese im metastasierten Stadium nicht mehr initial bekommen. Ist die Patientin noch nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt, so entspricht diese Behandlungsoption der Therapie der Wahl.
Tabelle 72 fasst die einzelnen Linientherapien – aufgelistet nach Mono- bzw. Polychemotherapie sowie nach der Vorbehandlung mit Anthrazyklinen –, so wie sie in der S3-Leitlinie empfohlen sind, zusammen:

Tabelle 72: Linientherapien der Chemotherapie abhängig von der Art der Chemotherapie und der Anthrazyklinvorbehandlung

Art der Chemotherapie	**Monochemotherapie**		**Polychemotherapie**	
Anthrazyklin-vorbehandlung	ja	nein	ja	nein
Erstlinien-therapie	Taxan (mono) +/- Trastuzumab *LOE 1b,* *GR A / B,* *AGO ++*	Anthrazyklin (mono) *LOE 1b,* *GR B / A,* *AGO ++*	Taxan (mono) +/- Trastuzumab *LOE 1b,* *GR B*	Anthrazyklin + Taxan oder Anthrazyklin + Cyclophosphamid *LOE ? / 1b,* *GR ? / A,* *AGO ++*
Zweitlinien-therapie	Vinorelbin *LOE 1b / 3b,* *GR B,* *AGO +*	Taxan (mono) *LOE 1b / 1a,* *GR B / A,* *AGO ++*	Vinorelbin *LOE ?,* *GR ?*	Vinorelbin oder Mitomycin C *LOE ? / 2b,* *GR ? / B,* *AGO +*
Drittlinien-therapie	Experimentelle Therapie *LOE 2b,* *GR B,* *AGO ++*	Experimentelle Therapie *LOE 2b,* *GR B,* *AGO ++*	Experimentelle Therapie *LOE ?,* *GR ?,* *AGO ++*	Experimentelle Therapie *LOE ?,* *GR ?,* *AGO ++*

In Abbildung 80 ist zusammenfassend die Vorgehensweise des WBS-Algorithmus zum Erstellen einer sequentiellen Therapieempfehlung für eine Mono- bzw. Polychemotherapie dargestellt:

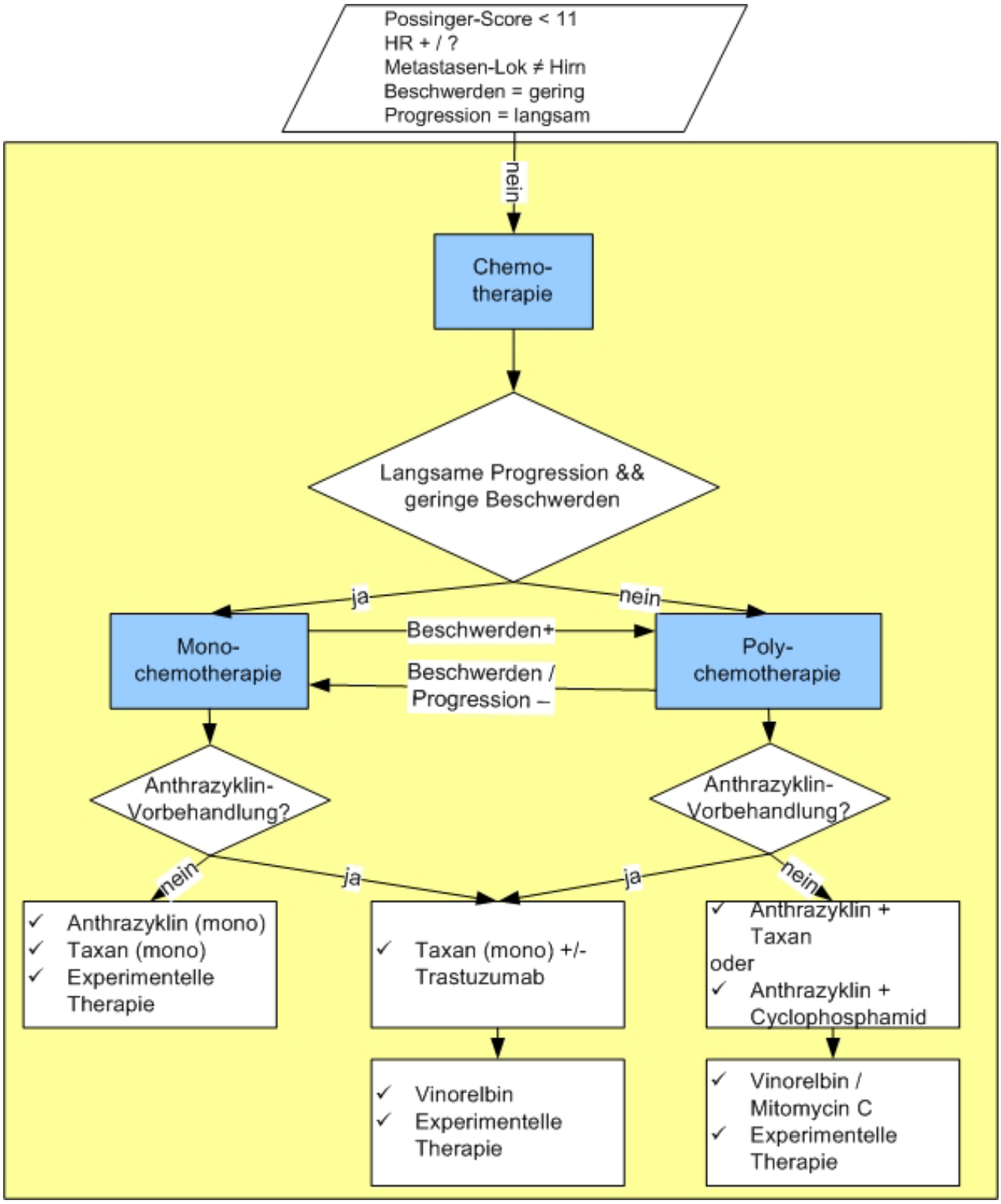


Abbildung 80: Vorgehensweise zum Erstellen einer Empfehlung für eine Chemotherapie

Die folgende Abbildung veranschaulicht den gesamten Algorithmus mit den beiden therapeutischen Optionen Hormon- und Chemotherapie:

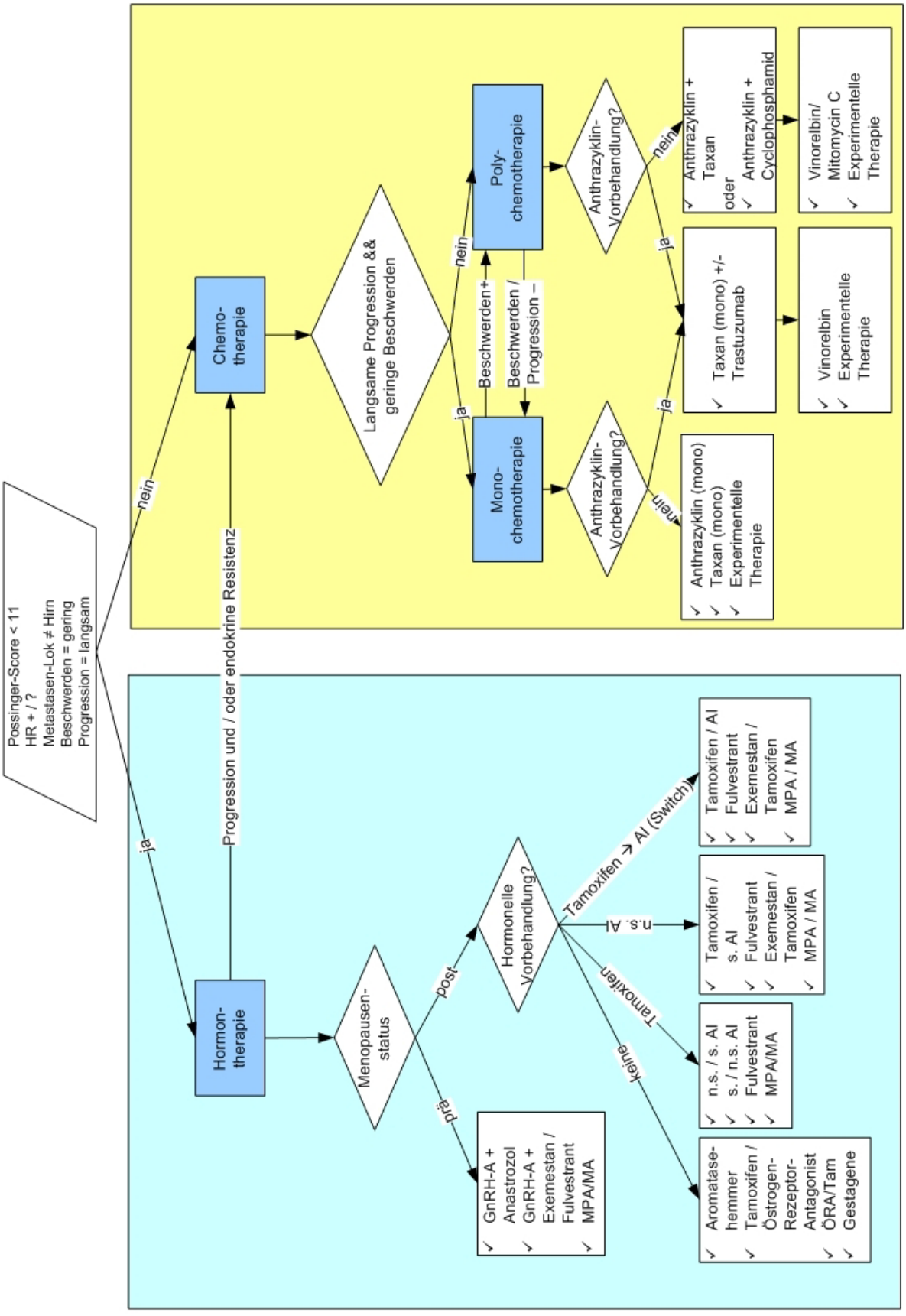


Abbildung 81: Algorithmus für die systemische Therapie des wissensbasierten Systems M@X-Guide

3.6.3.3 Erstellen einer Empfehlung für die metastasenlokalisationsbezogene Therapie

Neben einer Empfehlung für die systemische Therapie soll das wissensbasierte System auch die metastasenlokalisationsbezogene Therapie berücksichtigen. Dazu werden die Parameter „Hauptmetastasenlokalisation“ und „Anzahl der Metastasen“ verwendet. Da nicht bei allen Metastasenlokalisationen Empfehlungen bezogen auf solitäre bzw. multiple Metastasen in der S3-Leitlinie vorhanden sind, wurden die Angaben dieser Leitlinie für alle Bereiche durch die detaillierteren Empfehlungen und die Angabe von Evidenzniveaus für einzelne Therapieoptionen der AGO ergänzt. An dieser Stelle wird daher das weitere Vorgehen bezogen auf die einzelnen Metastasenlokalisationen erläutert:

1. **Skelett**

   Zur Behandlung von Skelettmetastasen kommen grundsätzlich die Strahlentherapie, die operative Therapie, eine Therapie mit Bisphosphonaten sowie eine Radionuklidtherapie als mögliche therapeutische Alternativen in Frage. Besondere Beachtung gilt den Metastasen der Wirbelsäule, da es durch die akute Einengung des Spinalkanals oder durch Instabilitäten der Wirbelsäule mit pathologischen Frakturen zu neurologischen Symptomen bis hin zur Paraplegie kommen kann.

2. **Hirn**

   Beim Erstellen einer Therapieempfehlung für die Behandlung von Hirnmetastasen wird zwischen einer solitären Hirnmetastase und multiplen Hirnmetastasen unterschieden. Für eine solitäre Hirnmetastase kommen therapeutisch neurochirurgische sowie strahlentherapeutische Verfahren (Ganzhirnbestrahlung oder stereotaktische Bestrahlung) in Frage. Bei einer multiplen Hirnmetastasierung ist ein operatives Vorgehen in der Regel nicht möglich, so dass hier strahlentherapeutische und medikamentöse Therapieansätze im Vordergrund stehen (Ganzhirnbestrahlung ± Steroide, stereotaktische Bestrahlung, Radiochemotherapie sowie Steroide und Chemotherapie als Monotherapien).

   Als Abschluss der Empfehlungen zur Behandlung von Hirnmetastasen werden sowohl bei einer solitären als auch bei einer multiplen Metastasierung Empfehlungen zur Therapie der Meningeosis carcinomatosa angegeben: die intrathekale oder -ventrikuläre Therapie sowie die Radiotherapie.

3. **Viszerale Metastasierung**

   Wurde als Hauptmetastasenlokalisation Leber, Lunge oder Pleuraerguss ausgewählt, erscheinen zunächst die allgemeingültigen Voraussetzungen für eine lokale Therapie:

   - keine disseminierten Metastasen,
   - keine Lokalrezidive oder Zweitkarzinome,
   - Metastasen in **einem** Lappen, bei Befall **beider** Lappen keine Operationsindikation,
   - Auftreten der Metastasen nicht vor einem Jahr nach Primärbehandlung

   (vgl. Statement 87, S3-Leitlinie).

In einem weiteren Schritt werden dann die Therapieoptionen genannt, die jeweils für die Hauptmetastasenlokalisation gültig sind:

- **Leber**
  Bei einer nicht disseminierten Lebermetastasierung können eine Metastasektomie, eine regionale Chemo- oder Strahlentherapie sowie eine Thermoablation als therapeutische Verfahren in Betracht gezogen werden.
- **Lunge**
  Die Metastasektomie ist die Therapie der Wahl bei einer begrenzten Metastasierung in der Lunge.
- **Pleuraerguss**
  Bei einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung kann neben einer Pleurodese – ggf. in Kombination mit einer Thorakoskopie – auch die verlängerte Applikation einer Pleuradrainage indiziert sein.

4. **Haut / Weichteil**
   Für Haut- und Weichteilmetastasen gibt es keine weitere Differenzierung bezüglich der Lokalisation. Hier wird für beide Fälle die Excision, eine lokale perkutane Bestrahlung oder die Gabe eines topisch wirksamen Zytostatikums empfohlen.

Die unterschiedlichen Vorgehensweisen zum Erstellen einer lokalen Therapieempfehlung für die jeweilige Hauptmetastasenlokalisation sind in Abbildung 82 schematisch dargestellt:

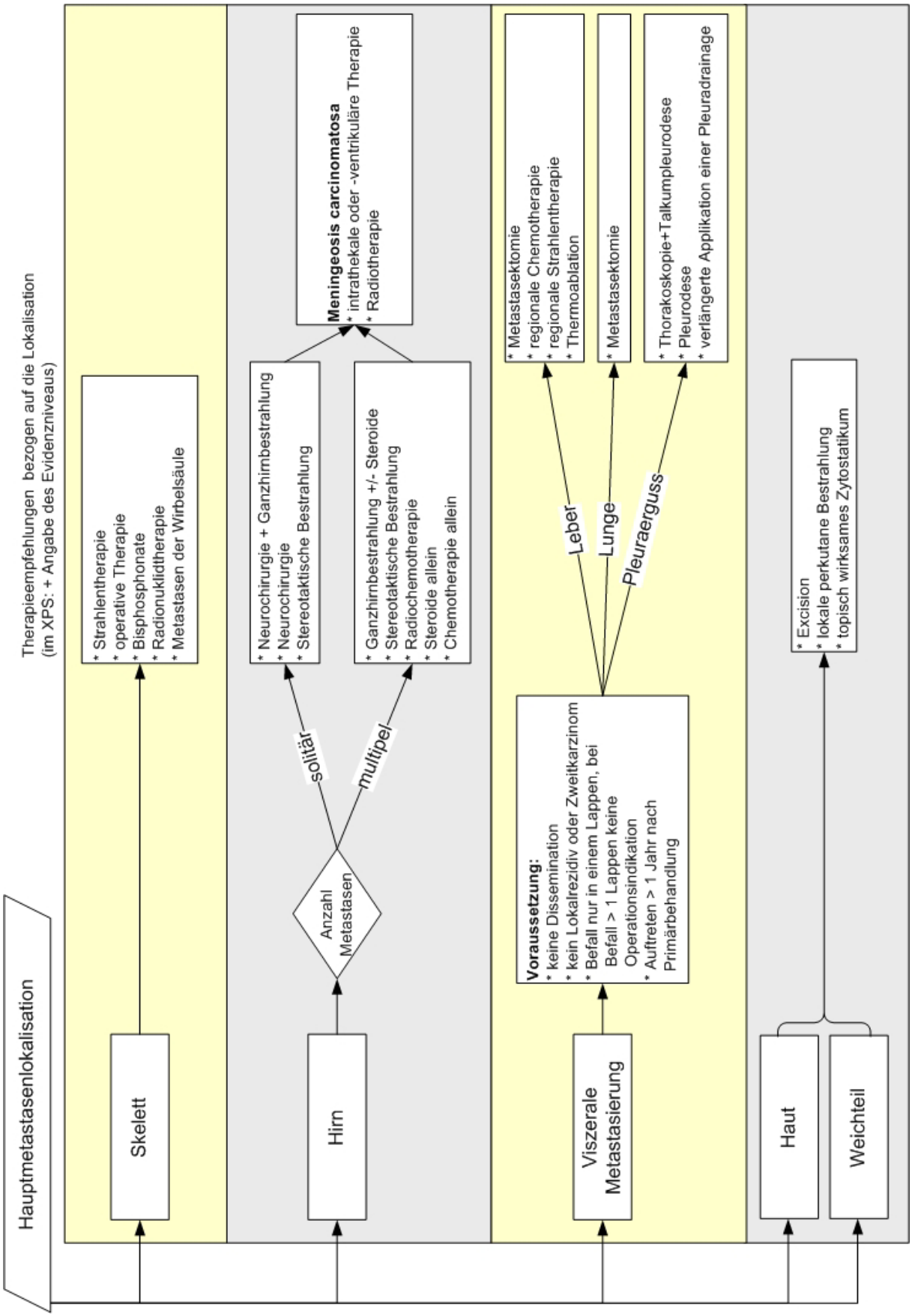


Abbildung 82: Vorgehensweise zum Erstellen einer Empfehlung für eine lokale Therapie der Hauptmetastasenlokalisation

Auch für die Empfehlungen bei der lokalen Therapie der Hauptmetastasenlokalisation gilt – wie eingangs bereits erläutert –, dass hier für jeden Schritt die in den Leitlinien angegebenen Evidenzniveaus und Empfehlungsgrade in der individuellen Therapieempfehlung angeführt werden.

3.6.3.4 Zusammenfassung des Ablaufs der Wissensbasis zum Erstellen einer Therapieempfehlung

Rückblickend auf die anfangs erwähnten Parameter, die für das Erstellen einer Therapieempfehlung in das System eingegeben werden, zeigt die folgende Tabelle noch einmal als Übersicht, für welche Entscheidung bzw. in welchem Zusammenhang die einzelnen Parameter Verwendung finden:

Tabelle 73: Parameter und deren Verwendung im wissensbasierten System M@X-Guide

Parameter	Verwendet für
Possinger-Score	Einschätzung der Therapiesituation als günstig bzw. ungünstig
Alter	(derzeit keine altersspezifischen Vorgaben in der Leitlinie enthalten)
Hormonrezeptorstatus	Entscheidung für bzw. gegen eine Hormontherapie
HER-2/neu-Status	Entscheidung für bzw. gegen eine Therapie mit Herceptin in Kombination mit einer taxanhaltigen Chemotherapie
Menopausenstatus	Entscheidung für die Form der Hormontherapie
Progression	Einschätzung der Progressionskinetik für Entscheidung zwischen Mono- oder Polychemotherapie
Beschwerden	Entscheidung zwischen Hormon-, Mono- und Polychemotherapie
Anzahl der Metastasenlokalisationen	(derzeit keine Vorgaben für die Behandlung mehrerer Metastasenlokalisationen)
Hauptmetastasenlokalisation	Hirnmetastasierung als Kontraindikation für Hormontherapie, Angabe von metastasenlokalisationsbezogenen Therapieoptionen
Anzahl der Metastasen	Entscheidung für oder gegen lokale Therapieoptionen für die Hauptmetastasenlokalisation
Hormonvorbehandlung	Entscheidung für die Linientherapie bei postmenopausalen Patientinnen
Anthrazyklinvorbehandlung	Entscheidung für die Linientherapie bei Mono- und Polychemotherapie

Nach der Eingabe aller Parameter, die in der S3-Leitlinie für die Behandlung der Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom berücksichtigt werden sollen, werden diese auf der Grundlage des in der Wissensbasis hinterlegten Algorithmus ausgewertet, der die Empfehlungen und Evidenzangaben der S3-Leitlinie und die der AGO beinhaltet.
Schritt für Schritt erfolgt dabei das Erstellen einer individuellen Therapieempfehlung, die folgende vier Komponenten enthält:

1. **Hinweis auf die Teilnahme an klinischen Studien**
   Bevor die individuellen Therapieempfehlungen aufgeführt werden, wird zunächst die in Statement 89 genannte Empfehlung zur good clinical practice (*„Jede Patientin sollte, wenn irgendmöglich, im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.“*) als generelle therapeutische Strategie angeführt.
2. **Empfehlungen für die systemische Therapie**
   Danach erfolgen die Empfehlungen zur systemischen Therapie, die sich – abhängig von den Parametern der Patientin – entweder auf eine Hormontherapie oder eine Chemotherapie beziehen.
   Am Ende dieser Empfehlungen werden zusätzlich zu den Indikationen zum Therapiewechsel (von der Hormontherapie zur Chemotherapie durch Zunahme der Beschwerden bzw. bei Abnahme der Beschwerden oder der Progressionskinetik von der Chemotherapie zur Hormontherapie) für die Chemotherapie noch allgemeine Hinweise zur regelmäßigen Toxizitätsbeurteilung sowie zur Evaluation der Therapieeffekte angeführt.
3. **Metastasenspezifische Behandlungsempfehlung für die Hauptmetastasenlokalisation**
   An die Empfehlungen zur systemischen Therapie schließen sich die Empfehlungen zur lokalen Therapie der Hauptmetastasenlokalisation an.
4. **Hinweise zur psychoonkologischen Behandlung**
   Den Abschluss der individuellen Behandlungsempfehlungen bilden die in der S3-Leitlinie angeführten Hinweise zur psychoonkologischen Versorgung der Patientin, die neben der medikamentösen bzw. apparativen Therapie die dritte wichtige Säule einer qualitativ hochwertigen Versorgung einer Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom darstellt.

Abbildung 83 zeigt die Vorgehensweise zusammenfassend in Form eines vereinfachten Ablaufdiagramms:

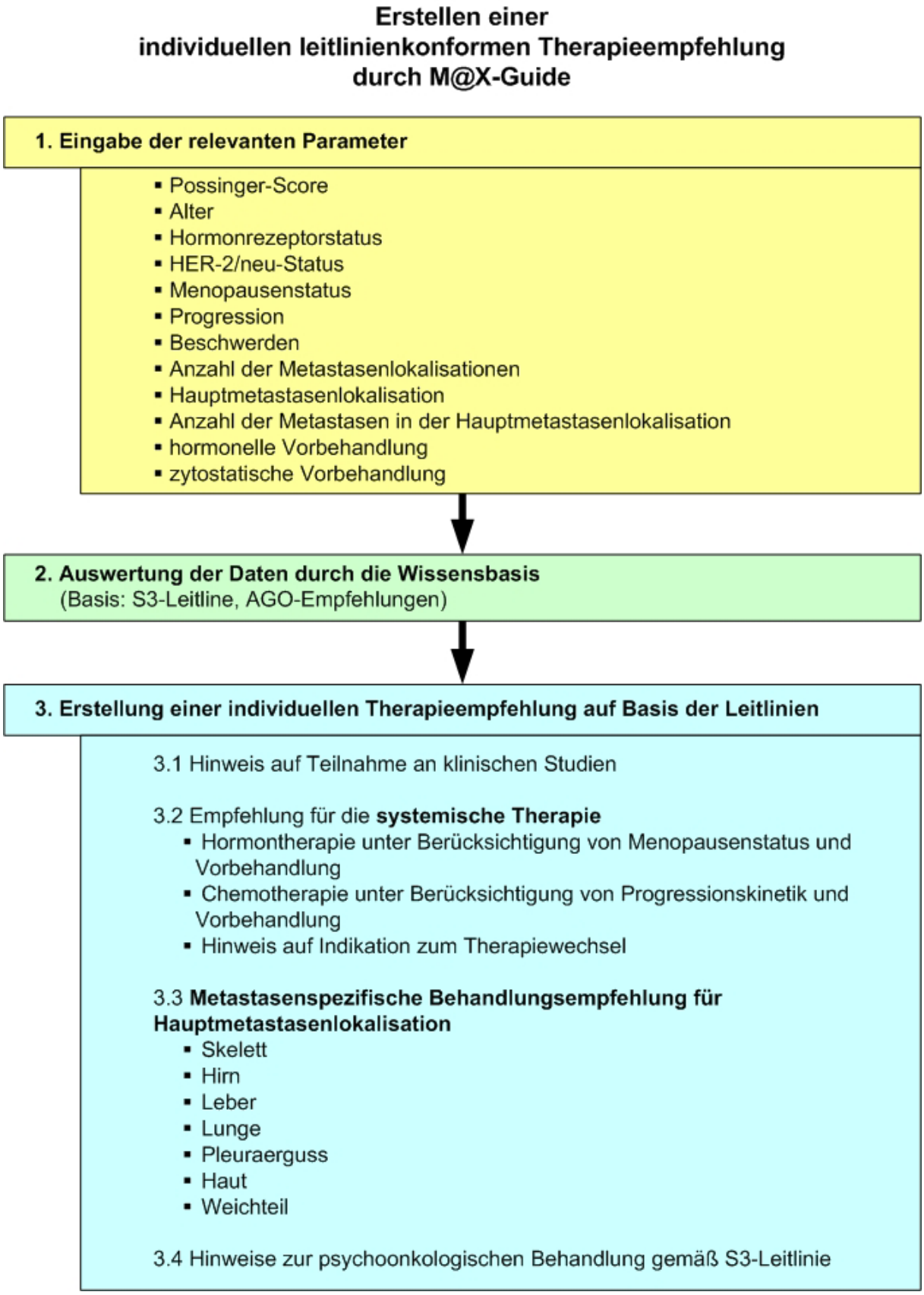


Abbildung 83: Mehrschrittige Vorgehensweise zum Erstellen einer individuellen Therapieempfehlung auf der Basis der S3-Leitlinie

3.7 Architektur des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“

In Abschnitt 3.2 wurden bereits die grundsätzlichen Möglichkeiten der Unterstützung der Leitlinienimplementierung durch die Informationstechnik, die Probleme bei der Umsetzung von Leitlinien in ein computergestütztes System sowie die Aufgaben und Funktionen eines wissensbasierten Systems zur Implementierung von Leitlinien eingehend erläutert.

Um zum einen die Forderung nach der Verfügbarkeit des Originalleitlinientextes und zum anderen die Bereitstellung eines interaktiven Algorithmus zum Erstellen einer Therapieempfehlung in einem System zu gewährleisten, das möglichst technologieneutral und ohne Installationsaufwand zu nutzen ist, wurde als Basisarchitektur für das wissensbasierte System M@X-Guide ein Content-Management-System (CMS) verwendet. Über dieses System können einerseits sehr einfach und komfortabel die Leitlinieninhalte eingegeben werden; andererseits eignet es sich vor allem bei den zu erwartenden recht häufigen Aktualisierungen: Hier können die einzelnen Textbausteine oder modifizierte Empfehlungen bzw. Evidenzniveaus ohne größeren Zeitaufwand und ohne Programmierkenntnisse zeitnah in das System eingepflegt werden, so dass der Anwender stets auf dem Stand der aktuell gültigen Version der Leitlinie sein kann. Andererseits ermöglicht das System über die Struktur von Webseiten, dass die notwendigen Parameter über ein entsprechendes Formular eingegeben werden können und die auf dieser Basis erstellte Handlungsempfehlung auf der Webseite angezeigt werden kann.

Bildlich gesprochen stellt das Erstellen der Therapieempfehlung also den Kern des WBS dar, das den Anwender zusätzlich mit relevanten Informationen versorgt, so wie es aus der nachfolgenden Abbildung zu ersehen ist:

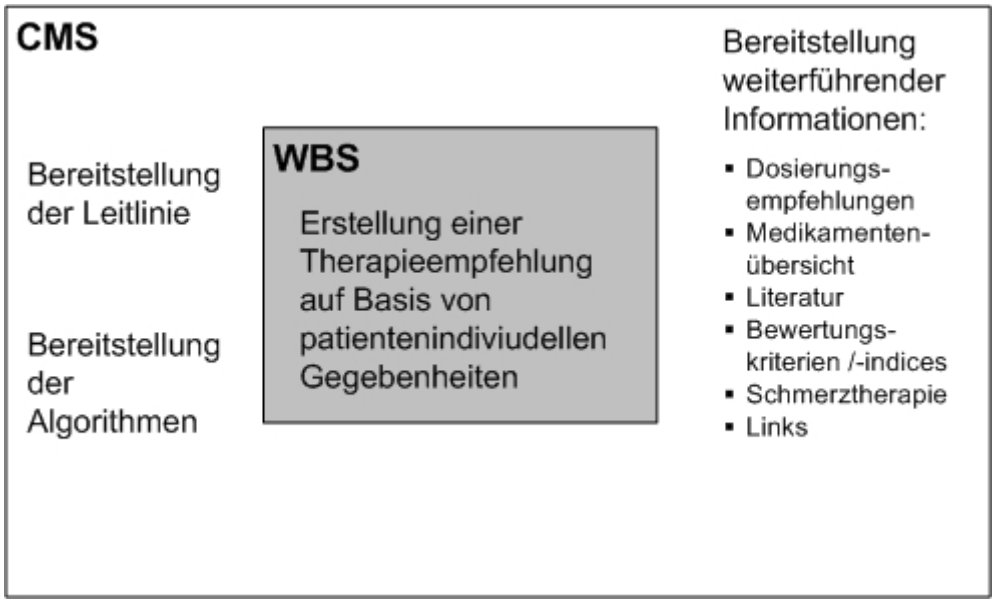


Abbildung 84: Architektur des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“

3.8 Implementierung des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“

In diesem Abschnitt soll die Implementierung des wissensbasierten Systems M@X-Guide näher erläutert werden. Die Beschreibung des Systems erfolgt hier anhand der beiden Komponenten: dem wissensbasierten System M@X-Guide auf der einen und dem gleichnamigen Informationssystem auf der anderen Seite.

3.8.1 Das wissensbasierte System „M@X-Guide“

Wie bereits in den vorausgegangenen Abschnitten beschrieben, greift das WBS beim Erstellen der Therapieempfehlung auf die in der S3-Leitlinie genannten relevanten Faktoren zurück. Die nachfolgende tabellarische Gegenüberstellung nennt auf der linken Seite die verwendeten Wertausprägungen für die einzelnen Faktoren und führt auf der rechten Seite die Definition des Datenmodells in XMORAL an:

Tabelle 74: Faktoren zur Therapiewahl und ihre Definition in der Wissensbasis

Faktor	XMORAL
Possinger-Score • (Integer)	`<Attribute name="possingerscore" type="number"/>`
Alter • (Integer)	`<Attribute name="alter" type="number"/>`

Hormonrezeptorstatus
• negativ
• positiv
• unbekannt
	`<Attribute name="hormonrezeptorstatus" type="choice">`
	`  <Option value="negativ">negativ</Option>`
	`  <Option value="positiv">positiv</Option>`
	`  <Option value="unbekannt">unbekannt</Option>`
	`</Attribute>`

HER-2/neu-Status
• negativ
• positiv
• unbekannt
	`<Attribute name="her2" type="choice">`
	`  <Option value="negativ">negativ</Option>`
	`  <Option value="positiv">positiv</Option>`
	`  <Option value="unbekannt">unbekannt</Option>`
	`</Attribute>`

Menopausenstatus
• prämenopausal
• postmenopausal
	`<Attribute name="menopausenstatus" type="choice">`
	`  <Option value="prae">prämenopausal</Option>`
	`  <Option value="post">postmenopausal</Option>`
	`</Attribute>`

Progression
• langsam
• schnell
	`<Attribute name ="progression" type="choice">`
	`  <Option value="langsam">langsam</Option>`
	`  <Option value="schnell">schnell</Option>`
	`</Attribute>`

Beschwerden
• gering
• stark
	`<Attribute name ="beschwerden" type="choice">`
	`  <Option value="gering">gering</Option>`
	`  <Option value="stark">stark</Option>`
	`</Attribute>`

Anzahl der Metastasen-lokalisationen • (Integer)	`<Attribute name="anzmetlok" type="number"/>`

Faktor	XMORAL

Hauptmetastasenlokalisation
• Skelett
• Hirn
• Leber
• Lunge
• Pleuraerguss
• Haut
• Weichteil
	`<Attribute name ="hauptmetlok" type="choice">`
	`<Option value="skelett">Skelett</Option>`
	`<Option value="hirn">Hirn</Option>`
	`<Option value="leber">Leber</Option>`
	`<Option value="lunge">Lunge</Option>`
	`<Option value="pleura">Pleuraerguss</Option>`
	`<Option value="haut">Haut</Option>`
	`<Option value="weichteil">Weichteil</Option>`
	`</Attribute>`

Anzahl der Metastasen • (Integer)	`<Attribute name="anzmet" type="number"/>`

Hormonvorbehandlung
• keine
• Tamoxifen
• Aromatasehemmer
• Switchtherapie
	`<Attribute name="hormonvorbehandlung" type="choice">`
	`<Option value="keine">keine</Option>`
	`<Option value="tamoxifen">Tamoxifen</Option>`
	`<Option value="aromatasehemmer">Aromatasehemmer`
	`</Option>`
	`<Option value="switchtherapie">Switchtherapie`
	`</Option>`
	`</Attribute>`

Anthrazyklinvorbehandlung • ja • nein	`<Attribute name="anthrazyklinvorbehandlung" type="logical"/>`

Für die Eingabe der Parameter stellt das CMS eine eigene Webseite zur Verfügung, auf der die Faktoren wie folgt angeordnet sind:

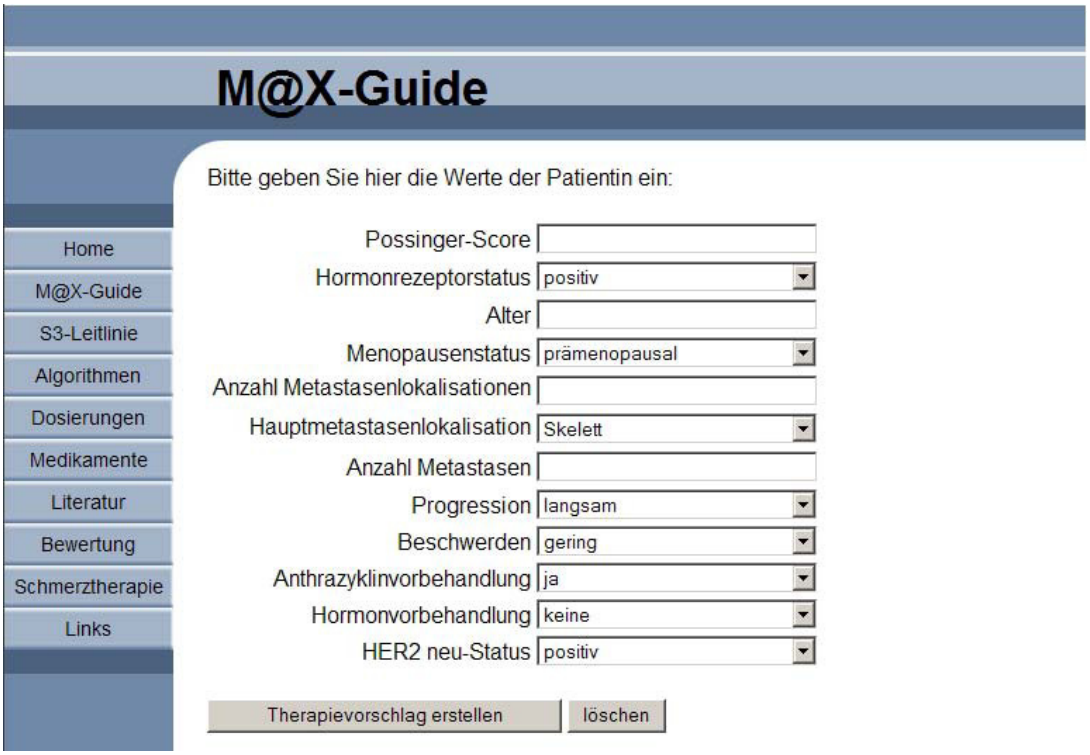


Abbildung 85: Eingabeoberfläche für die therapierelevanten Faktoren

Nach der Eingabe der Faktoren und einem Mausklick auf die Schaltfläche „**Therapievorschlag erstellen**“ beginnt die Auswertung der Wissensbasis durch das wissensbasierte System:

1. Auswahl der Art der systemischen Therapie

Im ersten Schritt wird anhand der Vorbedingungen geprüft, ob die Patientin eine Hormontherapie erhalten kann:

Tabelle 75: Quelltext zur Auswahl der Therapieform

Quelltext	Erläuterung

`<Node name="root">`
`  <Outputaction>Beginn der Auswertung:</Outputaction>`
`  <Link to="checkeingang"/>`
`</Node>`
	Wurzel des Graphen

`<Node name="checkeingang">`
`<Action>`
`  <Output nl="1">Jede Patientin sollte, wenn irgend-`
`  möglich, im Rahmen klinischer Studien behandelt wer-`
`  den.(vgl. Statement 89, GCP)</Output>`
`</Action>`
	Hinweis auf Behandlung im Rahmen von klinischen Studien

`<If mode ="and">`
`  <If>lt(value("possingerscore"),11)</If>`
`  <If>neq(value("hormonrezeptorstatus"), "Negativ")</If>`
`  <If>neq(value("hauptmetlok"), "Hirn")</If>`
`  <If>eq(value("beschwerden"), "gering")</If>`
`  <If>eq(value("progression"), "langsam") )</If>`
`</If>`
`<Link to="hormontherapie">check()</Link>`
`<Link to="chemotherapie">not(check())</Link>`
`</Node>`
	Prüfen der Bedingungen für eine Hormontherapie
	
	Wenn die Bedingungen erfüllt sind, wird zum Knoten Hormontherapie gesprungen, ansonsten zum Knoten Chemotherapie.

2. Erstellen einer Empfehlung zur systemischen Therapie

Für die systemische Therapie ist die Wissensbasis unterteilt in einen Teilgraphen, der für das Erstellen von Empfehlungen zur Hormontherapie, und einen zweiten, der für das Erstellen von Empfehlungen zur Chemotherapie verantwortlich ist. Beide Teilgraphen verweisen nach ihrer Abarbeitung auf die lokale Therapie von Metastasen.

2.a) Hormontherapie

Ist aufgrund der Eingaben eine Hormonbehandlung möglich, wird in den folgenden Schritten die Therapieempfehlung unter Berücksichtigung des Menopausenstatus und der adjuvanten hormonellen Vorbehandlung sukzessive zusammengestellt:

Tabelle 76: Quelltext zum Erstellen einer Empfehlung zur Hormontherapie

Quelltext	Erläuterung
<Node name="hormontherapie"> <Action> <Output debug="yes">Hormontherapie empfohlen (Evidenzniveau 1a, Empfehlungsgrad A; vgl.Statement 65)</Output> </Action> <Link to="menopausenstatus"></Link> </Node>	Teil des Graphen für die Hormontherapie; Angabe des Evidenzniveaus für die Durchführung einer Hormontherapie
<Node name="menopausenstatus"> <Link to="ht-prä">eq(value("menopausenstatus"), "prae")</Link> <Link to="ht-post">eq(value("menopausenstatus"), "post")</Link> </Node>	Unterscheidung der Hormontherapie nach dem Menopausenstatus der Patientinnen
<Node name="ht-prä"> <Outputaction>Empfohlene Therapiesequenz (vgl. Statement 69-70):</Outputaction> <Action> <Output>1st-line: GnRH-Analoga + Tamoxifen - Evidenzniveau 1b, Empfehlungsgrad A</Output> <Output>2nd-line: GnRH-Analoga + Aromataseinhibitor - Evidenzniveau 2c, Empfehlungsgrad B</Output> <Output>3rd-line: Gestagene - Evidenzniveau 2c, Empfehlungsgrad B</Output> <Output>ACHTUNG: Bei Progression oder endokriner Resistenz ist der Wechsel zu einer Chemotherapie indiziert! (vgl. Algorithmus zur systemischen Therapie)</Output> <Output>Für die einzelnen Substanzen gelten folgende Evidenzniveaus (gemäß AGO):</Output> <Output>* GnRH + Tamoxifen (Vs. OFS oder Tam) LOE 1a, GR A, AGO ++</Output> <Output>* Ovarian Function Suppression (OFS) LOE 2b, GR B, AGO +</Output> <Output>* Tamoxifen LOE 2b, GR B, AGO +</Output> <Output>* GnRH + Anastrozol nach GnRH + Tam LOE 2b, GR B, AGO +</Output> <Output>* Aromatasehemmer ohne OFS LOE 3, GR D, AGO --</Output> </Action> <Link to="metbehandlung"></Link> </Node>	Therapiesequenz für die Hormontherapie prämenopausaler Patientinnen – Statement 69 + 70
<Node name="ht-post"> <Outputaction debug="yes">Berücksichtigung der adjuvanten hormonellen Vorbehandlung</Outputaction> <Link to="ht-post-kein">eq(value("hormonvorbehandlung"), "keine")</Link> <Link to="ht-post-tam">eq(value("hormonvorbehandlung"), "tamoxifen")</Link> <Link to="ht-post-nsAI">eq(value("hormonvorbehandlung"), "aromatasehemmer")</Link> <Link to="ht-post-	Unterscheidung der postmenopausalen Patientinnen gemäß der hormonellen Vorbehandlung – Vorgehensweise der S3-Leitlinie und der AGO: • keine Vorbehandlung • Tamoxifenvorbehandlung • Vorbehandlung mit Aromatasehemmern

Quelltext	Erläuterung
switch">eq(value("hormonvorbehandlung"), "switchtherapie")</Link> </Node>	• Vorbehandlung mit Switchtherapie
<Node name="ht-post-kein"> <Outputaction>Empfohlene Therapiesequenz (vgl. Statement 67-68):</Outputaction> <Action> <Output>1st-line: Aromatasehemmer - Evidenzniveau 1a, Empfehlungsgrad A</Output> <Output>2nd-line: Tamoxifen oder Östrogen-Rezeptor-Antagonist - Evidenzniveau 3b, Empfehlungsgrad C</Output> <Output>3rd-line: Östrogen-Rezeptor-Antagonist oder Tamoxifen - Evidenzniveau 3b, Empfehlungsgrad C</Output> <Output>4th-line: Gestagene - Evidenzniveau 3b, Empfehlungsgrad C</Output> <Output>ACHTUNG: Bei Progression oder endokriner Resistenz ist der Wechsel zu einer Chemotherapie indiziert! (vgl. Algorithmus zur systemischen Therapie)</Output> <Output>Für die einzelnen Substanzen gelten folgende Evidenzniveaus (gemäß AGO):</Output> <Output>* Aromatasehemmer (3rd Gen) (>Tam) LOE 1a, GR A, AGO ++</Output> <Output>* Tamoxifen (vs. keine Therapie) LOE 1a, GR A, AGO ++</Output> <Output>* Fulvestrant (=Tamoxifen) LOE 2b, GR B, AGO +/-</Output> <Output>* Toremifen (=Tamoxifen) LOE 1a, GR A, AGO +/-</Output> <Output>* MPA/MA (< Aromatasehemmer) LOE 1a, GR A, AGO +/-</Output> </Action> <Link to="metbehandlung"></Link> </Node>	Therapiesequenz für die Hormontherapie postmenopausaler Patientinnen ohne hormonelle Vorbehandlung – Statement 67 + 68
<Node name="ht-post-tam"> <Outputaction>Empfohlene Therapiesequenz (vgl. Leitlinien der AGO):</Outputaction> <Action> <Output>1st-line: nicht-steroidaler oder steroidaler Aromatasehemmer - Evidenzniveau 1a, GR A, AGO ++</Output> <Output>2nd-line: steroidaler oder nicht-steroidaler Aromatasehemmer - abhängig von Erstlinientherapie - Evidenzniveau 3b, GR C, AGO +</Output> <Output>3rd-line: Fulvestrant - Evidenzniveau 3b, GR C, AGO +</Output> <Output>4th-line: MPA oder MA - Evidenzniveau 4, GR D, AGO +</Output> <Output>ACHTUNG: Bei Progression oder endokriner Resistenz ist der Wechsel zu einer Chemotherapie indiziert! (vgl. Algorithmus zur systemischen Therapie)</Output> <Output>Für die einzelnen Substanzen gelten folgende Evidenzniveaus (gemäß AGO):</Output>	Therapiesequenz für die Hormontherapie postmenopausaler Patientinnen mit Tamoxifenvorbehandlung gemäß AGO-Leitlinien 2007

Quelltext	Erläuterung
<Output>* Aromatasehemmer (3rd Gen) (> Tam) LOE 1a, GR A, AGO ++</Output> <Output>* Tamoxifen (vs. keine Therapie) LOE 1a, GR A, AGO ++</Output> <Output>* Fulvestrant (= Tamoxifen) LOE 2b, GR B, AGO +/-</Output> <Output>* Toremifen (= Tamoxifen) LOE 1a, GR A, AGO +/-</Output> <Output>* MPA/MA (< Aromatasehemmer) LOE 1a, GR A, AGO +/-</Output> </Action> <Link to="metbehandlung"></Link> </Node>	
<Node name="ht-post-nsAI"> <Outputaction>Empfohlene Therapiesequenz (vgl. Leitlinien der AGO):</Outputaction> <Action> <Output>1st-line: Tamoxifen oder steroidaler Aromatasehemmer - Evidenzniveau 2b, GR B, AGO +"("+")"</Output> <Output>2nd-line: Fulvestrant - Evidenzniveau 3b, GR C, AGO + oder Tamoxifen, falls noch nicht gegeben - Evidenzniveau 5, GR G, AGO +</Output> <Output>3rd-line: Exemestan oder Tamoxifen - für Tamoxifen: Evidenzniveau 5, GR D, AGO +</Output> <Output>4th-line: MPA oder MA - - Evidenzniveau 4, GR C, AGO + oder Wiederholung der Vortherapie - Evidenzniveau 5, GR D, AGO +/-</Output> <Output> ACHTUNG: Bei Progression oder endokriner Resistenz ist der Wechsel zu einer Chemotherapie indiziert! (vgl. Algorithmus zur systemischen Therapie)</Output> <Output> Für die einzelnen Substanzen gelten folgende Evidenzniveaus (gemäß AGO):</Output> <Output>* Aromatasehemmer (3rd Gen) (> Tam) LOE 1a, GR A, AGO ++</Output> <Output>* Tamoxifen (vs. keine Therapie) LOE 1a, GR A, AGO ++</Output> <Output>* Fulvestrant (= Tamoxifen) LOE 2b, GR B, AGO +/-</Output> <Output>* Toremifen (= Tamoxifen) LOE 1a, GR A, AGO +/-</Output> <Output>* MPA/MA (< Aromatasehemmer) LOE 1a, GR A, AGO +/-</Output> </Action> <Link to="metbehandlung"></Link> </Node>	Therapiesequenz für die Hormontherapie postmenopausaler Patientinnen nach Vorbehandlung mit einem nicht-steroidalen Aromatasehemmer gemäß AGO-Leitlinien 2007
<Node name="ht-post-switch"> <Outputaction>Empfohlene Therapiesequenz (vgl. Leitlinien der AGO):</Outputaction> <Action> <Output>1st-line: Tamoxifen (Tam > 1 Jahr zurück) oder Fulvestrant (kurzes Tam-freies Intervall) - Evidenzniveau 4, GR D, AGO +</Output> <Output>2nd-line: steroidaler oder nicht-steroidaler Aromatasehemmer - Evidenzniveau 4, GR D, AGO +	Therapiesequenz für die Hormontherapie postmenopausaler Patientinnen mit Switchtherapie (Tamoxifen -> AI) gemäß AGO-Leitlinien 2007

Quelltext	Erläuterung
</Output> <Output>3rd-line: Fulvestrant (Tam > 1 Jahr zurück) oder Tamoxifen (kurzes Tam-freies Intervall) - Evidenzniveau 4, GR D, AGO +/-</Output> <Output>4th-line: MPA oder MA - Evidenzniveau ?, GR ?, AGO ?</Output> <Output> ACHTUNG: Bei Progression oder endokriner Resistenz ist der Wechsel zu einer Chemotherapie indiziert! (vgl. Algorithmus zur systemischen Therapie)</Output> <Output> Für die einzelnen Substanzen gelten folgende Evidenzniveaus (gemäß AGO):</Output> <Output>* Aromatasehemmer (3rd Gen) (> Tam) LOE 1a, GR A, AGO ++</Output> <Output>* Tamoxifen (vs. keine Therapie) LOE 1a, GR A, AGO ++</Output> <Output>* Fulvestrant (= Tamoxifen) LOE 2b, GR B, AGO +/-</Output> <Output>* Toremifen (= Tamoxifen) LOE 1a, GR A, AGO +/-</Output> <Output>* MPA/MA (< Aromatasehemmer) LOE 1a, GR A, AGO +/-</Output> </Action> <Link to="metbehandlung"></Link> </Node>	

2.b) Chemotherapie

Ist eine Hormontherapie nicht indiziert, so wird eine Chemotherapie empfohlen. Die Auswahl der Therapiesequenz richtet sich zum einen nach der Progressionskinetik und dem Beschwerdebild der Patientin, die ausschlaggebend für die Wahl einer Mono- oder Polychemotherapie sind, und außerdem nach der Art der chemotherapeutischen Vorbehandlung mit Anthrazyklin sowie dem HER-2/neu-Status für eine Therapie mit Herceptin.

Tabelle 77: Quelltext zum Erstellen einer Empfehlung zur Chemotherapie

Quelltext	Erläuterung
<Node name="chemotherapie"> <Action> <Output debug="yes">Chemotherapie empfohlen (Evidenzniveau 1a, Empfehlungsgrad B; vgl. Statement 65, Algorithmus zur systemischen Therapie)</Output> </Action> <Link to="progression-beschwerden"></Link> </Node>	Teilgraph für die Chemotherapie
<Node name="progression-beschwerden"> <Outputaction debug="yes">Form der Chemotherapie: Mono- oder Polychemotherapie (vgl. Statement 74)</Outputaction> <If>and(eq(value("progression"), "langsam"), eq(value("beschwerden"), "gering"))</If> <Link to="monochemotherapie">check()</Link> <Link to="polychemotherapie">not(check())</Link> </Node>	Entscheidung zwischen Mono- und Polychemotherapie – Statement 74 gemäß der Progressionskinetik und der Beschwerdesituation

Quelltext	Erläuterung
<Node name="monochemotherapie"> <Action> <Output debug="yes">Monochemotherapie empfohlen (Evidenzniveau 1a, Empfehlungsgrad B)</Output> </Action> <If>eq(value("anthrazyklinvorbehandlung"), "ja")</If> <Link to="mono-mit-anthra">check()</Link> <Link to="mono-ohne-anthra">not(check())</Link> </Node>	Berücksichtigung der Anthrazyklinvorbehandlung bei einer Monochemotherapie
<Node name="mono-mit-anthra"> <Outputaction>Empfohlene Therapiesequenz (vgl. Statement 75-76):</Outputaction> <Action> <If>or(eq(value("her2"), "Negativ"),eq(value("her2"), "Unbekannt"))</If> <Output>1st-line: Taxan, Evidenzniveau 1b, Empfehlungsgrad B (AGO 2006: LOE 1b, GR A, AGO ++)</Output> </Action> <Action> <If>eq(value("her2"), "Positiv")</If> <Output>1st-line: Taxan + Trastuzumab - Evidenzniveau 1b, Empfehlungsgrad B</Output> <Output>ACHTUNG: Bei Gabe von Trastuzumab ist die Überwachung der Herzfunktion aufgrund der Kardiotoxizität erforderlich! (vgl. Statement 80, GCP)</Output> </Action> <Outputaction>2nd-line: Vinorelbin - Evidenzniveau 1b, Empfehlungsgrad B (AGO 2006: LOE 2b, GR B, AGO +)</Outputaction> <Outputaction>ab 3rd-line: experimentelle Therapie - Evidenzniveau 2b, Empfehlungsgrad B (AGO 2006: AGO ++)</Outputaction> <Action> <Output>ACHTUNG: Bei Zunahme der Beschwerden ist der Wechsel zu einer Polychemotherapie indiziert! (vgl. Algorithmus zur systemischen Therapie)</Output> <Output>ACHTUNG: Während der Chemotherapie muss eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung erfolgen!(vgl. Statement 72)</Output> <Output>ACHTUNG: Eine Evaluation des Therapieeffektes sollte mindestens alle 3 Monate erfolgen! (vgl. Statement 72)</Output> </Action> </Node>	Therapiesequenz Monochemotherapie mit Anthrazyklinvorbehandlung – Statement 75 + 76; Berücksichtigung des HER-2/neu-Status für additive Trastuzumab-Therapie
<Node name="mono-ohne-anthra"> <Outputaction>Empfohlene Therapiesequenz (vgl. Statement 75-76):</Outputaction> <Action> <Output>1st-line: Anthrazyklin - Evidenzniveau 1b, Empfehlungsgrad B (AGO 2006: LOE 1b, GR A, AGO ++)</Output> <Output>2nd-line: Taxan - Evidenzniveau 1b, Empfehlungsgrad B (AGO 2007: LOE 1a, GR A, AGO ++)</Output> <Output>ab 3rd-line: experimentelle Therapie – Evi-	Therapiesequenz Monochemotherapie ohne Anthrazyklinvorbehandlung – Statement 75 + 76

Quelltext	Erläuterung
denzniveau 2b, Empfehlungsgrad B (AGO 2006: AGO ++)</Output> </Action> <Action> <Output>ACHTUNG: Bei Zunahme der Beschwerden ist der Wechsel zu einer Polychemotherapie indiziert! (vgl. Algorithmus zur systemischen Therapie)</Output> <Output>ACHTUNG: Während der Chemotherapie muss eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung erfolgen! (vgl. Statement 72)</Output> <Output>ACHTUNG: Eine Evaluation des Therapieeffektes sollte mindestens alle 3 Monate erfolgen! (vgl. Statement 72)</Output> </Action> </Node>	
<Node name="polychemotherapie"> <Action> <Output debug="yes">Polychemotherapie empfohlen (Evidenzniveau 1a, Empfehlungsgrad B (vgl. Statement 74))</Output> </Action> <If>value("anthrazyklinvorbehandlung")</If> <Link to="poly-mit-anthra">check()</Link> <Link to="poly-ohne-anthra">not(check())</Link> </Node>	Berücksichtigung der Anthrazyklinvorbehandlung bei einer Polychemotherapie
<Node name="poly-mit-anthra"> <Outputaction>Empfohlene Therapiesequenz (vgl. Algorithmus zur systemischen Therapie):</Outputaction> <Action> <If>or(eq(value("her2"), "negativ"),eq(value("her2"), "unbekannt"))</If> <Output>1st-line: Taxan - Evidenzniveau 1b, Empfehlungsgrad B</Output> </Action> <Action> <If>eq(value("her2"), "positiv")</If> <Output>1st-line: Taxan + Trastuzumab - Evidenzniveau 1b, Empfehlungsgrad B</Output> <Output>ACHTUNG: Bei Gabe von Trastuzumab ist die Überwachung der Herzfunktion aufgrund der Kardiotoxizität erforderlich! (vgl. Statement 80, GCP)</Output> </Action> <Outputaction>2nd-line: Vinorelbin oder Mitomycin C - Evidenzniveau ?, Empfehlungsgrad ? (AGO 2007: LOE 2b, GR B, AGO + (für Vinorelbin))</Outputaction> <Outputaction>ab 3rd-line: experimentelle Therapie - Evidenzniveau ?, Empfehlungsgrad ? (AGO 2006: AGO ++)</Outputaction> <Action> <Output>ACHTUNG: Bei Rückgang der Progressionskinetik oder der Beschwerden kann der Wechsel zu einer Monochemotherapie indiziert sein! (vgl. Algorithmus zur systemischen Therapie)</Output> <Output>ACHTUNG: Während der Chemotherapie muss eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung erfolgen!(vgl. Statement 72)</Output>	Therapiesequenz Polychemotherapie mit Anthrazyklinvorbehandlung; Berücksichtigung des HER-2/neu-Status für die additive Trastuzumab-Therapie

Quelltext	Erläuterung
<Output>ACHTUNG: Eine Evaluation des Therapieeffektes sollte mindestens alle 3 Monate erfolgen!(vgl. Statement 72)</Output> </Action> </Node>	
<Node name="poly-ohne-anthra"> <Outputaction>Empfohlene Therapiesequenz (vgl. Algorithmus zur systemischen Therapie):</Outputaction> <Action> <Output>1st-line: Anthrazyklin + Taxan oder Anthrazyklin + Cyclophosphamid - Evidenzniveau ?, Empfehlungsgrad ? (AGO 2007: LOE 1b, GR A, AGO ++ für A+T)</Output> <Output>2nd-line: Vinorelbin oder Mitomycin C- Evidenzniveau ?, Empfehlungsgrad ? (AGO 2007: LOE 2b, GR B, AGO + (für Vinorelbin))</Output> <Output>ab 3rd-line: experimentelle Therapie – Evidenzniveau ?, Empfehlungsgrad ? (AGO 2007: AGO ++)</Output> </Action> <Action> <Output>ACHTUNG: Bei Rückgang der Progressionskinetik oder der Beschwerden kann der Wechsel zu einer Monochemotherapie indiziert sein! (vgl. Algorithmus zur systemischen Therapie)</Output> <Output>ACHTUNG: Während der Chemotherapie muss eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung erfolgen!(vgl. Statement 72)</Output> <Output>ACHTUNG: Eine Evaluation des Therapieeffektes sollte mindestens alle 3 Monate erfolgen!(vgl. Statement 72)</Output> </Action> </Node>	Therapiesequenz Polychemotherapie ohne Anthrazyklinvorbehandlung

3. Erstellen einer Empfehlung zur Therapie von lokalen Metastasen

Nach den Empfehlungen zur systemischen Therapie werden Empfehlungen für die lokale Therapie der Hauptmetastasenlokalisation ergänzt. Da diese sowohl in der S3-Leitlinie als auch in der der AGO nicht einheitlich gegliedert sind, weisen die einzelnen Statements eine unterschiedliche Struktur und Tiefe auf: Für die lokale Therapie von Hirnmetastasen ist es z.B. möglich, konkret auf die Anzahl der Metastasen (solitäre oder multiple Metastasen) näher einzugehen, während z.B. bei den viszeralen Metastasen allgemeine Hinweise den speziellen Empfehlungen zur Behandlung von Lungen- und Lebermetastasen sowie des malignen Pleuraergusses vorangestellt werden, ohne auf die Anzahl der Metastasen und daraus resultierende unterschiedliche Handlungsempfehlungen einzugehen (vgl. 3.6.3.3).

Tabelle 78: Quelltext zum Erstellen einer Empfehlung zur lokalen Therapie von Metastasen

Quelltext	Erläuterung
<Node name="metbehandlung"> <Outputaction>Empfohlene Maßnahmen zur gezielten Behandlung von Metastasen in Abhängigkeit von der Hauptmetastasenlokalisation:</Outputaction>	Allgemeiner Einführungstext

Quelltext	Erläuterung
<Action> <If>eq(value("hauptmetlok"), "skelett")</If> <Output>Für die spezielle Behandlung der Skelettmetastasen gibt es folgende Empfehlungen:</Output> <Output>STRAHLENTHERAPIE</Output> <Output>Die Strahlentherapie ist bei symptomatischen oder frakturgefährdeten Knochenmetastasen die lokale Therapie der Wahl.</Output> <Output>Indikationen zur Strahlentherapie sind (vgl. Statement 81):</Output> <Output>* lokale Schmerzsymptomatik</Output> <Output>* Stabilitätsgefährdung (ggf. in Kombination mit operativer Stabilisierung)</Output> <Output>* Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen, insbesondere neurologische Symptome (Notfall: Rückenmarkskompression)</Output> <Output>* pathologische Frakturen (sofern nicht operativ versorgbar)</Output> <Output>* postoperativ nach chirurgischer Behandlung von Knochenmetastasen, sofern lediglich nicht-resezierende Verfahren angewendet wurden.</Output> <Output>Evidenzniveau 1a, Empfehlungsgrad B</Output> <Output>Im Einzelnen gibt die AGO für die Radiotherapie von Knochenmetastasen folgende Evidenzniveaus an:</Output> <Output>* mit Frakturrisiko LOE 1a, GR B, AGO ++</Output> <Output>* mit Funktionseinschränkung LOE 1a, GR B, AGO ++</Output> <Output>* mit Knochenschmerzen LOE 1a, GR B, AGO ++</Output> <Output>* asymptomatische isolierte Knochenmetastasen LOE 5, GR D, AGO +/-</Output> <Output>(Anmerkung: Nur wenige Studien mit Brustkrebspatientinnen.)</Output> <Output>Für die Behandlung rezidivierender Knochenschmerzen in vorbestrahlten Skelettanteilen gibt die AGO folgende Evidenzniveaus an:</Output> <Output>* Einzeldosis Radiotherapie (1 * 8Gy) LOE 3b, GR C, AGO ++</Output> <Output>* fraktionierte Radiotherapie (6* 4Gy) LOE 3b, GR C, AGO +</Output> <Output>* Radionuklidtherapie LOE 3b, GR C, AGO +</Output> <Output>OPERATIVE THERAPIE</Output> <Output>Die operative Therapie von Skelettmetastasen erfolgt zur Schmerzbehandlung und zur Wiederherstellung oder zum Erhalt der Funktion und Stabilität im Sinne der Lebensqualität. </Output> <Output>Die Entscheidung zur Operation ist in Abhängigkeit von der Dringlichkeit und vom Therapieziel ggf. interdisziplinär durch Operateur (Chirurg, Orthopäde, Neurochirurg), Radioonkologen, betreuenden onkologisch versierten Facharzt und Schmerztherapeuten festzulegen. </Output> <Output>Evidenzniveau 1c, Empfehlungsgrad B (vgl.	Lokale Therapie von Skelettmetastasen; Empfehlungen zur Strahlentherapie Empfehlungen zur operativen Therapie

Quelltext	Erläuterung
Statement 82)</Output> <Output> Indikationen zur Therapie sind: </Output> <Output>* pathologische Frakturen (vor allem im Bereich der unteren Extremitäten und des Acetabulums)</Output> <Output>* instabile pathologische Wirbelkörperfrakturen </Output> <Output>* progrediente spinale oder radikuläre Kompressionen (strahlentherapeutische Option beachten)</Output> <Output>* drohende Frakturen der unteren Extremitäten. </Output> <Output>Evidenzniveau 1c, Empfehlungsgrad B (vgl. Statement 83)</Output> <Output> BISPHOSPHONATE </Output> <Output> Indikationen zur Bisphosphonattherapie sind: </Output> <Output>* Hyperkalzämie</Output> <Output>* metastasenbedingter Knochenschmerz</Output> <Output>* osteolytische Metastasen</Output> <Output>* Tumortherapie-induzierte manifeste Osteoporose. </Output> <Output>Evidenzniveau 1b, Empfehlungsgrad A (vgl. Statement 84)</Output> <Output> Für die Indikationen zum Einsatz von Bisphosphonaten gibt die AGO folgende Evidenzniveaus an: </Output> <Output>* Hyperkalzämie LOE 1a, GR A, AGO ++</Output> <Output>* Knochenmetastasen LOE 1a, GR A, AGO ++ </Output> <Output>* tumortherapieassoziierte Osteopenie LOE 1b, GR B, AGO ++</Output> <Output>* Prävention von Knochenmetastasen</Output> <Output>* frühes Mammakarzinom LOE 1b, GR D, AGO + (Studienteilnahme empfohlen)</Output> <Output>* fortgeschrittenes Mammakarzinom LOE 2b, GR C, AGO +/-</Output> <Output>* Prävention der Knochendichteminderung </Output> <Output> bei Patientinnen mit einem erhöhten</Output> <Output> Osteoporoserisiko LOE 2b, GR C, AGO +</Output> <Output>* Weiterbehandlung nach Progression LOE 5, GR D, AGO ++</Output> <Output> Nebenwirkungen der Bisphosphonattherapie gibt die AGO mit folgenden Evidenzgraden an: </Output> <Output> Renale Toxizität / Hypokalzämie </Output> <Output>* Risikofaktoren: Dosis, kurze Infusionszeit, kurze therapiefreie Intervalle LOE 1b, GR B, AGO ? </Output> <Output>* Gleichzeitige Therapie mit p.o. Kalzium und Vitamin D mit Zoledronat LOE 1b, GR B, AGO ++</Output> <Output> Kieferosteonekrosen (ONJ)</Output> <Output>* Niedrige Inzidenz von ONJ bei Brustkrebspatientinnen (z.B. vs multiples Melanom) LOE 2b, GR B, AGO ?</Output>	Empfehlungen zur Bisphosphonattherapie

Quelltext	Erläuterung
<Output>* Hauptrisikofaktor: Z.n. kieferchirurgischen Eingriffen (innerhalb 1 Jahr) LOE 2b, GR B, AGO ? </Output> <Output> Empfehlungen zur Vermeidung von Kieferosteonekrosen (LOE 4, GR C, AGO +)</Output> <Output>* Während der Bisphosphonattherapie sollten alle elektiven kieferchirurgischen Eingriffe am Kieferknochen vermieden werden. </Output> <Output>* Falls möglich, Optimierung des Zahnstatus vor Beginn einer Bisphosphonattherapie </Output> <Output>* Patientin über Risiko und Symptome einer Kieferosteonekrose informieren. </Output> <Output> Behandlung von Knochenmetastasen mit Radionukliden (gemäß AGO)</Output> <Output>(CAVE: Abwägung des potentiellen Therapiebenefits mit Risiken einer Myelosuppression)</Output> <Output>* Progression multipler / disseminierter Knochenmetastasen </Output> <Output> nach Ausschöpfung der Standardtherapie und bei </Output> <Output> therapierefraktären Schmerzen LOE 1b, GR B, AGO +</Output> <Output>* 186-Rhenium-Hydroxyethyliden-Diphosphonat LOE 2b, GR B, AGO +</Output> <Output>* 153-Samarium LOE 1b, GR B, AGO +</Output> <Output>* 89-Strontium LOE 1b, GR B, AGO +</Output>	
<Output> Behandlung von KNOCHENMETASTASEN DER WIRBELSÄULE (gemäß AGO)</Output> <Output> Behandlungsmöglichkeiten bei akuter Einengung des Spinalkanals bzw. bei Paraplegie sind :</Output> <Output>* operative Dekompression, Reduktion des Tumorvolumens </Output> <Output> operative Stabilisierung (kleiner 24h) und Radiotherapie LOE 2b, GR C, AGO ++</Output> <Output>* Radiotherapie der Wirbelsäule (kleiner 24h) +/- Steroide LOE 3b, GR C, AGO ++</Output> <Output>* zeitnaher Behandlungsbeginn LOE ?, GR ?, AGO ++</Output> <Output> Anmerkung: Die klinischen Studien beinhalteten verschiedene Tumorentitäten. </Output> <Output> Indikationen zur chirurgischen Intervention bei Knochenmetastasen der Wirbelsäule (LOE 2b, GR C, AGO ++)</Output> <Output>* Akute Einengung des Spinalkanals mit zunehmenden neurologischen Symptomen oder mit pathologischen Frakturen </Output> <Output>* Instabilitäten der Wirbelsäule </Output> <Output>* erneute Manifestation in vorbestrahlten Bereichen. </Output> <Output> Möglichkeiten der chirurgischen Behandlung (LOE 3b, GR C, AGO ++)</Output> <Output>* Marknägel </Output> <Output>* Osteosynthese </Output> <Output>* Knochenfragmentersatz durch PMMA oder Titanspacer </Output> <Output>* Endoprothesen </Output>	Lokale Therapie von Knochenmetastasen in der Wirbelsäule

Quelltext	Erläuterung
<Output>* Vertebroplastie / Osteoplastie</Output> </Action>	
<Action> <If>and(eq(value("hauptmetlok"), "hirn"), eq(value("anzmet"), 1))</If> <Output>Für die spezielle Behandlung isolierter / singulärer Hirnmetastasen gibt es folgende Empfehlungen:</Output> <Output>Eine isolierte Hirnmetastase kann, insbesondere bei kontrollierter extrazerebraler Erkrankung, durch Operation oder stereotaktische Einzeitbestrahlung bzw. fraktionierte Bestrahlung (SFRT) behandelt werden.</Output> <Output>Evidenzniveau 2a, Empfehlungsgrad C (vgl. Statement 85)</Output> <Output>Für die einzelnen Therapiealternativen gelten folgende Evidenzniveaus (gemäß AGO):</Output> <Output>* Neurochirurgie + Ganzhirnbestrahlung LOE 2a, GR B, AGO ++</Output> <Output>(verbessert lokale Kontrolle und Überleben)</Output> <Output>* Neurochirurgie LOE 2a, GR B, AGO ++</Output> <Output>* Stereotaktische Bestrahlung LOE 2a, GR B, AGO ++</Output> <Output>Für die Radiotherapie(RT) solitärer Hirnmetastasen gilt (gemäß AGO):</Output> <Output>* Ganzhirn-RT + stereotakt. RT (Boost) vs Ganzhirn-RT LOE 1b, GR A, AGO ++</Output> <Output>(verbessert lokale Kontrolle und Überleben)</Output> <Output>* Ganzhirn-RT LOE 1b, GR B, AGO +</Output> <Output>* Stereotakt. RT (Läsionen kleiner 3 cm Durchmesser) LOE 2a, GR B, AGO +</Output> <Output>(Vorteil: "single shot technique")</Output> <Output>* Stereotakt. fraktionierte RT (SFB) LOE 3b, GR B, AGO +/-</Output> </Action>	Lokale Therapie von Hirnmetastasen bei einer solitären Metastase
<Action> <If>and(eq(value("hauptmetlok"), "hirn"), gt(value("anzmet"), 1))</If> <Output>Für die spezielle Behandlung multipler Hirnmetastasen gibt es folgende Empfehlungen:</Output> <Output>Bei multiplen Hirnmetastasen ist die perkutane Bestrahlungsbehandlung des gesamten Hirnschädels (Ganzhirn-Bestrahlung), unterstützt durch Steroidmedikation bei Vorliegen eines perifokalen Ödems, indiziert, um bestehende neurologische Symptome zu kontrollieren.</Output> <Output>Wesentliche (passager vollständige) Besserungen von Symptomen werden bei Kopfschmerzen in 50-70%, bei Paresen in 30-40% und bei zerebralen Dysfunktionen in 40-50% erreicht.</Output> <Output>Evidenzniveau 2a, Empfehlungsgrad A (vgl. Statement 86)</Output> <Output>Für die einzelnen Therapiealternativen gelten folgende Evidenzniveaus (gemäß AGO):</Output>	Lokale Therapie von Hirnmetastasen bei multiplen Metastasen

Quelltext	Erläuterung
<Output>* Ganzhirn-RT +/- Steroide LOE 1a, GR A, AGO ++</Output> <Output>* verlängerte RT LOE 3b, GR B, AGO ++</Output> <Output>* 10 * 3Gy LOE 2b, GR B, AGO +</Output> <Output>* Ganzhirn-RT + Efaproxiral LOE 2b</Output> <Output>* Ganzhirn-RT + stereotaktische RT LOE 2b</Output> <Output>* Stereotaktische RT (1-4 Läsionen) LOE 3b, GR C, AGO +</Output> <Output>* Radiochemotherapie (Temozolomide; Topotecan) LOE 3b, GR C, AGO +/-</Output> <Output>* Steroide allein LOE 3a, GR B, AGO -</Output> <Output>* Chemotherapie allein LOE 3a, GR D, AGO -</Output> </Action>	
<Action> <If> eq(value("hauptmetlok"), "hirn")</If> <Output>Lokale Therapie der MENINGEOSIS CARCINOMATOSA</Output> <Output>Intrathekale oder -ventrikuläre Therapie</Output> <Output>* MTY 10-15mg 2-3*/Woche (+/- Folsäure) LOE 2b, GR B, AGO ++</Output> <Output>* Liposomales Cytarabin 50 mg, q 2 w LOE 3b, GR C, AGO ++</Output> <Output>* Thiothepa LOE 3b, GR C, AGO +</Output> <Output>* Steroide LOE 4, GR D, AGO +/-</Output> <Output>Radiotherapie</Output> <Output>* focal (bulky disease) LOE 4, GR D, AGO +</Output> <Output>* Ganzhirnbestrahlung LOE 4, GR D, AGO +</Output> <Output>* Neuroaxis (verbreitete spinale Läsionen) LOE 4, GR D, AGO -</Output> </Action>	Lokale Therapie der Meningeosis carcinomatosa
<Action> <If mode="or"> <If>eq(value("hauptmetlok"), "leber")</If> <If>eq(value("hauptmetlok"), "lunge")</If> <If>eq(value("hauptmetlok"), "pleura")</If> </If> <Output>Bei Vorliegen viszeraler Metastasen (Leber/Lunge/andere) kann in Einzelfällen eine lokale Therapie indiziert sein. Voraussetzungen dafür sind:</Output> <Output>* keine disseminierten Metastasen</Output> <Output>* kein Lokalrezidiv oder Zweitkarzinom</Output> <Output>* Metastasen in einem Lappen, bei Befall beider Lappen keine Operationsindikation</Output> <Output>* Auftreten der Metastase nicht vor einem Jahr nach Primärbehandlung.</Output> <Output>Evidenzniveau 3b, Empfehlungsgrad C (vgl. Statement 87)</Output> </Action>	Allgemeine Erläuterungen zur lokalen Therapie viszeraler Metastasen

Quelltext	Erläuterung
<Action> <If>eq(value("hauptmetlok"), "leber")</If> <Output>Für die spezielle Behandlung der Lebermetastasen gibt es folgende Empfehlungen:</Output> <Output>Wenn Lebermetastasen lokalisiert in einem Lappen auftreten, kann hier eine Metastasenresektion erfolgen.</Output> <Output>Alternativ kann auch eine Radiofrequenzablation erwogen werden.</Output> <Output>Nach der operativen Therapie muss eine systemische Therapie angeschlossen werden.</Output> <Output>Voraussetzung für die lokale Lebermetastasentherapie ist der Ausschluss von extrahepatischen Metastasen sowie von einem Lokal-/lokoregionären Rezidiv und Zweitkarzinomen.</Output> <Output>Die Metastase sollte frühestens ein Jahr nach Primärbehandlung aufgetreten sein.</Output> <Output>Für die lokale Therapie hepatischer Metastasen gelten folgende Evidenzniveaus (gemäß AGO):</Output> <Output>* Hepatische Metastasektomie (R0) LOE 3b, GR C, AGO +/-</Output> <Output> (in speziellen Fällen (Leberfunktion), mit isolierten Metastasen, FNA, perioperative Mortalität kleiner 5%)</Output> <Output>* regionale Chemotherapie LOE 3b, GR C, AGO +/-</Output> <Output>* regionale Strahlentherapie (SIRT) LOE 4, GR C, AGO +/-</Output> <Output>* Thermoablation (RFA, LITT, Kryotherapie) LOE 3b, GR C, AGO +/-</Output> </Action>	Lokale Therapie von Lebermetastasen
<Action> <If>eq(value("hauptmetlok"), "lunge")</If> <Output>Für die spezielle Behandlung der Lungenmetastasen gibt es folgende Empfehlungen:</Output> <Output>Eine Metastasenresektion ist nur angezeigt bei Vorliegen einer solitären Lungenmetastase oder bei Befall von nur einem Lappen nach Ausschluss extrapulmonaler Metastasen.</Output> <Output>Postoperativ wird eine systemische Therapie angeschlossen.</Output> <Output>Für die kurative Resektion von Lungenmetastasen wird eine 5-Jahres-Überlebensrate von bis zu 35% angegeben.</Output> <Output>Für die lokale Therapie isolierter Lungenmetastasen gilt folgendes Evidenzniveau (gemäß A-GO):</Output> <Output>* pulmonale Metastasektomie (R0) LOE 3b, GR C, AGO +/-</Output> <Output> (bei Patientinnen mit solitären Metastasen und längerem DFI)</Output> </Action>	Lokale Therapie von Lungenmetastasen
<Action> <If>eq(value("hauptmetlok"), "pleura")</If> <Output>Für die spezielle Behandlung des Pleuraergusses gibt es folgende Empfehlungen:</Output>	Lokale Therapie eines malignen Pleuraergusses

Quelltext	Erläuterung
<Output>Bei Auftreten einer Pleurakarzinose mit symptomatischer Ergussbildung kann eine Pleurodese indiziert sein.</Output> <Output>Evidenzniveau 2b, Empfehlungsgrad C (vgl. Statement 88)</Output> <Output>Wenn maligne Pleuraergüsse symptomatisch relevant sind und sonstige Manifestationen nicht im Vordergrund stehen, ist eine Pleurodese indiziert (Bleomycin oder Talkum).</Output> <Output>Die Therapie des Pleuraergusses mit Mitoxantron ist nicht eindeutig belegt. (vgl. Statement 88)</Output> <Output>Für die lokale Therapie des Pleuraergusses gelten folgende Evidenzniveaus (gemäß AGO):</Output> <Output>* Thorakoskopie und Talkum-Pleurodese LOE 1b, GR B, AGO ++</Output> <Output>* VATS (video-assisted thoracic surgery) LOE 5, GR D, AGO ++</Output> <Output>* Pleurodese</Output> <Output>* Talkum LOE 1b, GR B, AGO ++</Output> <Output>* Bleomycin LOE 2b, GR C, AGO +</Output> <Output>* Doxicyclin LOE 2b, GR C, AGO +/-</Output> <Output>* Mitoxantron LOE 2b, GR C, AGO +/-</Output> <Output>* verlängerte Applikation einer Pleuradrainage LOE ?, GR ?, AGO -</Output> <Output>Die Therapie erfolgt entsprechend Symptomatik, klinischer Manifestation und Response auf systemische Therapie.</Output> </Action>	
<Action> <If>or(eq(value("hauptmetlok"), "haut"),eq(value("hauptmetlok"), "weichteil"))</If> <Output>Für die spezielle Behandlung der Haut-/ Weichteilmetastasen gibt es folgende Empfehlungen:</Output> <Output>Umschriebene Hautmetastasen und Metastasen des Weichteilgewebes können im Gesunden exzidiert oder lokal perkutan bestrahlt werden.</Output> <Output>Bei wenig ausgebreiteten Befunden kann ein topisch wirksames Zytostatikum, z.B. Miltefosin, appliziert werden.</Output> <Output>Für die lokale Radiotherapie bei der Weichteil-Metastasierung gibt die AGO folgende Evidenzgrade an:</Output> <Output>* Querschnitt/RM-Kompression LOE 2b, GR C, AGO ++</Output> <Output>(wenn keine sofortige operative Intervention erfolgt)</Output> <Output>* Nervenplexus-Infiltration LOE 3b, GR C, AGO ++</Output> <Output>* Weichteilmetastasen LOE 3b, GR C, AGO ++</Output> <Output>Die Ergebnisse der lokalen Radiotherapie bei einer Weichteil-Metastasierung werden durch die AGO wie folgt benannt:</Output> <Output>* Querschnitt/RM-Kompression Ansprechrate 50-90% bei RT-Dosierung(Gy) 3-4 * 3 + 12-20 * 2</Output>	Lokale Therapie von Haut- und Weichteilmetastasen

Quelltext	Erläuterung
<Output>(Zeitfaktor! Therapiebeginn!)</Output> <Output>* Nervenplexus-Infiltration Ansprechrate ca. 90% bei RT-Dosierung(Gy) 20-30 * 2</Output> <Output>* Weichteilmetastasen Ansprechrate ca. 90% bei RT-Dosierung(Gy) 20-30 * 2 / 12 * 3 / 5 * 4</Output> </Action> </Node>	

4. Erstellen einer Empfehlung zur psychoonkologischen Betreuung

Im letzten Schritt werden Empfehlungen zur psychoonkologischen Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom ergänzt, die in der S3-Leitlinie im Kapitel C – Allgemeine Leitlinien und Therapiebegleitung – angeführt werden.

Tabelle 79: Quelltext zum Erstellen einer Empfehlung zur psychoonkologischen Therapie

Quelltext	Erläuterung
<Node name="psychonkolMassnahmen"> <Action> <Output>Empfehlungen zur psychoonkologischen Versorgung:</Output> <Output>Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in ein Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.</Output> <Output>Hierzu ist eine Fachkraft erforderlich.(GCP)</Output> <Output>Alle Patientinnen sollten von ärztlicher Seite frühzeitig über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden. (vgl. Statement 93, GCP)</Output> <Output>Zielbereiche psychoonkologischer Interventionen beim Mammakarzinom sind:</Output> <Output>* Angst, Depression, Belastungserleben</Output> <Output>* Krankheitsverarbeitung, Krankheitseinstellungen</Output> <Output>* gesundheitsbezogene Lebensqualität und funktioneller Status</Output> <Output>* Körperbild</Output> <Output>* Selbstkonzept</Output> <Output>* Soziale Beziehungen, Kommunikation</Output> <Output>* Sexualität</Output> <Output>* Fatigue</Output> <Output>* Schmerzen</Output> <Output>* Behandlungscompliance</Output> <Output>Psychoonkologische Interventionen sind am individuellen Bedarf der Patientinnen auszurichten und sollten frühestmöglich angeboten werden.</Output> <Output>Die differentielle Indikationsstellung sowie die Durchführung der Behandlung erfolgen durch eine geschulte psychoonkologische Fachkraft.</Output> <Output>Zur Bedarfsfeststellung sind neben dem klinischen Urteilsbild geeignete Screening-Verfahren anzuwenden. (vgl. Statement 94, GCP)</Output>	Empfehlungen zur psychoonkologischen Versorgung von Patientinnen mit Mammakarzinom gemäß S3-Leitlinie

Quelltext	Erläuterung
<Output>Zur Gewährleistung einer Kontinuität der psychoonkologischen Betreuung nach der stationären Behandlung soll die Patientin über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote informiert werden</Output> <Output>(Krebsberatungsstellen, ambulante Psychotherapeuten, Sozialhilfegesetz etc.). (vgl. Statement 95, GCP)</Output> <Output>Die Lebensqualität der Patientin sollte während Diagnostik, Therapie und Nachsorge (regelmäßig) beurteilt werden, insbesondere auch um einen möglichen psychoonkologischen Betreuungsbedarf zu ermitteln.</Output> <Output>Hilfreich hierbei sind standardisierte Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität, die von der Patientin unbeeinflusst ausgefüllt werden sollen. (vgl. Statement 96, GCP)</Output> </Action> </Node>	

3.8.2 Das Informationssystem „M@X-Guide“

Wie bereits in den einleitenden Absätzen dieses Kapitels ausführlich dargestellt, reicht eine reine Bereitstellung der Leitlinie in computerisierter Form nicht aus, da daraus zum einen ein Verlust an Information entstehen kann (vgl. 3.2.1). Zum anderen würden die für den Arzt notwendigen Informationen zum fachlichen Verständnis der Leitlinie einerseits und damit auch zur korrekten Bedienung des wissensbasierten Systems andererseits fehlen, so dass die Grundlagen für die fachliche Einschätzung der erstellten Therapieempfehlung unter Umständen nicht gegeben wären.

Aus diesem Grund unterstützt das Informationssystem „M@X-Guide“ sowohl das fachliche Verständnis durch das Bereitstellen des Leitlinientextes sowie der verwendeten Literatur und gibt außerdem weiterführende Informationen, z.B. zu den Dosierungsempfehlungen der Leitlinie, zu verschiedenen Medikamenten, zur Literatur, zur Behandlung von Tumorschmerzen und zu fachlich relevanten Internetseiten in Form von Hyperlinks.

3.8.2.1 Das Content-Management-System „BuddyW“

Das deutschsprachige System BuddyW ist ein offline Content-Management-System (CMS), das die Erstellung und Bereitstellung von Inhalten auf einer Webseite ermöglicht. Hierzu stellt BuddyW einen WYSIWYG-Editor zum Bearbeiten und Verwalten der Inhalte zur Verfügung, der offline genutzt werden kann. Neben dem proprietären Datenformat *.bww, in dem der gesamte Internetauftritt gespeichert ist, erstellt BuddyW einzelne HTML-Seiten, die in einem eigenen Verzeichnis abgelegt werden und so vor dem Deployment auf den Webserver noch bearbeitet werden können.

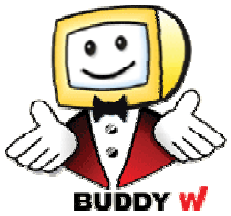


Abbildung 86: Logo des CMS „BuddyW“

Zentrales Element in BuddyW sind die sogenannten Bausteine, welche die Inhalte umfassen. Diese können beliebig editiert, mit Texten und Bildern versehen und auf verschiedenen Webseiten angeordnet werden. So können einzelne Bausteine auch gleichzeitig auf mehreren Webseiten genutzt werden.
Als weitere Funktionalität bietet BuddyW eine flexible Scriptengine an, so dass der Funktionsumfang modular um Add-ons wie z.B. Kontaktformulare, Import-Scripte für HTML, Shop-Systeme o.Ä. erweitert werden kann [WWW28].
Für das Informationssystem M@X-Guide werden zur Unterstützung der folgenden Funktionalitäten jeweils eigene Webseiten angelegt und mit den entsprechenden Inhalten gefüllt:

- Lesen des Leitlinientextes
- Ansicht der Algorithmen
- Ansicht der Dosierungsempfehlungen
- Ansicht von Medikamenteninformationen
- Ansicht von Literatur: Studien und Leitlinien
- Ansicht von Bewertungskriterien / -indices
- Ansicht von Empfehlungen zur Tumorschmerztherapie
- Ansicht von weiterführenden Links

Die nachfolgenden Unterabschnitte stellen dar, wie die gewünschte Funktionalität jeweils über eine Webseite des CMS implementiert wurde.

3.8.2.2 Lesen des Leitlinientextes

Die Bereitstellung des Leitlinientextes für sich allein genommen weist zwar nur einen geringen Nutzen auf (vgl. Abbildung 49), dennoch ist es aus den folgenden Gründen im Rahmen des Informationssystems M@X-Guide durchaus sehr sinnvoll, dem Anwender des Systems den Originaltext der Leitlinie zu präsentieren:

- Der behandelnde Arzt kann sich so direkt in seiner normalen Arbeitsumgebung mit den Inhalten und Empfehlungen der S3-Leitlinie vertraut machen.
- In den Empfehlungen des Systems wird immer auf die konkrete Wissensquelle aus der Leitlinie verwiesen. So ist es möglich – bei Nachfragen oder Unsicherheiten – ohne weiteren Aufwand den Originaltext und die dort verwendeten Formulierungen und Erläuterungen zu Rate zu ziehen.

Um eine schnellere und einfachere Navigation durch den Text der Leitlinie zu gewährleisten, ist dieser mit Hyperlinks und Querverweisen versehen, so dass der Arzt direkt zu dem Bereich gelangen kann, der ihn interessiert.
Der folgende Screenshot zeigt exemplarisch den Beginn des Kapitels B der S3-Leitlinie mit den vorangestellten Hyperlinks zur einfacheren Navigation, die durch Unterstreichung gekennzeichnet sind:

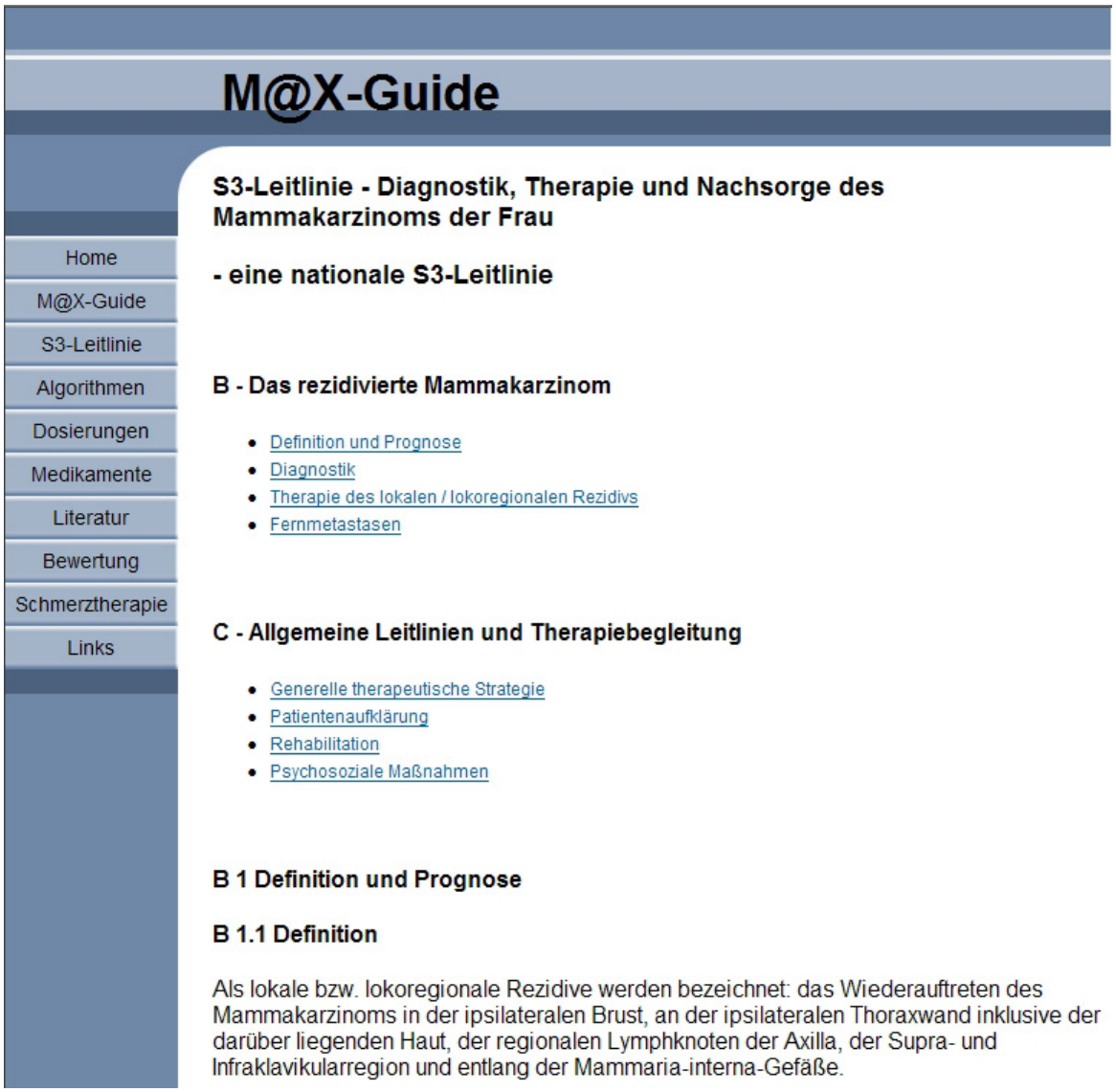
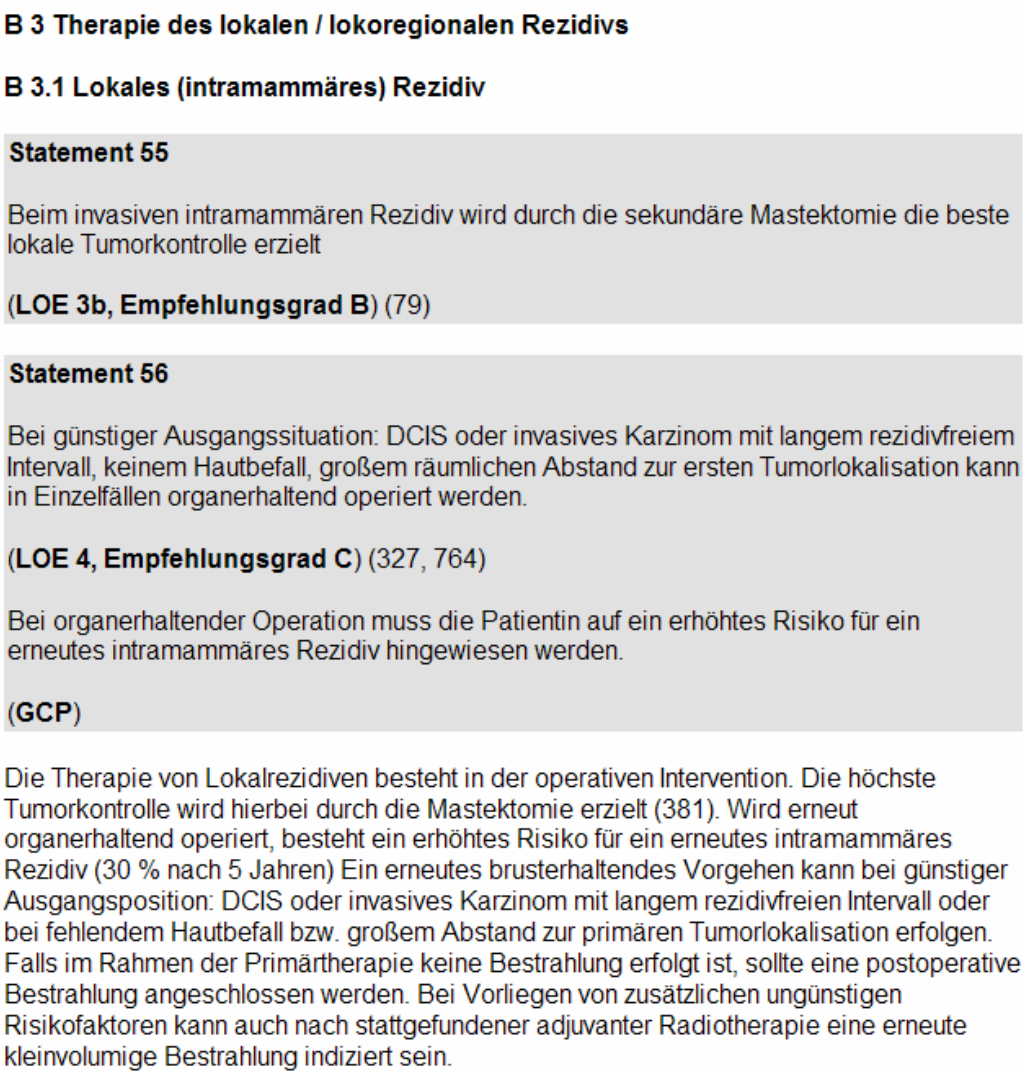


Abbildung 87: Screenshot der Webseite „S3-Leitlinie“

Um auch optisch eine einfachere Navigation durch den Leitlinientext zu ermöglichen, sind die einzelnen Statements durch einen grauen Rahmen hervorgehoben, so dass sie sich deutlich vom übrigen Text der Leitlinie abgrenzen lassen:



B 3 Therapie des lokalen / lokoregionalen Rezidivs

B 3.1 Lokales (intramammäres) Rezidiv

Statement 55

Beim invasiven intramammären Rezidiv wird durch die sekundäre Mastektomie die beste lokale Tumorkontrolle erzielt

(**LOE 3b, Empfehlungsgrad B**) (79)

Statement 56

Bei günstiger Ausgangssituation: DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreiem Intervall, keinem Hautbefall, großem räumlichen Abstand zur ersten Tumorlokalisation kann in Einzelfällen organerhaltend operiert werden.

(**LOE 4, Empfehlungsgrad C**) (327, 764)

Bei organerhaltender Operation muss die Patientin auf ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv hingewiesen werden.

(**GCP**)

Die Therapie von Lokalrezidiven besteht in der operativen Intervention. Die höchste Tumorkontrolle wird hierbei durch die Mastektomie erzielt (381). Wird erneut organerhaltend operiert, besteht ein erhöhtes Risiko für ein erneutes intramammäres Rezidiv (30 % nach 5 Jahren) Ein erneutes brusterhaltendes Vorgehen kann bei günstiger Ausgangsposition: DCIS oder invasives Karzinom mit langem rezidivfreien Intervall oder bei fehlendem Hautbefall bzw. großem Abstand zur primären Tumorlokalisation erfolgen. Falls im Rahmen der Primärtherapie keine Bestrahlung erfolgt ist, sollte eine postoperative Bestrahlung angeschlossen werden. Bei Vorliegen von zusätzlichen ungünstigen Risikofaktoren kann auch nach stattgefundener adjuvanter Radiotherapie eine erneute kleinvolumige Bestrahlung indiziert sein.

Abbildung 88: Screenshot der Webseite „S3-Leitlinie“ – Hervorhebung der Statements

Bei der Realisierung wurde für das Kapitel B 3 – Therapie des lokalen / lokoregionalen Rezidivs – besonderes Augenmerk auf die Verwendung einzelner Textbausteine im CMS gelegt, um so die Aktualisierung der Leitlinientexte möglichst einfach zu halten. Aufgrund des geringen Umfangs des Kapitels C – Allgemeine Leitlinien und Therapiebegleitung – wurde auf eine weitere Aufteilung in einzelne Bausteine verzichtet.

3.8.2.3 Ansicht der Algorithmen

Der Arzt kann sich die in der S3-Leitlinie und in dem WBS verwendeten Algorithmen in graphischen Aufbereitungen ansehen und so anhand des Graphen den Weg zu einer Therapieempfehlung nachvollziehen.

In das CMS sind folgende Grafiken eingepflegt:

- Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom (zu B4.3, Anhang 5, S3-Leitlinie),
- Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom – Fortsetzung 1 (zu B4.3, Anhang 5, S3-Leitlinie),

- Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom – Fortsetzung 2 (zu B4.3, Anhang 5, S3-Leitlinie),
- Algorithmus zur systemischen Therapie beim metastasierten Mammakarzinom des wissensbasierten Systems M@X-Guide,
- Algorithmus zur metastasenlokalisationsbezogenen Therapie des wissensbasierten Systems M@X-Guide.

Über Hyperlinks am Anfang der Seite sind alle graphischen Darstellungen aufgeführt und können durch einen Mausklick direkt angezeigt werden:

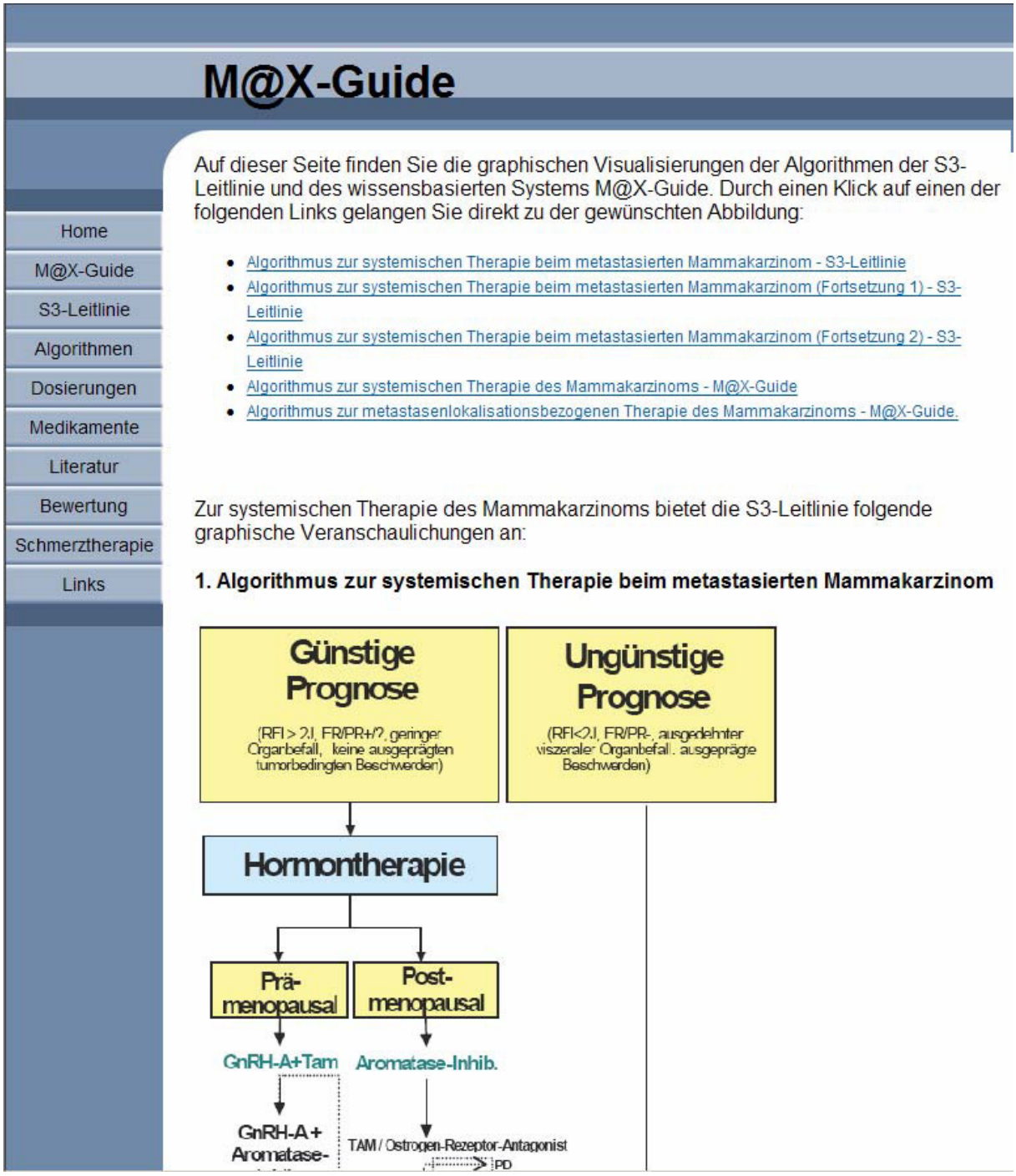


Abbildung 89: Screenshot der Webseite „Algorithmen“

3.8.2.4 Ansicht der Dosierungsempfehlungen

Die Empfehlungen der S3-Leitlinie beziehen sich nicht auf einzelne Medikamente, sondern auf Medikamentengruppen. Daher ist es auch im Rahmen der Therapieempfehlung nicht möglich, konkrete Medikamente zu nennen. Im Anhang 6 der S3-Leitlinie befinden sich Dosierungsempfehlungen für die Monotherapie – getrennt nach Substanzgruppen – und die Kombinationstherapie.

Da in der S3-Leitlinie für die Hormontherapie keine Dosierungsangaben vorhanden sind, werden für diesen Bereich die Angaben des Manuals „Onkologische Therapie 2007“ der Universitätsfrauenklinik Ulm verwendet.

Des Weiteren finden sich hier die ausführlich formulierten Chemotherapieprotokolle aus dem genannten Manual, die folgende Angaben enthalten:

- Indikation
- Dosierung
- Intervall
- Voruntersuchungen
- CAVE

Anhand der vom WBS generierten Therapieempfehlung kann sich der Arzt hier die entsprechende Dosierungsempfehlung für die einzelnen Präparate der Medikamentengruppe sowie weitere Informationen ansehen.

Substanzgruppe	Substanz	Dosierung	Zyklus
Anthrazykline	Adriamycin	20 mg/m²	q 1w
	Adriamycin	60 mg/m²	q 3w
	Epirubicin	30 mg/m²	q 1w
	Epirubicin	90 mg/m²	q 3w
Taxane	Docetaxel	35 mg/m²	q 1w
	Docetaxel	100 mg/m²	q 3w
	Paclitaxel	80-90 mg/m²	q 1w
	Paclitaxel	175 mg/m²	q 3w
Vinkaalkaloide, Antimetabolite	Capecitabin	1250 mg/m² bid d1-14	q 3w
	Gemcitabin	1250 mg/m² d1+8	q 1w
	Vinorelbin	25-30 mg/m² d1	q 1w
Liposomales Doxorubicin	Myocet	75 mg/m²	q 3w
	Caelyx	50 mg/m²	q 3w

Abbildung 90: Screenshot der Webseite „Dosierungen“

Durch die Hyperlinks zu Beginn der Seite kann der Anwender schnell zu den unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen (Chemo- und Hormontherapie) der verschiedenen Quellen gelangen.

Die beiden nachfolgenden Abbildungen zeigen exemplarisch die konkreten Empfehlungen: bei den hormonellen Monotherapien aufgeteilt nach den Medikamentengruppen und bei den Chemotherapieprotokollen nach den verschiedenen Kombinationsformen der Zytostatika.

Dosierungsempfehlungen für die palliative endokrine Therapie (Manual onkologische Therapie)

Monotherapien

Gruppe	Medikament	Dosierung	Therapiedauer
Tamoxifen	Tamoxifen	20 mg/d p.o. (palliativ bis 50 mg)	nach Ansprechen, mindestens 3 Monate
Aromatasehemmer / -inhibitoren	Letrozol (Femara®) Anastrozol (Arimidex®) Exemestan (Aromasin®)	2,5 mg/d p.o. 1 mg/d p.o. 25 mg/d p.o.	%
Hochdosierte Gestagene	Medroxyprogesteronacetat (MPA; Farlutal)	2-4 * 250 mg/d p.o. (=500-1000 mg/d)	Spiegelbestimmung! (> 100 ng/mL ist Zielwert)
GnRH-Antagonisten	Zoladex® Enantone Gyn® Trenantone®	3,6 mg s.c. q 28d 3,75 mg s.c. q28d 11,25 mg s.c. q12w	%
Fulvestrant	Faslodex®	250 mg Fertigspritze i.m. q28d	mindestens 3 Monate; nach Ansprechen

Abbildung 91: Screenshot der Dosierungsempfehlungen für die palliative Therapie aus dem „Manual onkologische Therapie“

Chemotherapieprotokolle für die palliative Therapie (Manual onkologische Therapie)

Epirubicin – Cyclophosphamid – EC			
Indikation	Mammakarzinom, palliativ		
Dosierung	Epirubicin Cyclophosphamid	90 mg/m² 600 mg/m²	d1 d1
Intervall	q21d 4 - 6 Zyklen		
Voruntersuchungen	EKG und Echokardiographie vor 1. und 4. Zyklus und bei Symptomatik		
CAVE	irreversible Kardiotoxizität ab 1000 mg/m² Epi-Gesamtdosis Hohes Nekrosepotential von Epirubicin bei Paravasat		

CMF			
Indikation	Mammakarzinom, palliativ		
Dosierung	Cyclophosphamid Methotrexat 5-Fluorouracil	600 mg/m² 40 mg/m² 600 mg/m²	d1+8 d1+8 d1+8
Intervall	q28d 6 Zyklen Strahlentherapie nach dem 6. Zyklus		
Voruntersuchungen	–		
CAVE	Methotrexat-bedingte Mukositis Knochenmarkstoxizität		

Abbildung 92: Screenshot der Chemotherapieprotokolle für die palliative Therapie aus dem „Manual onkologische Therapie“

3.8.2.5 Ansicht von Medikamenteninformationen

Über die Seite „Medikamente“ erhält der behandelnde Arzt zusätzliche Informationen zu Wirkung, Nebenwirkungen und weiteren Besonderheiten der Medikamente, die zur palliativen Therapie des Mammakarzinoms zugelassen sind. Die einzelnen Medikamente sind jeweils der Therapieform (Chemo-, Hormon- bzw. Immuntherapie) zugeordnet und dann nach den Wirkstoffgruppen weiter aufgeteilt. Die hier angeführten Informationen stammen aus dem „Manual onkologische Therapie“ der Universitätsfrauenklinik in Ulm aus dem Jahr 2007.

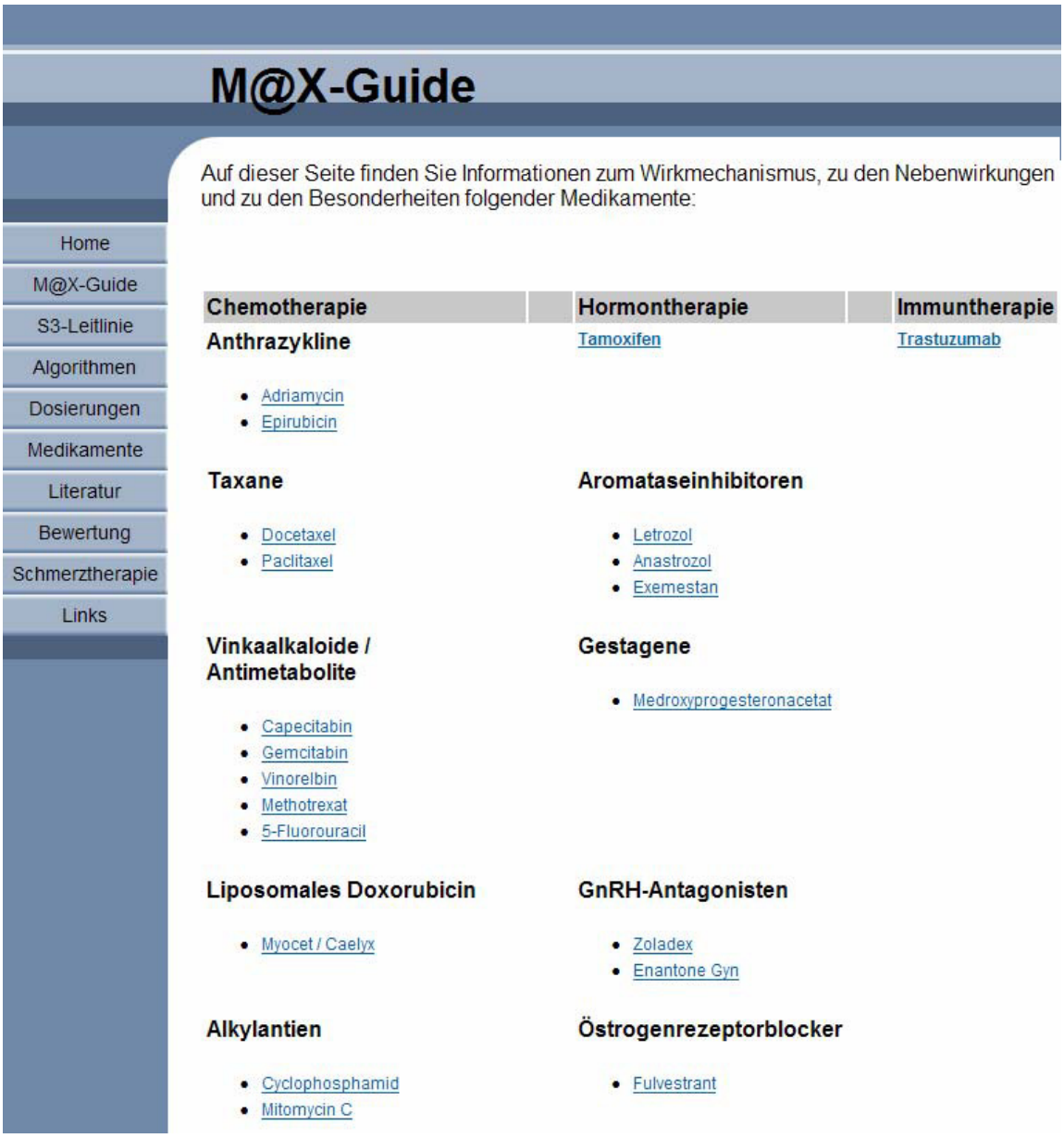
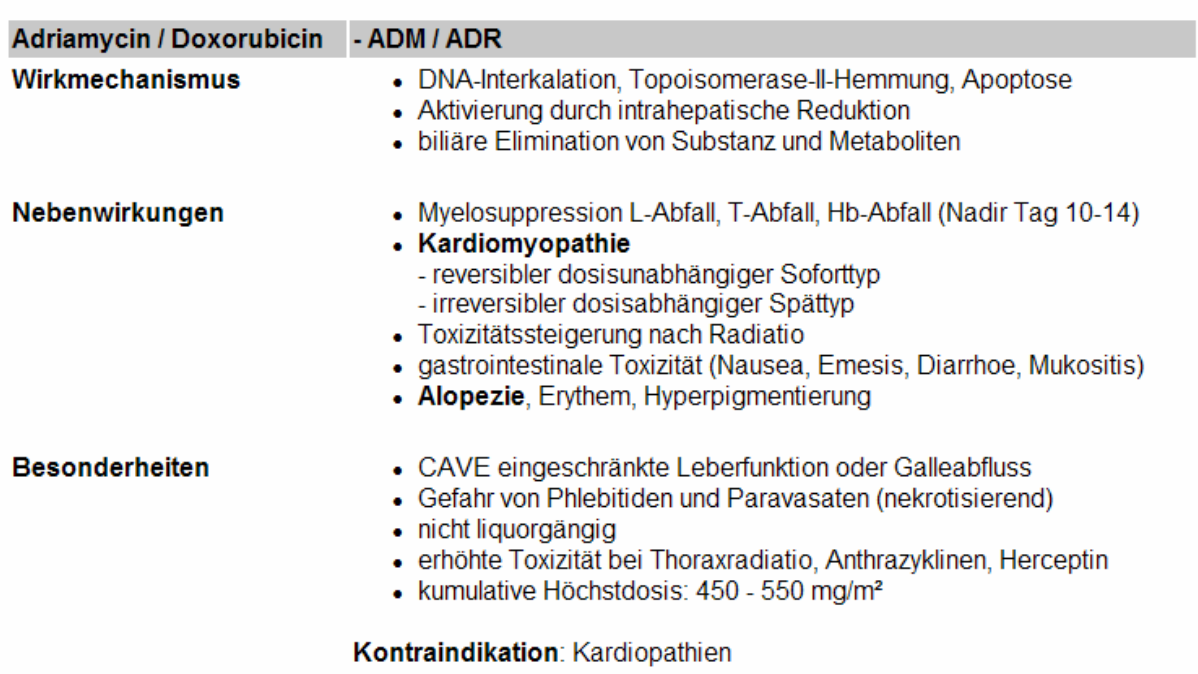


Abbildung 93: Screenshot der Webseite „Medikamenteninformationen“

Die in der tabellarischen Übersicht angegebenen einzelnen Medikamente sind mit einem Hyperlink versehen, über den direkt zum erläuternden Text navigiert werden kann, so wie es in Abbildung 94 exemplarisch für das Medikament Adriamycin / Doxorubicin dargestellt ist:



Adriamycin / Doxorubicin	- ADM / ADR
Wirkmechanismus	• DNA-Interkalation, Topoisomerase-II-Hemmung, Apoptose • Aktivierung durch intrahepatische Reduktion • biliäre Elimination von Substanz und Metaboliten
Nebenwirkungen	• Myelosuppression L-Abfall, T-Abfall, Hb-Abfall (Nadir Tag 10-14) • **Kardiomyopathie** - reversibler dosisunabhängiger Soforttyp - irreversibler dosisabhängiger Spättyp • Toxizitätssteigerung nach Radiatio • gastrointestinale Toxizität (Nausea, Emesis, Diarrhoe, Mukositis) • **Alopezie**, Erythem, Hyperpigmentierung
Besonderheiten	• CAVE eingeschränkte Leberfunktion oder Galleabfluss • Gefahr von Phlebitiden und Paravasaten (nekrotisierend) • nicht liquorgängig • erhöhte Toxizität bei Thoraxradiatio, Anthrazyklinen, Herceptin • kumulative Höchstdosis: 450 - 550 mg/m²

Kontraindikation: Kardiopathien

Abbildung 94: Screenshot der Medikamenteninformation zu Adriamycin / Doxorubicin

3.8.2.6 Ansicht von Literatur – Studien

Durch die Webseite „Literatur – Studien“ bekommt der behandelnde Arzt die Möglichkeit, sich die in der S3-Leitlinie verwendeten Studien – geordnet nach den Statements – anzusehen. Hierdurch soll das Rückverfolgen der Leitlinienempfehlung aus den angeführten Originalquellen vereinfacht werden.

Alle zu einem Statement gehörenden Literaturquellen können über einen Hyperlink auf der Nummer des Statements eingesehen werden.

Im CMS wurde bei der Implementierung für jedes Statement und die dazugehörende Literatur ein eigener Textbaustein verwendet, so dass auch hier eine einfache Aktualisierung im Falle einer Änderung des Leitlinientextes möglich ist.

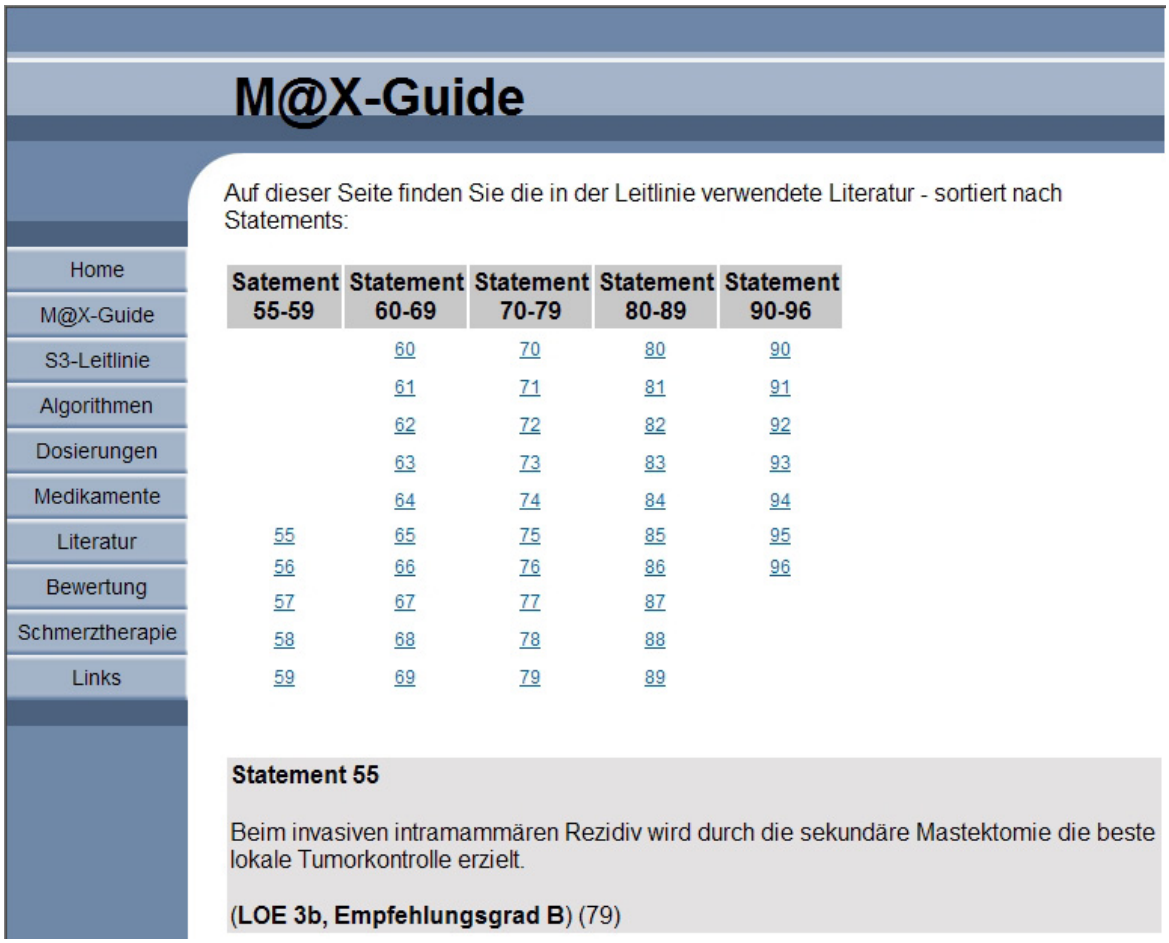


Abbildung 95: Screenshot der Webseite „Literatur – Studien“

Zur einfacheren Navigation ist eine Liste aller Statements an den Beginn der Seite gestellt, die über jeweils einen Hyperlink direkt zu dem gewünschten Statement und den dazugehörenden Literaturquellen führen.

3.8.2.7 Ansicht von Literatur – Leitlinien

Analog zur Webseite „Literatur – Studien“ werden auf der Webseite „Literatur – Leitlinien“ Links zu nationalen und internationalen Leitlinien geordnet nach den erstellenden Institutionen angeführt.

Auch über diese Seite soll es dem behandelnden Arzt erleichtert werden, weiterführende und interessierende Informationen ohne zusätzlichen Aufwand durch eigene Internet-Recherche zu erhalten sowie in Zweifelsfällen weitere Leitlinien für den Behandlungsprozess zu Rate zu ziehen.

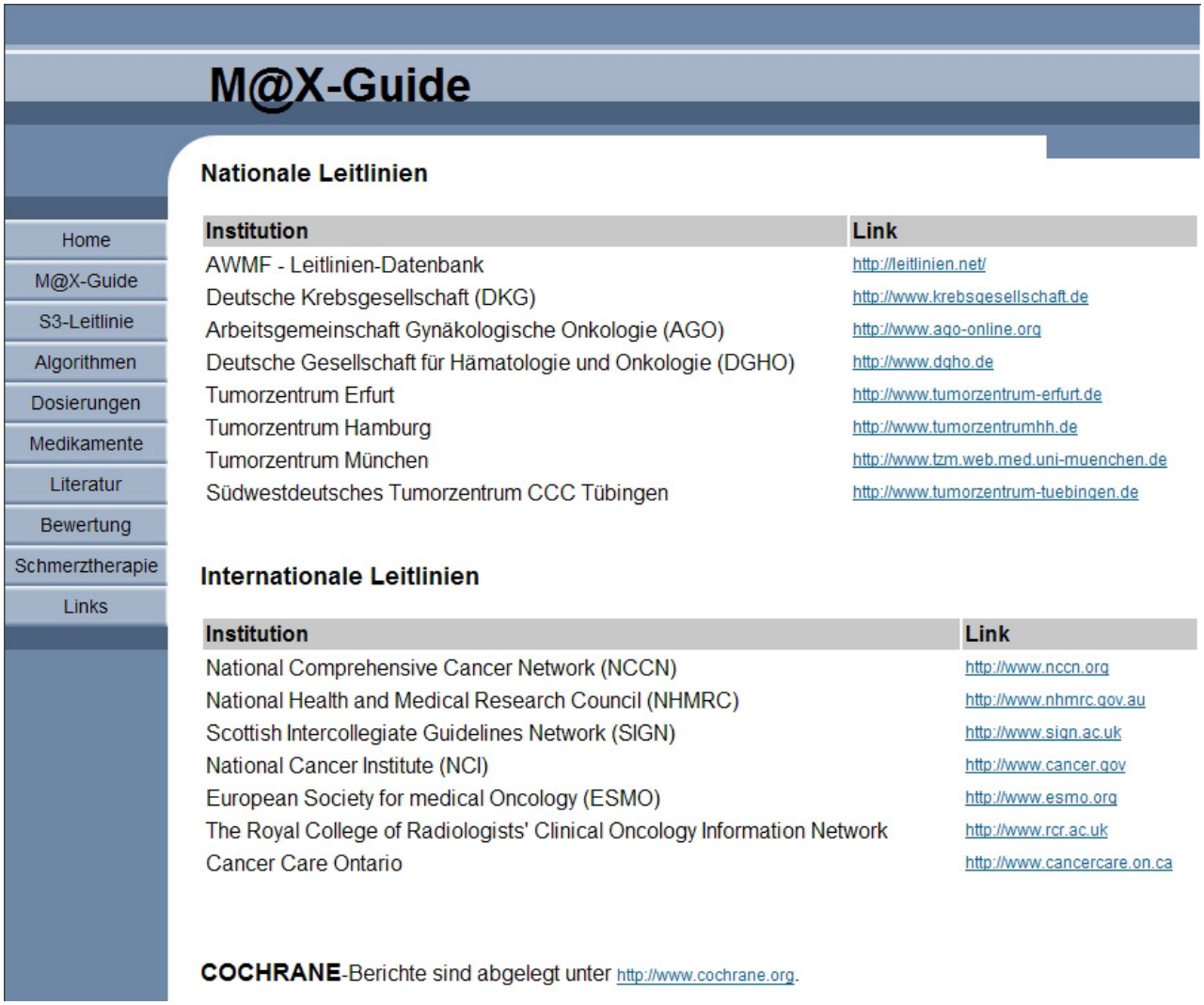


Abbildung 96: Screenshot der Webseite „Literatur – Leitlinien“

3.8.2.8 Ansicht von Bewertungskriterien / -indices

Da der Algorithmus der Wissensbasis mit der Abfrage des Possinger-Scores zur Einschätzung der allgemeinen Therapiesituation beginnt, soll der Arzt zusätzlich durch das Informationssystem Hinweise zur Verwendung, Berechnung und Bewertung dieses Scores erhalten. Außerdem werden hier folgende in der Onkologie gebräuchlichen Bewertungskriterien bzw. -indices aufgelistet und erklärt:

- Erfolgskriterien antineoplastischer Therapie
- Karnofsky-Index
- Allgemeinzustand nach WHO, SAKK, ECOG
- Stufenschema der WHO zur Tumorschmerztherapie
- Nebenwirkungs- und Toxizitätsindex der Zytostatikatherapie des NCI

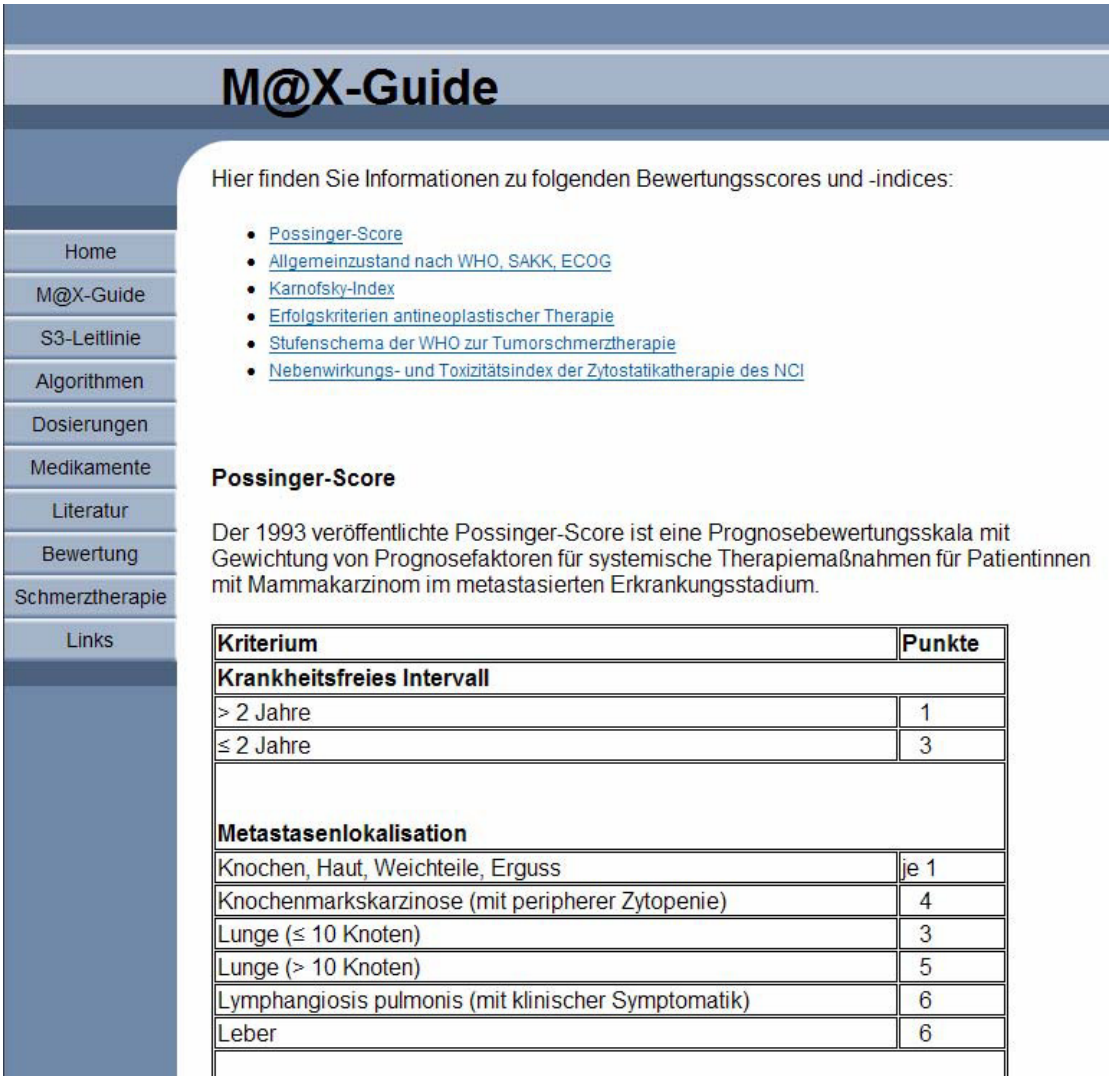


Abbildung 97: Screenshot der Webseite „Bewertung“

Im oberen Teil findet sich eine mit Hyperlinks versehene Übersicht aller auf dieser Seite enthaltenen Bewertungskriterien bzw. -indices. Zu jedem einzelnen Score bzw. Index werden eine kurze Information sowie die Berechnungsformel und die Bewertung des Ergebnisses angegeben.

3.8.2.9 Ansicht von Empfehlungen zur Tumorschmerztherapie

Da sich in der S3-Leitlinie keine weiteren Angaben zu einer Tumorschmerztherapie finden, diese Therapie aber gerade bei der palliativen Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom von großer Bedeutung ist, sind in dem Informationssystem die Empfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft aus der Arzneiverordnung in der Praxis – Tumorschmerzen (3. Auflage 2007) eingearbeitet.

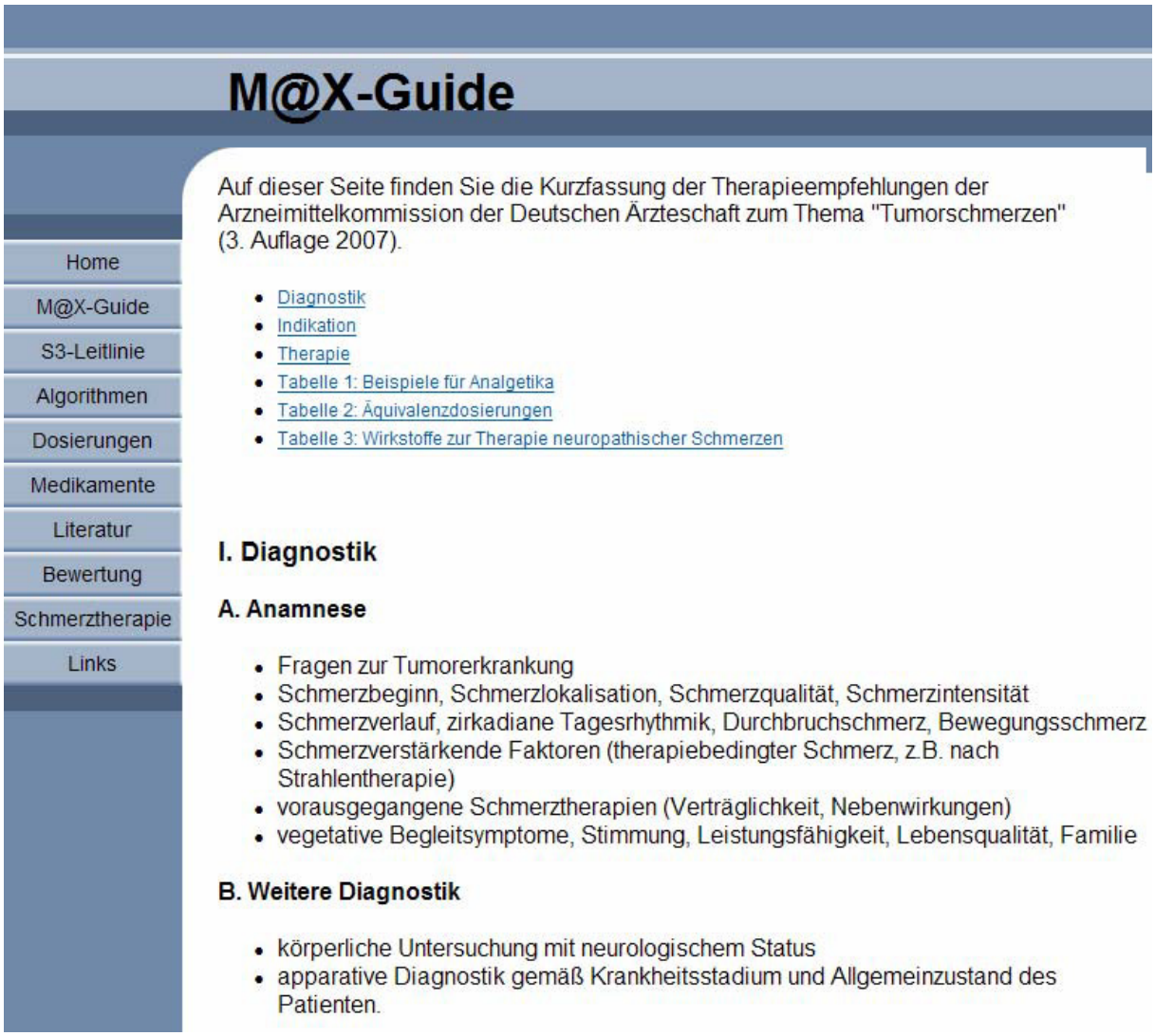


Abbildung 98: Screenshot der Webseite „Schmerztherapie“

Über Hyperlinks zu Beginn der Seite kann auch hier wieder direkt zum interessierenden Bereich navigiert werden.

3.8.2.10 Ansicht von weiterführenden Links

Sortiert nach verschiedenen Kategorien finden sich hier Hyperlinks auf Webseiten von Fachgesellschaften, elektronischen Zeitschriften etc., die mit einem kurzen Beschreibungstext ergänzt sind. So kann der Arzt direkt aus dem System informative Internetauftritte auswählen, die sich dann durch einen Mausklick in einem neuen Fenster öffnen.

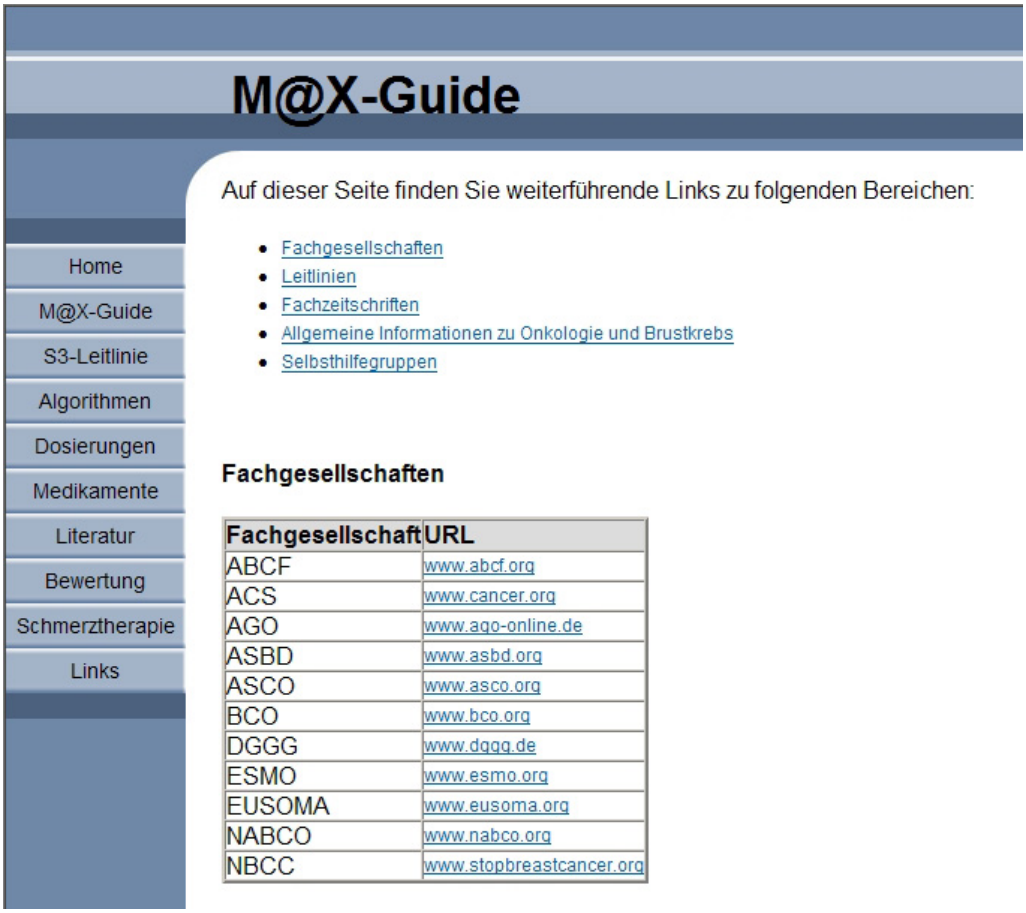


Abbildung 99: Screenshot der Webseite „Links“

Über einen Hyperlink zu Beginn der Seite sind die den folgenden Bereichen zugeordneten Links direkt erreichbar:

- Fachgesellschaften
- Leitlinien
- Fachzeitschriften
- Allgemeine Informationen zu Onkologie und Brustkrebs
- Selbsthilfegruppen.

3.9 Test des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ über die von XMORAL bereitgestellte Testoberfläche

Für den ausführlichen Test des wissensbasierten Systems vor der Integration in das Informationssystem wurde die von XMORAL zur Verfügung gestellte Testoberfläche verwendet.

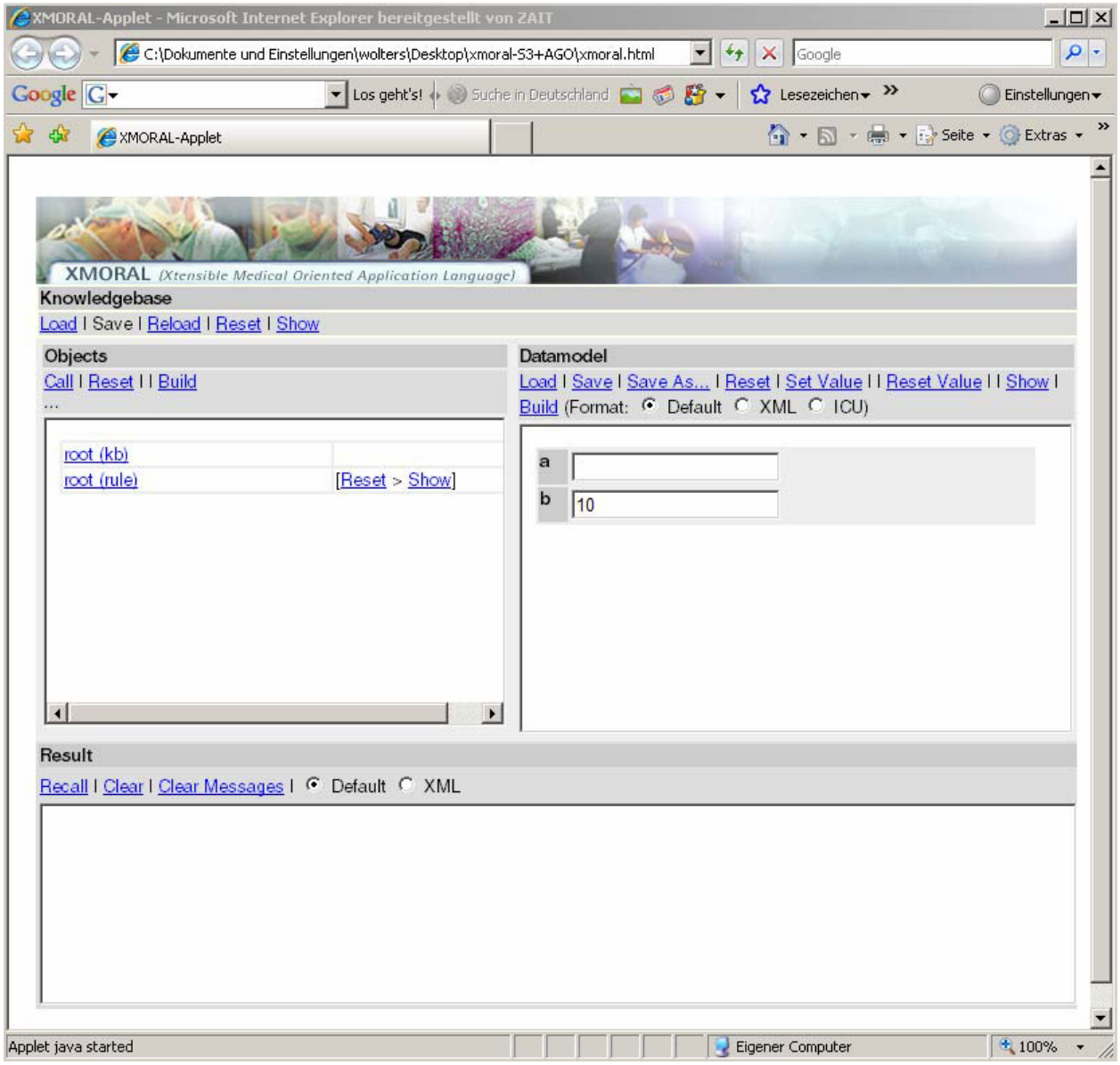


Abbildung 100: Oberfläche von XMORAL zum Testen von Wissensbasen

Mit Hilfe dieser Oberfläche ist es möglich, die gewünschte Wissensbasis zu laden. Die dort enthaltenen Variablen werden dann in Form eines einfachen Eingabeformulars auf der Oberfläche angezeigt, so dass die jeweiligen Werte eingetragen werden können:

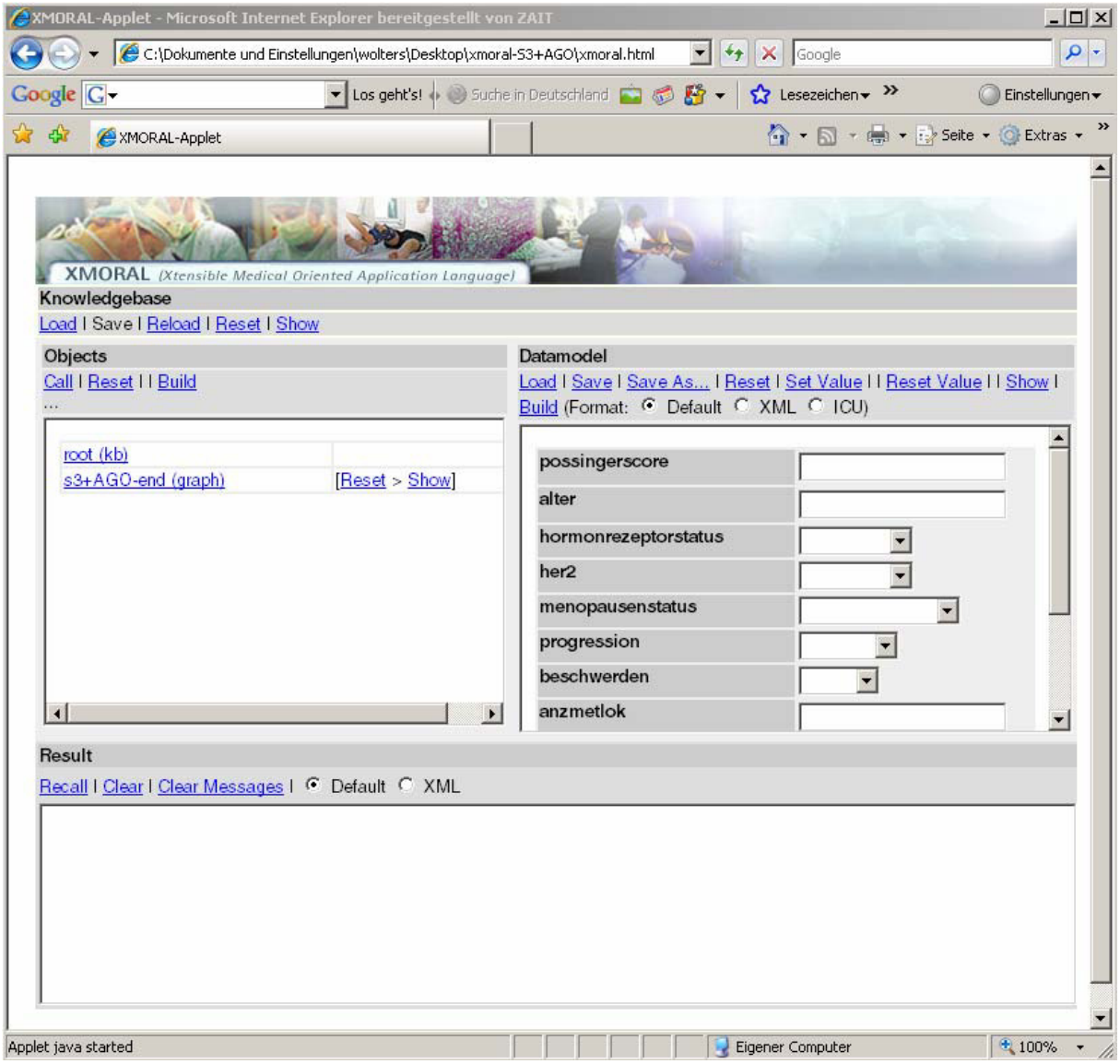


Abbildung 101: Oberfläche von XMORAL zum Testen der Wissensbasis von M@X-Guide

Im unteren Teil der Testoberfläche befindet sich ein Ergebnisbereich, in dem die vom WBS erstellte Therapieempfehlung angezeigt wird.

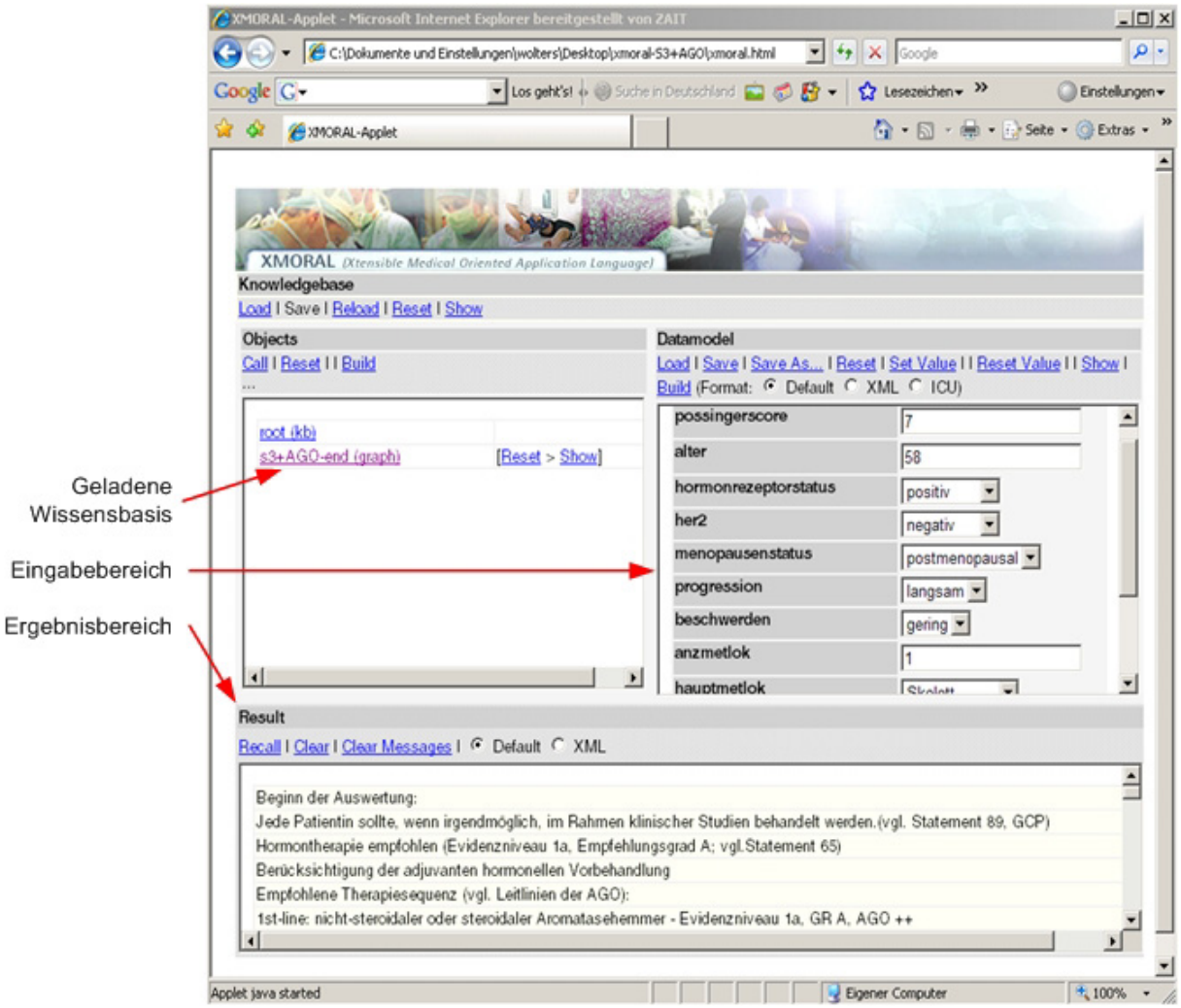


Abbildung 102: Oberfläche von XMORAL mit Anzeige des Auswertungsergebnisses

Anhand dieser Oberfläche wurde das System auf Vollständigkeit und Korrektheit bezüglich des Algorithmus und der erstellten Therapieempfehlung überprüft, im Einzelnen gehörten hierzu folgende Tests:

- Simulieren aller verschiedenen Eingabemöglichkeiten anhand der graphischen und textuellen Beschreibung des Algorithmus durch die Leitlinie und den in M@X-Guide verwendeten Algorithmus,
- Überprüfen des Umgangs mit fehlenden Werten (Ausgabe von Fehlermeldungen, nachträgliche Eingabe von Werten),
- Überprüfen der Funktionsfähigkeit bei fehlender Eingabe für nicht berücksichtigte Parameter bei Sonderfällen (z.B. keine Berücksichtigung des Wertes für die Hormonvorbehandlung bei einer Chemotherapie).

3.10 Einbindung des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ in das CMS

Den letzten Schritt der Implementierung des wissensbasierten Systems M@X-Guide stellt die Bereitstellung über das CMS dar. Hierfür müssen an drei Stellen Änderungen an dem vom CMS erstellten bzw. von XMORAL bereitgestellten Quelltext vorgenommen werden:

1. Modifikation der Datei `xmoral.js`, um die Eingabefelder und Werte des vom Informationssystem bereitgestellten Formulars auslesen zu können.
2. Ergänzungen der HTML-Seite `max-guide.html` um den Aufruf der Java-Script-Dateien als Applet sowie weiterer Ergänzungen der Formularfelddefinitionen und Aktionen.
3. Bereitstellen eines Iframes, in dem die vom WBS erstellte Therapieempfehlung angezeigt wird.

Die nachfolgenden Abschnitte erläutern jeweils detailliert die Änderungen.

3.10.1 Die Java-Script-Datei xmoral.js

Zentrales Element für die Einbettung von M@X-Guide in das CMS ist die Java-Script-Datei `xmoral.js`, die sämtliche Funktionen zum Auslesen der Eingabefelder, zum Setzen der Werte für die Variablen, zum Umgang mit fehlenden Werten, zur Ausgabe von Fehlermeldungen sowie zum Löschen der Ein- und Ausgaben zur Verfügung stellt.

In der nachfolgenden Tabelle ist der Quelltext der Datei mit Erläuterungen zu den Funktionen aufgelistet:

Tabelle 80: Quelltext der Datei xmoral.js

Quelltext	Erläuterung
`var loader = null;` `var lastKbName = "maxguide.xml";`	Variablendefinition für Loader- und Wissensbasis-Klasse

`function clearForm()`
`{`
`  clearResult();`
`  resetData();`
`}`
	Funktion zum Löschen des Formulars, die sowohl den Ausgabetext im Ergebnisbereich löscht als auch die Eingabefelder auf die default-Werte zurücksetzt.

`function evalForm()`
`{`
`  if(!isLoaded())`
`  return;`
 	
`  loader = top.java.getLoader();`
 	
`  setData();`
	Funktion zur Auswertung der Eingabefelder und zum Erstellen der Therapieempfehlung;

Quelltext	Erläuterung

`objectCall('','');`
 	
`ok = loader.transformResult("result");`
`if(!ok)`
`alert("transformer error !" +`
`loader.getMessages());`
`else`
`{`
`s = top.java.getLoader().getLocalResult();`
`clearResult();`
`top.document.therapieempfehlung.document.write(s);`
`}`
`}`
	nach erfolgreichem Laden der erforderlichen Dateien wird der Ergebnisbereich gelöscht und die Therapieempfehlung erstellt. Anderenfalls wird eine Fehlermeldung angezeigt.

`function clearResult()`
`{`
`top.document.therapieempfehlung.document.close();`
`top.document.therapieempfehlung.document.open();`
`top.document.therapieempfehlung.document.write`
`('<html><body></body></html>');`
`}`
	Funktion zum Löschen des Ergebnisbereichs, welche die bereits erstellte Therapieempfehlung schließt, ein neues Dokument öffnet und darin ein einfaches HTML-Dokument für die Textausgabe zur Verfügung stellt.

`function missingDialog(name)`
`{`
`setValueDialog(name);`
`evalForm();`
`}`
	Funktion zum Nacherfassen fehlender Werte, die den entsprechenden Wert ausliest und die Auswertungsfunktion aufruft.

`function set(obj)`
`{`
`setValue(obj, obj.name, obj.value);`
`}`
	Funktion zum Setzen des Wertes einer Variablen

`function setData()`
`{`
`set(document.forms['eingabe'].possingerscore);`
`set(document.forms['eingabe'].alter);`
`set(document.forms['eingabe'].hormonrezeptorstatus);`
`set(document.forms['eingabe'].her2);`
`set(document.forms['eingabe'].menopausenstatus);`
`set(document.forms['eingabe'].progression);`
`set(document.forms['eingabe'].beschwerden);`
`set(document.forms['eingabe'].anzmetlok);`
`set(document.forms['eingabe'].hauptmetlok);`
`set(document.forms['eingabe'].anzmet);`
`set(document.forms['eingabe'].hormonvorbehandlung);`
`set(document.forms['eingabe'].`
 	
`anthrazyklinvorbehandlung);`
`}`
	Funktion zum Auslesen der Werte aller Felder aus dem Eingabeformular

Quelltext	Erläuterung

`function resetData()`
`{`
`  document.forms['eingabe'].possingerscore.value = '';`
`  document.forms['eingabe'].alter.value = '';`
`  document.forms['eingabe'].hormonrezeptorstatus.value =`
`  'positiv';`
`  document.forms['eingabe'].her2.value = 'positiv';`
`  document.forms['eingabe'].menopausenstatus.value =`
`  'prae';`
`  document.forms['eingabe'].progression.value =`
`  'langsam';`
`  document.forms['eingabe'].beschwerden.value = 'gering';`
`  document.forms['eingabe'].anzmetlok.value = '';`
`  document.forms['eingabe'].hauptmetlok.value =`
`  'skelett';`
`  document.forms['eingabe'].anzmet.value = '';`
`  document.forms['eingabe'].hormonvorbehandlung.value =`
`  'keine';`
`  document.forms['eingabe'].anthrazyklinvorbehandlung.`
`  value = 'true';`
`}`
	Funktion zum Setzen der Werte aller Eingabefelder auf den default-Wert

`function load(name)`
`{`
`  top.lastKbName = name;`
`  loader = top.java.getLoader();`
`  loader.resetMessages();`
`  loader.setConfig("data-base", "./");`
 	
`  // Debug einschalten`
`  loader.setPrintResult(true);`
`  // loader.setCommandDebug(true)`
`  loader.setWriterUsePath(true);`
 	
`  ok = loader.loadObject(name);`
`  loader.addTransformer("result", "xmoral-result.xsl");`
`  clearForm();`
`}`
	Funktion zum Laden der Wissensbasis und zur Vorbereitung der Ergebnisausgabe über die Transformation mittels des Stylesheets `xmoral-result.xsl`

`function objectCall(path, mode)`
`{`
`  if(!isLoaded())`
`  return;`
 	
`  top.lastObjectCallName = path;`
`  loader = top.java.getLoader();`
 	
`  if(loader != null) {`
`  ok = loader.command("eval", "path=\"" + path + "\"`
`  mode=\"" + mode + "\"");`
`  }`
`  else`
`  alert("objectCall: loader not found!");`
`}`
	Funktion zum Überprüfen des korrekten Ladens der Loader-Klasse

Quelltext	Erläuterung

`function setValueDialog(name)`
`{`
`  value = prompt("Enter value for " + name + ":");`
`  if(value != null) {`
`  setValue(null, name, value);`
`  setObjValue(name, value);`
`  }`
`}`
	Funktion zur Eingabe von einzelnen Werten über einen separaten Eingabedialog

`function setValue(obj, name, value)`
`{`
`  if(!isLoaded())`
`  return;`
 	
`  loader = top.java.getLoader();`
 	
`  if(value == '')`
`  loader.resetAttrValue(name)`
`  else {`
`  if(!loader.setAttrValue(name, value))`
`  alert("value not set");`
`  }`
`}`
	Funktion zum Setzen eines Wertes für einzelne Objekte, anderenfalls Ausgabe einer Fehlermeldung

`function setObjValue(name, value)`
`{`
`  s = name.substr(11);`
`  top.document.forms['eingabe'].elements[s].value =`
`  value;`
`}`
	Funktion zum Auslesen eines Wertes für ein Objekt aus einem Eingabeformular

`function isLoaded()`
`{`
`  if(!top.java.getLoader().isLoaded())`
`  {`
`  alert("no knowledgebase loaded !");`
`  return false;`
`  }`
`  else {`
 	
`  top.java.getLoader().resetMessages();`
`  return true;`
`  }`
`}`
	Funktion zum Überprüfen des Ladens der Wissensbasis

3.10.2 Vorbereitung der HTML-Seiten des CMS für die Einbindung des WBS

Der gesamte Webauftritt mit allen seinen Bestandteilen wird in BuddyW einerseits in dem proprietären Datenformat „`*.bww`“ und andererseits in einem eigenen unter „Anwendungsdaten“ befindlichen Ordner als einzelne HTML-Seiten abgelegt. Somit ist es möglich, die HTML-Seiten vor dem Deployment in das Internet lokal nachzubearbeiten und zu ergänzen.

Die nachfolgende Abbildung zeigt den Inhalt der im Ordner „Anwendungsdaten“ unter dem Unterverzeichnis „BuddyW“ abgelegten Webseiten:

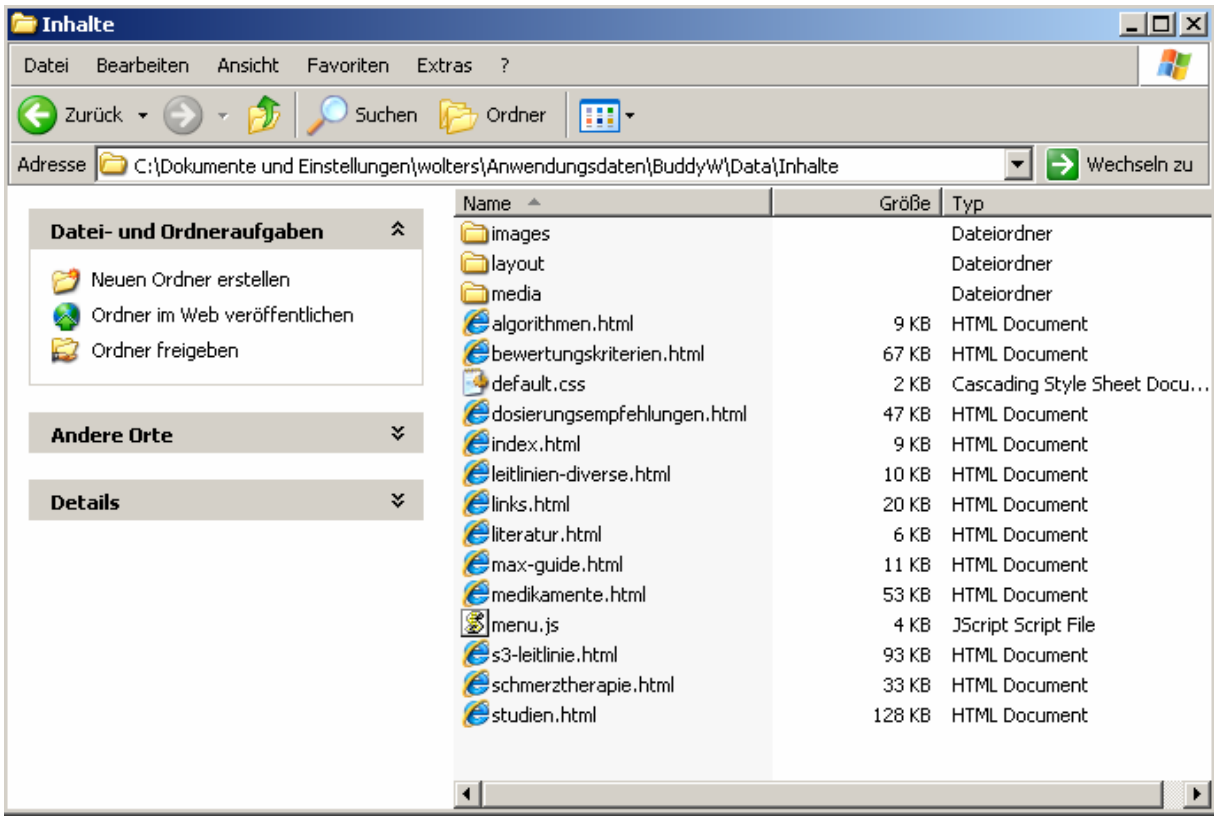


Abbildung 103: Vom CMS erstellte und lokal gespeicherte Webseiten

In dieses Verzeichnis werden die vom WBS benötigten Dateien von XMORAL kopiert:

- **xmoral.jar**
  Das ausführbare Java-Archiv enthält alle für die Funktionalität von XMORAL benötigten Dateien.
- **xmoral.js**
  Diese Java-Script-Datei enthält alle Funktionen, die für das Auslesen der Werte der einzelnen Variablen sowie deren Verarbeitung durch das WBS benötigt werden.
- **maxguide.xml**
  In dieser XML-Datei ist die für das WBS benötigte Wissensbasis codiert.
- **xmoral-result.xsl**
  Durch dieses Stylesheet wird das Ergebnis des WBS formatiert und für die Ausgabe in einer Webseite vorbereitet.

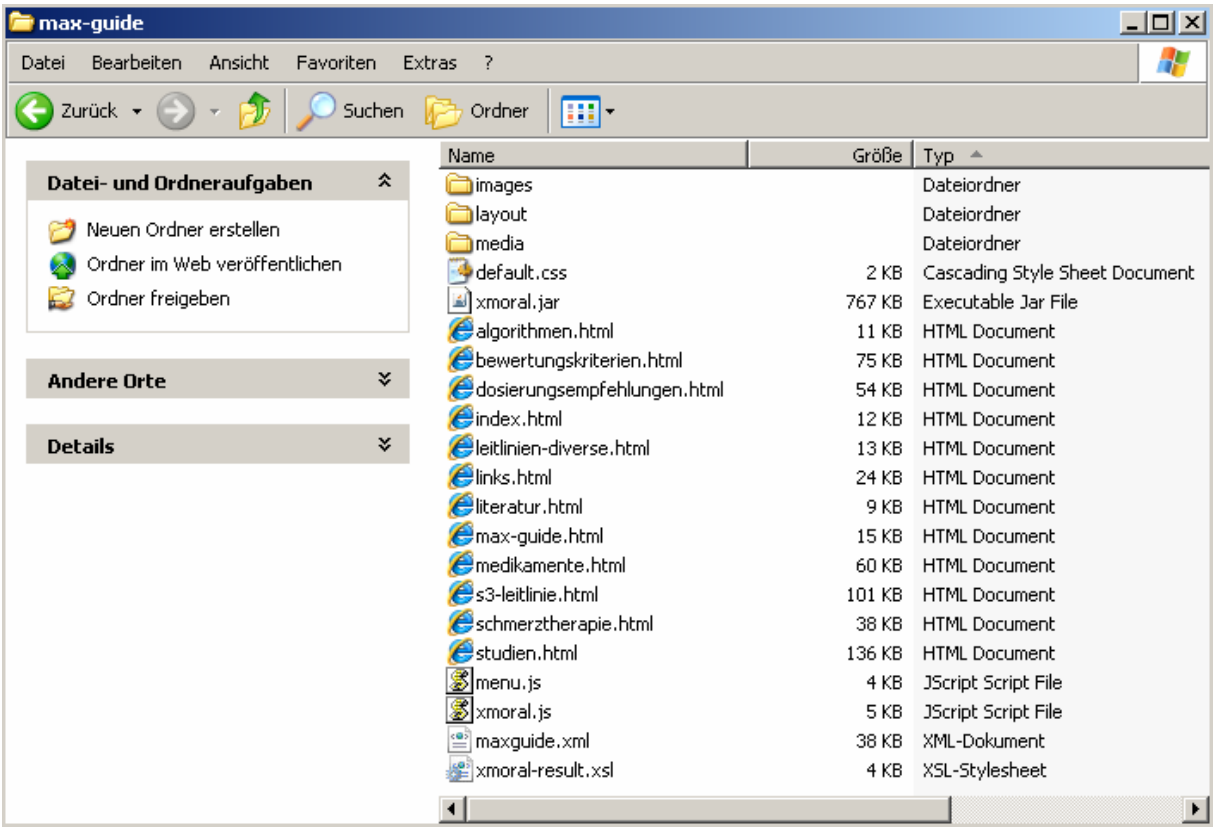


Abbildung 104: Ordnerstruktur für das wissensbasierte System M@X-Guide

Da das wissensbasierte System nur über die Webseite `max-guide.html` angesprochen werden soll, muss der vom CMSt automatisch generierte HTML-Code manuell um folgende Punkte erweitert werden:

- **Starten des wissensbasierten Systems bei Aufruf der Webseite**
  Um das WBS aus der Webseite heraus aufrufen zu können, müssen drei Ergänzungen an dem generierten Quellcode des CMS vorgenommen werden:
  1. **Einbinden der Java-Script-Datei xmoral.js in den Kopfbereich der Seite**
     In das Head-Tag der Webseite wird die für das Ausführen der Wissensbasis benötigte Datei `xmoral.js` als relevantes Script deklariert:
     ```
     <script language="JavaScript" type="text/javascript"
     src="xmoral.js"></script>
     ```
  2. **Laden der XML-Datei maxguide.xml, welche die Wissensbasis beinhaltet**
     Die für das WBS benötigte XML-Datei `maxguide.xml`, die die Wissensbasis für XMORAL beinhaltet, wird beim Laden der Webseiten mitgeladen:
     ```
     onload="javascript:load('maxguide.xml');"
     ```
  3. **Aufruf von XMORAL als Applet aus der Webseite**
     Die Funktion des WBS wird der Webseite in Form eines Applets zur Verfügung gestellt, welches im Hintergrund der Webseite – für den Benutzer nicht sichtbar – arbeitet:

```
<applet archive="xmoral.jar" code="vpool.basic.LoaderApplet.class"
 name="java" align="bottom" height="0" hspace="0" vspace="0"
 width="0">
 <param name="loader-class" value="vpool.xmoral.Loader">
</applet>
```

- **Erstellung und Anzeige einer neuen Therapieempfehlung bei Änderung der Eingabe in einem der Formularfelder**

  Hierfür muss für jedes Eingabefeld folgender Quelltext in das entsprechende Input-Tag eingefügt werden:

```
onchange = "javascript:set(this);
```

- **Beschriftung der Felder und der Optionen analog zur Wissensbasis, so dass sie automatisch verarbeitet werden können**

  Das Auslesen und Weiterverarbeiten der Eingaben aus den Formularfeldern durch das WBS geschieht mittels der Java-Script-Datei `xmoral.js`. Um den Programmieraufwand hierfür möglichst gering zu halten, werden alle Felder sowie die Optionen bei den Auswahlfeldern entsprechend der Namen im WBS benannt und beschriftet. Der nachfolgende Quelltext zeigt dies exemplarisch für das Auswahlfeld Hormonrezeptorstatus mit den Feldern „positiv“, „negativ“ und „unbekannt“:

```
<select name= "hormonrezeptorstatus">
    <option value="positiv" selected>positiv</option>
    <option value="negativ">negativ</option>
    <option value="unbekannt">unbekannt</option>
</select>
```

- **Bereitstellung eines eingebetteten Frames, in dem die durch das WBS erstellte Therapieempfehlung angezeigt wird**

  Über eingebettete Frames (Inlineframes, Iframes) können fremde Quellen – ähnlich wie Grafiken – in die HTML-Datei eingebettet und angezeigt werden. Für die Anzeige der Therapieempfehlung, die als XML-Datei durch das WBS erstellt wird, wird ein solcher eingebetteter Frame verwendet und mittels folgendem Quellcode in die entsprechende HTML-Seite eingebunden:

```
<p><iframe name="therapieempfehlung" width="100%" height=”100%”></iframe></p>
```

- **Bereitstellung der Schaltflächen**

  Um das Erstellen einer Therapieempfehlung manuell starten bzw. um alle Eingaben löschen zu können, wird die HTML-Seite noch um zwei Schaltflächen „Therapievorschlag erstellen“ und „löschen“ ergänzt. Bei einem Klick auf eine dieser Schaltflächen wird das jeweilige Java-Script aufgerufen:

```
<p>
  <input onclick="javascript:eval();" type="button"
     value="Therapievorschlag erstellen">
  <input onclick="javascript:clear();" type="button"
     value="löschen">
</p>
```

In Tabelle 81 ist noch einmal der gesamte Quelltext der Webseite `max-guide.html` erläuternd dargestellt:

Tabelle 81: Quelltext der Seite max-guide.html des CMS

Quelltext	Erläuterung

`<html>`
`<head>`
`<title>M@X-Guide</title>`
`<meta http-equiv="Content-Type"`
`content="text/html; charset=iso-8859-1">`
`<meta name="BuddyW.Version" content="1.1.10.0">`
`<meta name="BuddyW.Licence" content="">`
`<!--- XMORAL -->`
`<script language="JavaScript" type=`
`"text/javascript" src="xmoral.js"> </script>`
`<link rel="stylesheet" type="text/css"`
`href="default.css">`
`</head>`
	Definition des Kopfbereiches der Webseite

`<body leftmargin="0" topmargin="0"`
`onload="javascript:load('maxguide.xml');"`
`style="background-color: rgb(255, 255, 255);" margin`
`height="0" marginwidth="0">`
`<applet archive="xmoral.jar" code=`
`"vpool.basic.LoaderApplet.class"name="java"`
`align="bottom" height="0" hspace="0" vspace="0"`
`width="0"><param name="loader-class" value=`
`"vpool.xmoral.Loader">`
`</applet>`
	Starten des Applets, in dem XMORAL als WBS ausgeführt wird

[…]	Definition von Seitenstruktur und Menü

`<p>`
`<font face="Arial">Bitte geben Sie hier die Werte der`
`Patientin ein:</font>`
`</p>`
	Anzeige der Eingabeaufforderung

`<form action="eingabe.html" method="get">`
`<table cellspacing="4" cellpadding="0" summary=""`
`border="0">`
`<tbody>`
	Formatierung der Tabelle, die die Eingabefelder enthält

`<tr>`
`<td align="right"><font face="Arial">Possinger-`
`Score</font></td>`
`<td><input style="WIDTH: 30ex; HEIGHT: 22px"`
`type="int" maxlength="2" onchange =`
`"javascript:set(this);" size="27"`
`name="possingerscore">`
`</td>`
`</tr>`
	Definition des Eingabefeldes für den Possinger-Score

`<tr>`
`<td align="right"><font face="Arial">`
`Hormonrezeptorstatus</font></td>`
`<td><select style="WIDTH: 30ex" onchange=`
`"javascript:set(this);" size="1"`
`name= "hormonrezeptorstatus">`
`<option value="positiv" selected>positiv</option>`
`<option value="negativ">negativ</option>`
	Definition des Eingabefeldes für den Hormonrezeptorstatus als Listenfeld mit den Einträgen „positiv“, „negativ“ und „unbekannt“

Quelltext	Erläuterung
<option value="unbekannt">unbekannt</option> </select></td> </tr>	
<tr> <td align="right"> Alter</td> <td><input style="WIDTH: 30ex; HEIGHT: 22px" ty pe="int" maxlength="3" onchange= "javascript:set(this);" size="30" name="alter"></td> </tr>	Definition des Eingabefeldes für das Alter der Patientin
<tr> <td align="right"> Menopausenstatus</td> <td><select style="WIDTH: 30ex" onchange= "javascript:set(this);" size="1" name= "menopausenstatus"> <option value="prae" selected>prämenopausal </option> <option value="post">postmenopausal</option> </select></td> </tr>	Definition des Eingabefeldes für den Menopausenstatus als Listenfeld mit den Einträgen „prämenopausal“ und „postmenopausal“
<tr> <td valign="top" align="right"> Anzahl Metastasenlokalisationen</td> <td><input style="WIDTH: 30ex; HEIGHT: 22px" type="int" maxlength="2" onchange= "javascript:set(this);" size="32" name="anzmetlok"></td> </tr>	Definition des Eingabefeldes für die Anzahl der Metastasen-lokalisationen
<tr> <td valign="top" align="right"> Hauptmetastasenlokalisation</td> <td><select style="WIDTH: 30ex" onchange= "javascript:set(this);" size="1" name="hauptmetlok"> <option value="skelett" selected>Skelett</option> <option value="hirn">Hirn</option> <option value="leber">Leber</option> <option value="lunge">Lunge</option> <option value="pleura">Pleuraerguss</option> <option value="haut">Haut</option> <option value="weichteil">Weichteil</option> </select></td></tr>	Definition des Eingabefeldes für die Hauptmetastasenlokali-sation als Listenfeld mit den Einträgen „Skelett“, „Hirn“; „Leber“, „Lunge“, „Pleuraer-guss“, „Haut“ und „Weichteil“
<tr> <td align="right"> Anzahl Metastasen</td> <td><input style="WIDTH: 30ex; HEIGHT: 22px" type="int" maxlength="3" onchange= "javascript:set(this);" size="32" name="anzmet"></td> </tr>	Definition des Eingabefeldes für die Anzahl der Metastasen in der Hauptmetastasenlokali-sation
<tr> <td align="right"> Progression</td> <td><select style="WIDTH: 30ex" onchange=	Definition des Eingabefeldes für die Einschätzung der Pro-gressionskinetik als Listenfeld

Quelltext	Erläuterung
"javascript:set(this);" size="1" name="progression"> <option value="langsam" selected>langsam</option> <option value="schnell">schnell</option> </select></td> </tr>	mit den Einträgen „langsam“ und „schnell“
<tr> <td align="right"> Beschwerden</td> <td><select style="WIDTH: 30ex" onchange= "javascript:set(this);" size="1" name="beschwerden"> <option value="gering" selected>gering</option> <option value="stark">stark</option> </select></td> </tr>	Definition des Eingabefeldes für die Einschätzung der Beschwerdesituation als Listenfeld mit den Einträgen „gering“ und „stark“
<tr> <td align="right"> Anthrazyklinvorbehandlung</td> <td><select style="WIDTH: 30ex" onchange= "javascript:set(this);" size="1" name="anthrazyklinvorbehandlung"> <option value="true" selected>ja</option> <option value="false">nein</option> </select></td> </tr>	Definition des Eingabefeldes für die Angabe einer Anthrazyklinvorbehandlung als Listenfeld mit den Einträgen „ja“ und „nein“
<tr> <td align="right"> hormonvorbehandlung</td> <td><select style="WIDTH: 30ex" onchange= "javascript:set(this);" size="1" name="hormonvorbehandlung"> <option value="keine" selected>keine</option> <option value="tamoxifen">Tamoxifen</option> <option value="aromatasehemmer">Aromatasehemmer </option> <option value="switchtherapie">Switchtherapie </option> </select></td> </tr>	Definition des Eingabefeldes für die Angabe einer adjuvanten Hormonbehandlung als Listenfeld mit den Einträgen „keine“, „Tamoxifen“, „Aromatasehemmer“ und „Switchtherapie“
<tr> <td align="right"> HER2 neu-Status</td> <td><select style="WIDTH: 30ex" onchange= "javascript:set (this);" size="1" name="her2"> <option value="positiv" selected>positiv</option> <option value="negativ">negativ</option> <option value="unbekannt">unbekannt</option> </select></td></tr>	Definition des Eingabefeldes für den HER-2/neu-Status als Listenfeld mit den Einträgen „positiv“, „negativ“ und „unbekannt“
</tbody> </table>	Tabellenende
<p> <input onclick="javascript:eval();" type="button" value="Therapievorschlag erstellen"> <input onclick="javascript:clear();" type="button"	Definition der Schaltflächen „Therapievorschlag erstellen“ und „löschen“

Quelltext	Erläuterung

`value="löschen">`
`</p>`
`</form>`
	Formularende

`<p>`
`<iframe name="therapieempfehlung" width="100%">`
`</iframe>`
`</p>`
	Definition eines eingebetteten Frames zur Anzeige der vom WBS generierten Therapieempfehlung

3.10.3 Ausgabe der Therapieempfehlung in einem Iframe

Nach Eingabe der Werte für die einzelnen Parameter wird durch einen Klick auf den Button „Therapievorschlag erstellen“ mit der Verarbeitung der Eingaben durch das WBS die Ausgabe der individuellen leitlinienkonformen Therapieempfehlung in den Iframe der Webseite ausgelöst.

Dazu wird bei der Auswertung durch das WBS in jedem Schritt die notwendige Empfehlung als Bestandteil an das zu erstellende Dokument angehangen und somit sukzessive die Gesamtempfehlung für die individuelle Patientin erstellt.

Tabelle 82: Quelltext zum Erstellen der Therapieempfehlung und ihrer Ausgabe im Iframe der Webseite

Quelltext	Erläuterung
`<input onclick="javascript:eval();" type="button"` `value="Therapievorschlag erstellen">`	Aufruf der Auswertungsfunktion über einen Klick auf den Button „Therapievorschlag erstellen“ (`max-guide.html`)

`function evalForm()`
`{`
`if(!isLoaded())`
`return;`
 	
`loader = top.java.getLoader();`
 	
`setData();`
`objectCall('','');`
 	
`ok = loader.transformResult("result");`
`if(!ok)`
`alert("transformer error !" +`
`loader.getMessages());`
`else {`
`s = top.java.getLoader().getLocalResult();`
`clearResult();`
`top.document.therapieempfehlung.document.write(s);`
`}`
`}`
	Auswertung der Eingabefelder und Erstellen der Therapieempfehlung (`xmoral.js`)

Dieses Gesamtdokument wird dann in ein HTML-Dokument übergeben, das über den in der Webseite integrierten Iframe angezeigt werden kann.
Nach der Formatierung der Therapieempfehlung durch das XSL-Stylesheet `xmoral-result.xsl` sieht die Ausgabe der individuellen Therapieempfehlung im Iframe der Webseite `max-guide.html` folgendermaßen aus:

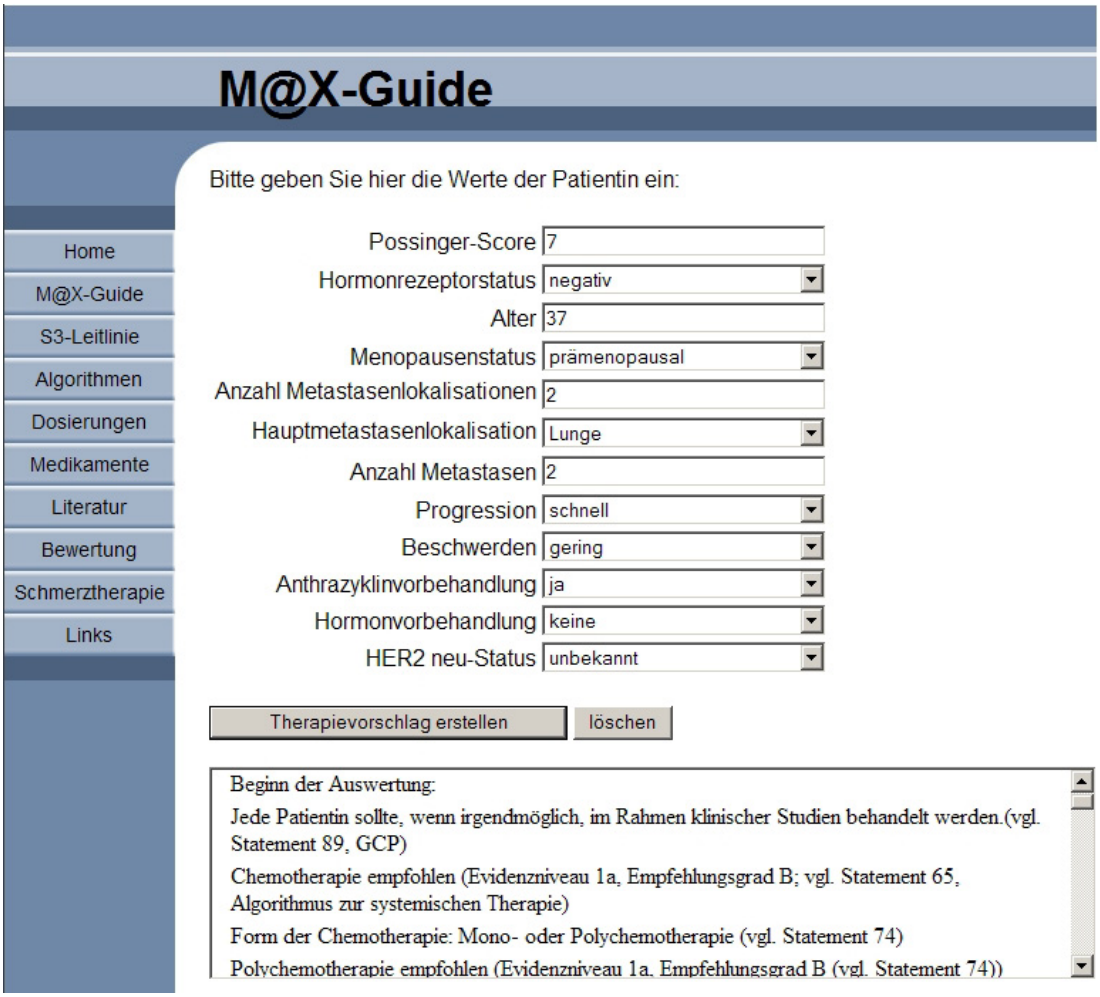


Abbildung 105: Ausgabe der Therapieempfehlung im Iframe der Seite max-guide.html

3.10.4 Generierte Therapieempfehlungen ausgewählter Patientinnen

Für die in Abschnitt 3.5.3 angeführten Beispielpatientinnen 1 und 2 soll nun ein Therapievorschlag erstellt und der Gesamttext hier angegeben werden.

Patientin 1

Tabelle 83: Eingabeparameter für Patientin 1

Parameter	Ausprägung
Possinger-Score	5
Hormonrezeptorstatus	positiv
Alter	46
Menopausenstatus	prämenopausal
Anzahl Metastasenlokalisationen	1
Hauptmetastasenlokalisation	Weichteil
Anzahl Metastasen	1
Progression	langsam
Beschwerden	gering
Anthrazyklinvorbehandlung	ja
Hormonvorbehandlung	Tamoxifen
HER-2/neu-Status	positiv

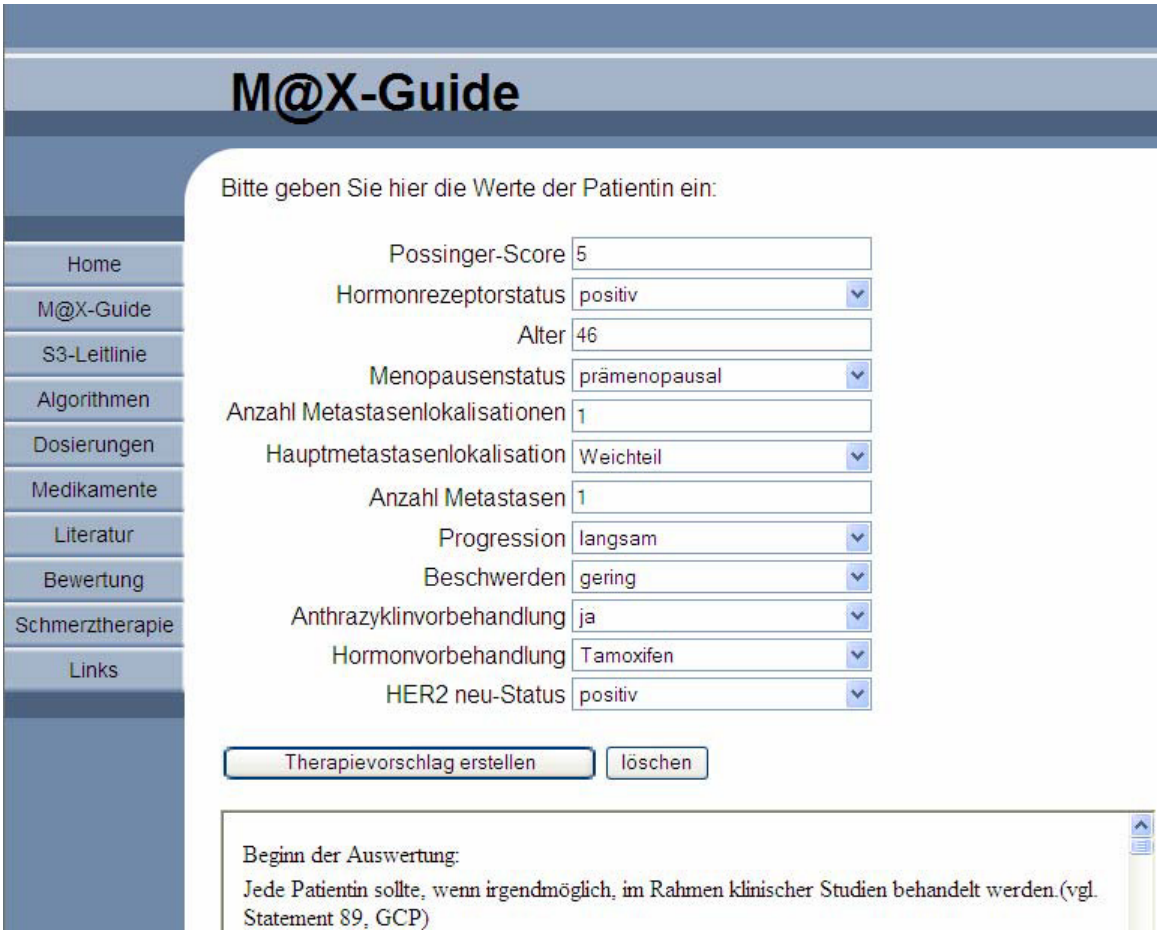


Abbildung 106: Generierter Therapievorschlag für Patientin 1

Der von M@X-Guide generierte und im Iframe angezeigte Therapievorschlag lautet:

Beginn der Auswertung:

Jede Patientin sollte, wenn irgendmöglich, im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.(vgl. Statement 89, GCP)

Hormontherapie empfohlen (Evidenzniveau 1a, Empfehlungsgrad A; vgl.Statement 65)

Empfohlene Therapiesequenz (vgl. Statement 69-70):

1st-line: GnRH-Analoga + Tamoxifen - Evidenzniveau 1b, Empfehlungsgrad A

2nd-line: GnRH-Analoga + Aromataseinhibitor - Evidenzniveau 2c, Empfehlungsgrad B

3rd-line: Gestagene - Evidenzniveau 2c, Empfehlungsgrad B

ACHTUNG: Bei Progression oder endokriner Resistenz ist der Wechsel zu einer Chemotherapie indiziert! (vgl. Algorithmus zur systemischen Therapie)

Für die einzelnen Substanzen gelten folgende Evidenzniveaus (gemäß AGO):

* GnRH + Tamoxifen (Vs. OFS oder Tam) LOE 1a, GR A, AGO ++
* Ovarian Function Suppression (OFS) LOE 2b, GR B, AGO +
* Tamoxifen LOE 2b, GR B, AGO +
* GnRH + Anastrozol nach GnRH + Tam LOE 2b, GR B, AGO +
* Aromatasehemmer ohne OFS LOE 3, GR D, AGO --

Empfohlene Maßnahmen zur gezielten Behandlung von Metastasen in Abhängigkeit von der Hauptmetastasenlokalisation:

Für die spezielle Behandlung der Haut-/Weichteilmetastasen gibt es folgende Empfehlungen:

Umschriebene Hautmetastasen und Metastasen des Weichteilgewebes können im Gesunden exzidiert oder lokal perkutan bestrahlt werden.

Bei wenig ausgebreiteten Befunden kann ein topisch wirksames Zytostatikum, z.B. Miltefosin, appliziert werden.

Für die lokale Radiotherapie bei der Weichteil-Metastasierung gibt die AGO folgende Evidenzgrade an:

* Querschnitt/RM-Kompression LOE 2b, GR C, AGO ++

(wenn keine sofortige operative Intervention erfolgt)

* Nervenplexus-Infiltration LOE 3b, GR C, AGO ++
* Weichteilmetastasen LOE 3b, GR C, AGO ++

Die Ergebnisse der lokalen Radiotherapie bei einer Weichteil-Metastasierung werden durch die AGO wie folgt benannt:

* Querschnitt/RM-Kompression Ansprechrate 50-90% bei RT-Dosierung(Gy) 3-4 * 3 + 12-20 * 2

(Zeitfaktor! Therapiebeginn!)

* Nervenplexus-Infiltration Ansprechrate ca. 90% bei RT-Dosierung(Gy) 20-30 * 2
* Weichteilmetastasen Ansprechrate ca. 90% bei RT-Dosierung(Gy) 20-30 * 2 / 12 * 3 / 5 * 4

Empfehlungen zur psychoonkologischen Versorgung:

Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in ein Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.

Hierzu ist eine Fachkraft erforderlich. (GCP)

Alle Patientinnen sollten von ärztlicher Seite frühzeitig über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden. (vgl. Statement 93, GCP)

Zielbereiche psychoonkologischer Interventionen beim Mammakarzinom sind:

* Angst, Depression, Belastungserleben

* Krankheitsverarbeitung, Krankheitseinstellungen

* gesundheitsbezogene Lebensqualität und funktioneller Status

* Körperbild

* Selbstkonzept

* Soziale Beziehungen, Kommunikation

* Sexualität

* Fatigue

* Schmerzen

* Behandlungscompliance

Psychoonkologische Interventionen sind am individuellen Bedarf der Patientinnen auszurichten und sollten frühestmöglich angeboten werden.

Die differentielle Indikationsstellung sowie die Durchführung der Behandlung erfolgen durch eine geschulte psychoonkologische Fachkraft.

Zur Bedarfsfeststellung sind neben dem klinischen Urteilsbild geeignete Screening-Verfahren anzuwenden. (vgl. Statement 94, GCP)

Zur Gewährleistung einer Kontinuität der psychoonkologischen Betreuung nach der stationären Behandlung soll die Patientin über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote informiert werden (Krebsberatungsstellen, ambulante Psychotherapeuten, Sozialhilfegesetz etc.). (vgl. Statement 95, GCP).

Die Lebensqualität der Patientin sollte während Diagnostik, Therapie und Nachsorge (regelmäßig) beurteilt werden, insbesondere auch um einen möglichen psychoonkologischen Betreuungsbedarf zu ermitteln.

Hilfreich hierbei sind standardisierte Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität, die von der Patientin unbeeinflusst ausgefüllt werden sollen. (vgl. Statement 96, GCP)

Patientin 2

Tabelle 84: Eingabeparameter für Patientin 2

Parameter	Ausprägung
Possinger-Score	12
Hormonrezeptorstatus	negativ
Alter	41
Menopausenstatus	prämenopausal
Anzahl Metastasenlokalisationen	1
Hauptmetastasenlokalisation	Leber
Anzahl Metastasen	1
Progression	schnell
Beschwerden	gering
Anthrazyklinvorbehandlung	nein
Hormonvorbehandlung	keine
HER-2/neu-Status	positiv

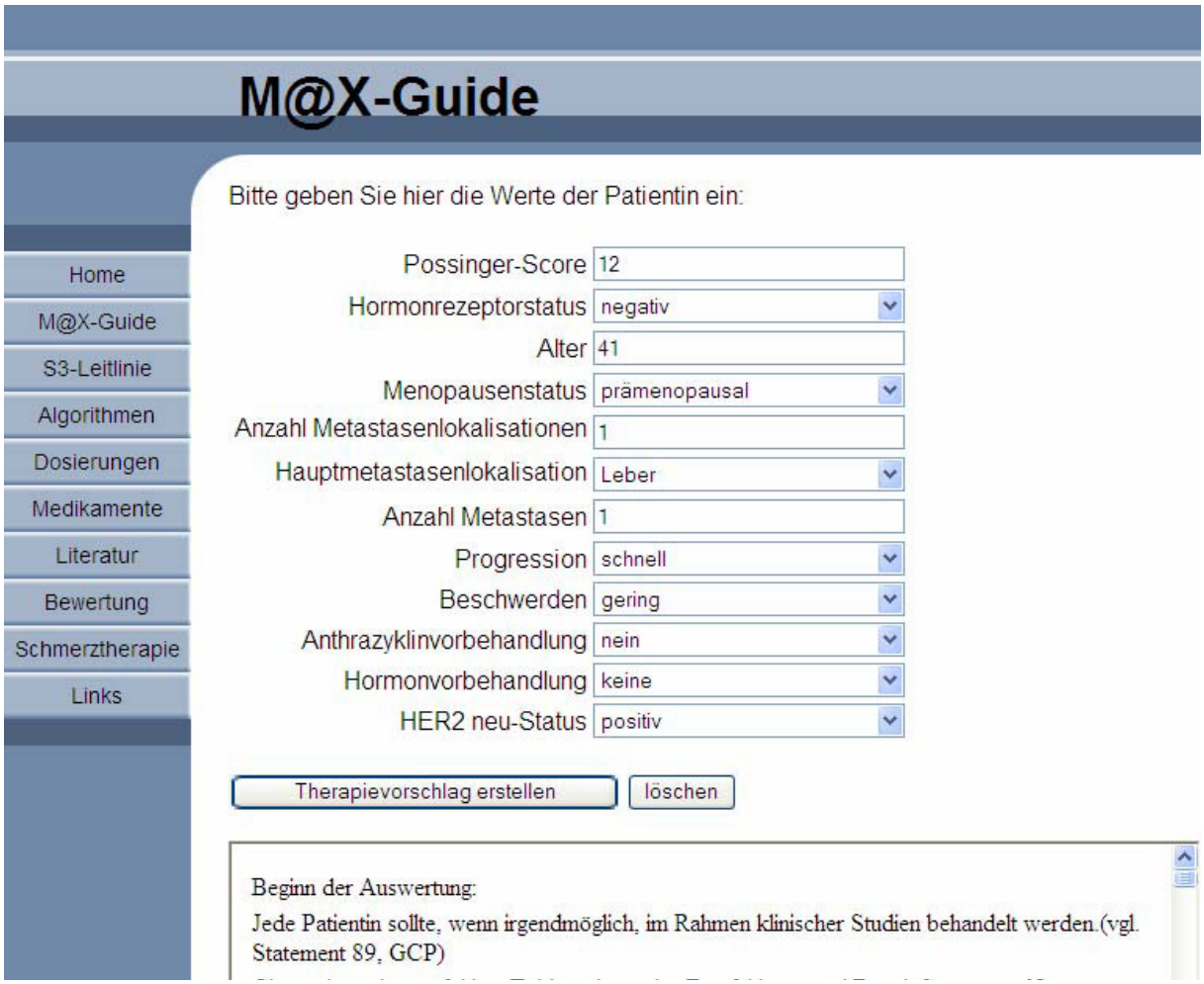


Abbildung 107: Generierter Therapievorschlag für Patientin 2

Der von M@X-Guide generierte und im Iframe angezeigte Therapievorschlag lautet:

Beginn der Auswertung:

Jede Patientin sollte, wenn irgendmöglich, im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.(vgl. Statement 89, GCP)

Chemotherapie empfohlen (Evidenzniveau 1a, Empfehlungsgrad B; vgl. Statement 65, Algorithmus zur systemischen Therapie)

Form der Chemotherapie: Mono- oder Polychemotherapie (vgl. Statement 74)

Polychemotherapie empfohlen (Evidenzniveau 1a, Empfehlungsgrad B (vgl. Statement 74))

Empfohlene Therapiesequenz (vgl. Algorithmus zur systemischen Therapie):

1st-line: Anthrazyklin + Taxan oder Anthrazyklin + Cyclophosphamid - Evidenzniveau ?, Empfehlungsgrad ? (AGO 2007: LOE 1b, GR A, AGO ++ für A+T)

2nd-line: Vinorelbin oder Mitomycin C- Evidenzniveau ?, Empfehlungsgrad ? (AGO 2007: LOE 2b, GR B, AGO + (für Vinorelbin))

ab 3rd-line: experimentelle Therapie - Evidenzniveau ?, Empfehlungsgrad ? (AGO 2007: AGO ++)

ACHTUNG: Bei Rückgang der Progressionskinetik oder der Beschwerden kann der Wechsel zu einer Monochemotherapie indiziert sein! (vgl. Algorithmus zur systemischen Therapie)

ACHTUNG: Während der Chemotherapie muss eine regelmäßige Toxizitätsbeurteilung erfolgen!(vgl. Statement 72)

ACHTUNG: Eine Evaluation des Therapieeffektes sollte mindestens alle 3 Monate erfolgen!(vgl. Statement 72)

Empfohlene Maßnahmen zur gezielten Behandlung von Metastasen in Abhängigkeit von der Hauptmetastasenlokalisation:

Bei Vorliegen viszeraler Metastasen (Leber/Lunge/andere) kann in Einzelfällen eine lokale Therapie indiziert sein. Voraussetzungen dafür sind:

* keine disseminierten Metastasen

* kein Lokalrezidiv oder Zweitkarzinom

* Metastasen in einem Lappen, bei Befall beider Lappen keine Operationsindikation

* Auftreten der Metastase nicht vor einem Jahr nach Primärbehandlung.

Evidenzniveau 3b, Empfehlungsgrad C (vgl. Statement 87)

Für die spezielle Behandlung der Lebermetastasen gibt es folgende Empfehlungen:

Wenn Lebermetastasen lokalisiert in einem Lappen auftreten, kann hier eine Metastasenresektion erfolgen.

Alternativ kann auch eine Radiofrequenzablation erwogen werden.

Nach der operativen Therapie muss eine systemische Therapie angeschlossen werden.

Voraussetzung für die lokale Lebermetastasentherapie ist der Ausschluss von extrahepatischen Metastasen sowie von einem Lokal-/lokoregionären Rezidiv und Zweitkarzinomen.

Die Metastase sollte frühestens ein Jahr nach Primärbehandlung aufgetreten sein.

Für die lokale Therapie hepatischer Metastasen gelten folgende Evidenzniveaus (gemäß AGO):

* Hepatische Metastasektomie (R0) LOE 3b, GR C, AGO +/-

(in speziellen Fällen (Leberfunktion), mit isolierten Metastasen, FNA, perioperative Mortalität kleiner 5%)

* regionale Chemotherapie LOE 3b, GR C, AGO +/-

* regionale Strahlentherapie (SIRT) LOE 4, GR C, AGO +/-

* Thermoablation (RFA, LITT, Kryotherapie) LOE 3b, GR C, AGO +/-

Empfehlungen zur psychoonkologischen Versorgung:

Psychoonkologische Behandlungsmaßnahmen sollten in ein Gesamtkonzept der onkologischen Therapie integriert werden.

Hierzu ist eine Fachkraft erforderlich. (GCP)

Alle Patientinnen sollten von ärztlicher Seite frühzeitig über Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden. (vgl. Statement 93, GCP)

Zielbereiche psychoonkologischer Interventionen beim Mammakarzinom sind:

* Angst, Depression, Belastungserleben

* Krankheitsverarbeitung, Krankheitseinstellungen

* gesundheitsbezogene Lebensqualität und funktioneller Status

* Körperbild

* Selbstkonzept

* Soziale Beziehungen, Kommunikation

* Sexualität

* Fatigue

* Schmerzen

* Behandlungscompliance

Psychoonkologische Interventionen sind am individuellen Bedarf der Patientinnen auszurichten und sollten frühestmöglich angeboten werden.

Die differentielle Indikationsstellung sowie die Durchführung der Behandlung erfolgen durch eine geschulte psychoonkologische Fachkraft.

Zur Bedarfsfeststellung sind neben dem klinischen Urteilsbild geeignete Screening-Verfahren anzuwenden. (vgl. Statement 94, GCP)

Zur Gewährleistung einer Kontinuität der psychoonkologischen Betreuung nach der stationären Behandlung soll die Patientin über weiterführende ambulante und nachsorgende Angebote informiert werden (Krebsberatungsstellen, ambulante Psychotherapeuten, Sozialhilfegesetz etc.). (vgl. Statement 95, GCP).

Die Lebensqualität der Patientin sollte während Diagnostik, Therapie und Nachsorge (regelmäßig) beurteilt werden, insbesondere auch um einen möglichen psychoonkologischen Betreuungsbedarf zu ermitteln.

Hilfreich hierbei sind standardisierte Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität, die von der Patientin unbeeinflusst ausgefüllt werden sollen. (vgl. Statement 96, GCP)

3.11 Zusammenfassung

Durch mehrere systematische Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass der Vorgang der Leitlinienimplementierung maßgeblich durch die Informationstechnik unterstützt werden kann. Besonderen Erfolg scheinen hierbei Systeme zu haben, die neben einer reinen Bereitstellung des Leitlinieninhalts die Interaktion mit dem System ermöglichen, oder auch wissensbasierte Systeme, die aus den allgemeinen Empfehlungen der Leitlinie eine patientenindividuelle Empfehlung erstellen können.

Für die Umsetzung solcher wissensbasierter Systeme sind in der Literatur verschiedene Ansätze und Sprachen erwähnt, die sich aufgrund ihrer mangelnden Integrations- oder Ausdrucksfähigkeit jedoch nur in speziellen Anwendungsgebieten durchgesetzt haben und somit nicht den Status eines allgemeingültigen Standards besitzen.

Für die Entwicklung des wissensbasierten Systems M@X-Guide wurde daher aufgrund der hohen Flexibilität auf XMORAL, ein am Zentrum für angewandte Informationstechnik der Universität Bremen entwickeltes, auf XML-basierendes offenes Sprachkonzept, zurückgegriffen.

Anhand von Untersuchungen im Rahmen des vom BMBF-geförderten Projektes BRENDA und in Kooperation mit der Charité in Berlin konnte nachgewiesen werden, dass die Leitlinienkonforme Therapie mit einer signifikanten Verbesserung des Outcomes für verschiedene Patientengruppen einhergeht. Da ein großer Teil der Leitlinienverletzungen bereits in der Erstlinientherapie auftritt, kann hier ein wissensbasiertes System in der Funktion eines Wachhundes bzw. Erinnerers die Therapieplanung unterstützen.

Als fachlich-medizinische Wissensquellen wurden neben der Aufbereitung der S3-Leitlinie auch die von der AGO entwickelten Empfehlungen bei der Erstellung der Wissensbasis und deren Umsetzung in Form von linearen Strukturen berücksichtigt.

Nach der Programmierung und dem Test des WBS in der von XMORAL bereitgestellten Konsole wurde das System in das offline Content-Management-System BuddyW integriert. Dieses CMS weist neben der freien Verfügbarkeit weitere Vorteile auf, die für die Entwicklung von M@X-Guide von Bedeutung waren: Zum einen bietet BuddyW die Möglichkeit, Formulare zu definieren, was bei Content-Management-Systemen häufig gar nicht oder nur unzureichend bzw. über sogenannte Wrapper als Hilfsmittel möglich ist. Dies liegt in dem grundsätzlichen Ansatz eines CMS begründet, das zur Verwaltung von Inhalten in Form von Texten und Bildern angelegt ist. Zum anderen speichert BuddyW die Inhalte der einzelnen Webseiten in Form von HTML-Seiten lokal auf dem Rechner ab und ermöglicht es daher, vor dem Deployment der Seiten in das Internet nachträglich noch Änderungen des Quelltextes vorzunehmen. Somit ist auch das Einbinden von Java-Script-Dateien in die Webseite möglich, so wie es für die Integration des in XMORAL entwickelten WBS notwendig ist.

Da sich die Empfehlungen der Leitlinie sehr oft auf die Angabe einer Medikamentengruppe beziehen und somit noch zusätzlicher Informationsbedarf für den behandelnden Arzt besteht, bevor er konkret mit der Patientin eine individuelle Therapiestrategie unter Berücksichtigung

ihrer Wünsche und Wertvorstellungen entwickeln kann, wurde das CMS zusätzlich als Framework für das Bereitstellen von weiteren Informationen außer dem Originaltext der S3-Leitlinie und den darin enthaltenen graphischen Aufbereitungen genutzt. Hierzu gehören z.B. Informationen zu Medikamenten, Nebenwirkungen, Dosierungsschemata – auch für die Durchführung einer Schmerztherapie –, Angaben zu verschiedenen in der Onkologie verwendeten Bewertungsscores und -indices sowie zu weiterführender Literatur in Form von Studien, Leitlinien bzw. Links zu Fachgesellschaften, die ebenfalls qualitativ hochwertige Informationen zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom zur Verfügung stellen.

4

Diskussion und Ausblick

4.1 Das wissensbasierte System „M@X-Guide“ 305
4.2 Die Empfehlungen der nationalen S3-Leitlinie zur Therapie von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom 309
4.3 Leitlinien als Instrumente zur Verbesserung der Versorgungsqualität 311
4.4 Verallgemeinerung der Erkenntnisse für die Umsetzung von textbasierten Leitlinien in wissensbasierte Systeme 314
4.5 Zusammenfassung 319
4.6 Ausblick 322

Teil 4: Diskussion und Ausblick

Ausgehend von dem Wunsch, die Behandlungsqualität von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom zu verbessern, und von der Erkenntnis, dass Leitlinien trotz einer guten wissenschaftlichen Fundierung noch unzureichend in den klinischen Alltag implementiert werden, soll diese Arbeit zum einem die Inhalte der nationalen S3-Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau in ein wissensbasiertes System überführen und zum anderen dabei auch die besonderen Anforderungen an solche Systeme bei der Umsetzung von Leitlinien untersuchen.

In den vorausgegangenen drei Teilen dieser Arbeit wurde zunächst dargestellt, auf welche Weise EBM, HTA und Leitlinien als Konzepte einen jeweils eigenen Beitrag zur Verbesserung der medizinischen Versorgung leisten können. Daran anschließend wurden im zweiten Teil der Arbeit die Notwendigkeit eines Wissensmanagements in der Medizin erarbeitet, die nationale S3-Leitlinie sowie weitere Leitlinien zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom vorgestellt und auf ihre Gemeinsamkeiten und Unterschiede hin untersucht. Der dritte Teil der Arbeit beschäftigte sich zunächst mit den Anforderungen an eine intelligente Repräsentation von Wissen zur Umsetzung von Leitlinien und mit einer Analyse der Auswirkungen leitlinienkonformer Behandlung. Danach erfolgte die Algorithmisierung der Leitlinienempfehlungen für die Implementierung in ein WBS sowie seine Integration in ein CMS. Welchen Beitrag die genannten Bereiche bei der Implementierung des Systems geleistet haben und welches Wissen, welche Problemstellungen sowie welche Erkenntnisse in die Dissertation eingeflossen sind, ist in der nachfolgenden Abbildung in verkürzter Form schematisch dargestellt:

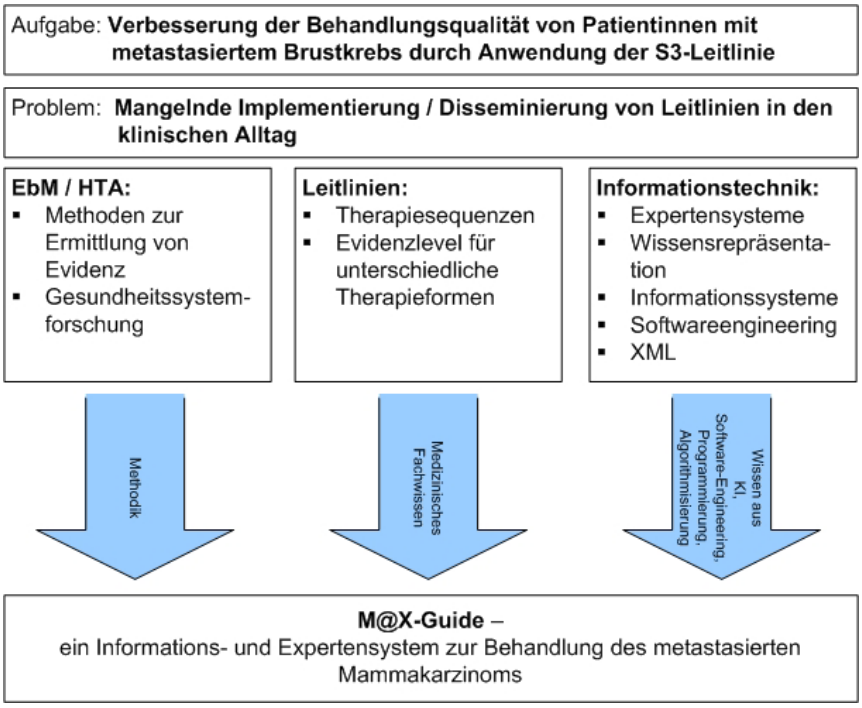


Abbildung 108: Einfluss von EBM / HTA, Leitlinien und Informationstechnik auf die Dissertation

Während EBM und HTA geeignete Methoden zur Ermittlung von Evidenz und wichtige Ansätze zur Beurteilung von Methoden für die Gesundheitssystemforschung zur Verfügung stellen, liefert die nationale S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau die medizinischen Inhalte – ergänzt durch die Vorgaben der AGO. Außerdem flossen in die Entwicklung des WBS die Erkenntnisse aus der KI zur Repräsentation von Wissen und zur Erstellung von wissensbasierten Systemen sowie aus dem Software-Engineering zur Architektur und zur Implementierung von Informationssystemen sowie zum Umgang mit Content-Management-Systemen ein. Schließlich hat das XML-basierte und für die Medizin spezialisierte Sprachkonzept XMORAL einen bedeutenden Beitrag für die Erstellung des wissensbasierten Systems „M@X-Guide“ geleistet.
Im Anschluss an die ersten drei erläuternden Teile der Dissertation sollen nun vor der Zusammenfassung und dem Ausblick die Ergebnisse und Erkenntnisse der Arbeit einer Diskussion unterzogen werden, welche die folgenden Gesichtspunkte umfasst:

1. Das wissensbasierte System „M@X-Guide“
2. Die Empfehlungen der nationalen S3-Leitlinie zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom
3. Leitlinien als Instrumente zur Verbesserung der Versorgungsqualität
4. Verallgemeinerung der Erkenntnisse dieser Arbeit für die Umsetzung von textbasierten Leitlinien in wissensbasierte Systeme.

4.1 Das wissensbasierte System „M@X-Guide“

Im ersten Teil der Diskussion soll das Augenmerk zunächst auf das wissensbasierte System „M@X-Guide“ gerichtet werden:

- Eignung von XMORAL für die Implementierung der Wissensbasis
- Einbettung des wissensbasierten Systems in ein Content-Management-System
- Erfüllung der in Teil 3 genannten Anforderungen an die Implementierung einer Leitlinie
- Weitere Vorgehensweise für die Implementierung des wissensbasierten Systems in den klinischen Alltag

4.1.1 Eignung von XMORAL für die Implementierung der Wissensbasis

Das offene und auf XML basierende Sprachkonzept von XMORAL weist in seiner Struktur den von Hölzer und Chu (vgl. 3.2.2) geforderten flexiblen Ansatz auf, der für die Wissensverarbeitung benötigt wird. Dies hat sich vor allem für die Implementierung der unterschiedlichen Strukturen der S3-Leitlinie und der Leitlinie der AGO als besonders geeignet erwiesen: Sowohl die handlungsorientierten Empfehlungen der S3-Leitlinie als auch die therapielinienbezogenen Aussagen der AGO-Leitlinien konnten problemlos in die Wissensbasis integriert

werden. Auch im Bereich der lokalen Metastasentherapie, die in der S3-Leitlinie unterschiedliche Tiefen und Vorgehensweisen aufweist, war der flexible Ansatz von XMORAL ein entscheidender Vorteil für die Erstellung der Wissensbasis und des Algorithmus.
Durch das Aktionenkonzept war es möglich, Teilergebnisse als einzelne Bausteine im System zu kapseln und diese dann zu einer Gesamtempfehlung zusammenzufügen. Dies vereinfachte zum einen die Nachvollziehbarkeit der von M@X-Guide ermittelten Therapieempfehlung und zum anderen die Wartung des Systems, da die einzelnen Bausteine in Form von gekapselten Aktionen beliebig modifiziert, ergänzt oder sogar in andere Empfehlungen integriert werden können. Des Weiteren bot das Aktionenkonzept die Möglichkeit, erläuternde Texte als Ergänzung zu der eigentlichen Handlungsempfehlung und zu dem zugehörigen Evidenzlevel in die jeweilige Aktion zu integrieren und somit inhaltlich zusammengehörende Elemente an einer Stelle zusammenzufassen, ohne dabei auf eine differenzierte Darstellung der Inhalte verzichten zu müssen.
Die der XML zugrundeliegende Dokumentenstruktur vereinfachte zusätzlich das Erstellen, die Wartung und die Pflege der Wissensbasis und darüber hinaus die Lesbarkeit sowie die Nachvollziehbarkeit sowohl des Quelltextes als auch der generierten Handlungsempfehlung.
Als ein weiterer großer Vorteil bei der Erstellung von M@X-Guide erwies sich die von XMORAL bereitgestellte Testoberfläche, mit Hilfe derer nicht nur die Korrektheit des Algorithmus, sondern auch die generierte Handlungsempfehlung kontinuierlich während der Entwicklung überprüft werden konnten.

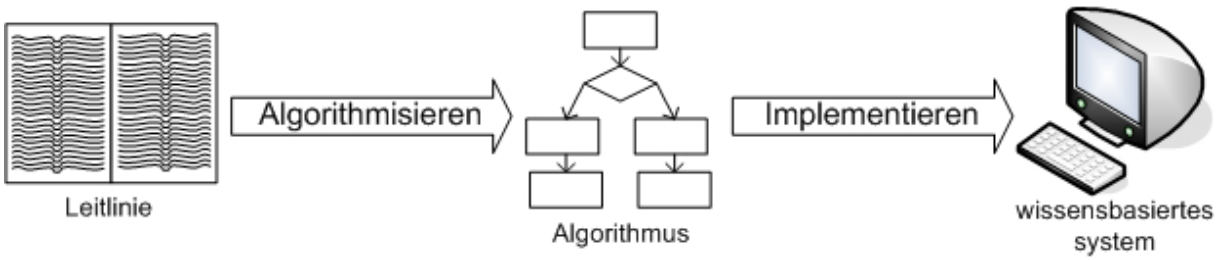


Abbildung 109: Umsetzung einer textbasierten Leitlinie in ein WBS aus informationstechnischer Sicht

Betrachtet man noch einmal die beiden essentiellen Schritte bei der Umsetzung der Leitlinie in ein WBS – das Algorithmisieren der Leitlinieninhalte und das Implementieren des entwickelten Algorithmus mit der zugehörigen Wissensbasis, wie in Abbildung 109 dargestellt – so hat sich XMORAL für den relevanten Teil der Implementierung als ein tragfähiger und solider Ansatz für die Umsetzung von Leitlinien herausgestellt.
Als generelle Stärke von XMORAL kann das Sprachkonzept angesehen werden, das es ermöglicht, unterschiedliche Ansätze zur Wissensverarbeitung in eine Wissensbasis zu integrieren. Auch wenn diese Stärke aufgrund der baumartigen Struktur des Algorithmus für das wissensbasierte System M@X-Guide nicht zum Tragen kam, ist gerade sie für die Integration von unterschiedlich strukturierten und damit auch differenziert zu algorithmisierenden Wissensquellen in eine Wissensbasis von großer Bedeutung.

Als Schwäche von XMORAL sei lediglich die unformatierte Darstellung der generierten Handlungsempfehlung sowohl in der Testoberfläche als auch in M@X-Guide genannt. Hier ist es trotz der entsprechenden Markierung des Quelltexts mittels Tags nicht möglich, die gewünschten Formatierungen (z.B. Zeilenumbrüche, Leerzeilen, Fettdruck) auf dem Bildschirm anzeigen zu lassen.
In weiteren Versionen von XMORAL sollten gezielt Tags zur Kennzeichnung der Evidenzlevel und Mechanismen zur „Verrechnung“ unterschiedlicher Evidenzlevel ergänzt werden. Somit wäre es einerseits möglich, die Abstufungen der Evidenzlevel gezielt zu berücksichtigen, und andererseits, die Validität der generierten Handlungsempfehlung besser einschätzen zu können.

4.1.2 Einbettung des wissensbasierten Systems in ein Content-Management-System

Das volle Wirkungspotential einer Leitlinie kann sich erst entfalten, wenn die Inhalte nach den Bedürfnissen der Anwender zur Zeit des Arzt-Patienten-Kontaktes mit spezifischen Empfehlungen zur Verfügung gestellt werden sowie eine patientenindividuelle Handlungsempfehlung erstellt wird [SELB05, ZIEL98].
Da die Informationen, die in der durch M@X-Guide generierten Handlungsempfehlung enthalten sind, für die Behandlungsplanung einer Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom nicht ausreichend sind, wurde das Gesamtsystem um weiterführende Informationen ergänzt.
Um zum einen die Verfügbarkeit des Systems über das Internet und zum anderen die Integration und Verwaltung von Informationen in Form von Textbausteinen gewährleisten zu können, wurde M@X-Guide in das frei verfügbare Content-Management-System BuddyW integriert.
Sowohl die Erstellung der HTML-Seiten in BuddyW als auch die Formatierung der Inhalte gestaltete sich einfach und intuitiv. Lediglich bei der Formatierung des dynamischen Iframes für die Anzeige der generierten Handlungsempfehlung ergaben sich Probleme bei der Höhe des Iframes, die weder mit dynamischen noch mit statischen Höhenangaben gelöst werden konnten.
Das Auslesen der Eingabefelder für die in der S3-Leitlinie genannten relevanten Parameter sowie die Einbindung der Java-Script-Datei zur Erstellung der Handlungsempfehlung waren ohne weitere Schwierigkeiten durch die Ergänzung des HTML-Quelltexts in BuddyW möglich.
Durch die Trennung der in XMORAL erstellten Wissensbasis und ihrer Repräsentation in Form des WBS einerseits und die Separierung von Inhalten und ihrer Anzeige durch das CMS andererseits wird in M@X-Guide eine konsequente Trennung von Fachlichkeit und deren Repräsentation erreicht. Die Inhalte sind daher als Module zu betrachten, die bei einer Aktualisierung und den damit verbundenen Änderungen der Leitlinie ergänzt, verändert oder innerhalb des Algorithmus beliebig neu angeordnet werden können.

4.1.3 Erfüllung der in Teil 3 genannten Anforderungen an die Implementierung einer Leitlinie

Betrachtet man die von Wischnewsky genannten Funktionen von medizinischen WBS, so kann M@X-Guide zugleich die Konsiliar-, die Lotsen- wie auch die Wachhundfunktion erfüllen [WISC97]:

- die Konsiliarfunktion, die wie ein Fachmann bezüglich der Leitlinie und ihren Handlungsempfehlungen sowie der Angabe, welche Empfehlungen für den konkreten Fall von Bedeutung sind, berät,
- die Lotsenfunktion, indem der Arzt über die Eingabe der Parameter zu einer Handlungsempfehlung gelangt, die ihn bei der Behandlungsplanung unterstützt und letztlich
- die Wachhundfunktion, welche die Eingabe aller relevanten Parameter überwacht und somit im Ansatz sicherstellen kann, dass zumindest in Bezug auf die Erstellung der Handlungsempfehlung keine wichtigen Faktoren übersehen werden.

Mit der Bereitstellung der Kernfunktionalitäten wie dem Lesen des Originalleitlinientextes, der Anzeige der verwendeten Algorithmen zur besseren Nachvollziehbarkeit sowie dem Erstellen einer individuellen Handlungsempfehlung und dem Ergänzen um weiterführende Informationen zu Medikamenten, Dosierungen und Schmerztherapien erfüllt M@X-Guide die Anforderung nach der Verfügbarkeit des zeitnah benötigten und auf die Bedürfnisse der Anwender zugeschnittenen Wissens.

Auch wenn das System als webbasiertes System sowohl off- als auch online zur Verfügung gestellt und als in sich abgeschlossen betrachtet werden kann, ist es wünschenswert, es – im Sinne einer Optimierung der Arbeitsabläufe und einer Minimierung des Arbeitsaufwandes für den behandelnden Arzt – in das in den jeweiligen Institutionen wie z.B. in Krankenhäusern oder bei niedergelassenen onkologischen Gynäkologen verwendete Informationssystem zu integrieren. Hierzu müssten diese Informationssysteme entsprechende Schnittstellen zur Verfügung stellen, die den Zugriff auf M@X-Guide von ihrer Oberfläche aus ermöglichen.

4.1.4 Weitere Vorgehensweise für die Implementierung des wissensbasierten Systems in den klinischen Alltag

Bevor das wissensbasierte System M@X-Guide in den klinischen Alltag eingeführt werden kann, bedarf es noch umfangreicher Testmaßnahmen: Zum einen sollte das System aus medizinischer Sicht auf Plausibilität und Vollständigkeit anhand von ausgesuchten Testfällen und simulierten Patientendaten geprüft werden, um so die Vollständigkeit und Integrität der Wissensbasis sicherzustellen. In dieser Zeit sollte das System als isoliertes System auf Testrechnern zur Verfügung gestellt werden. Im Rahmen der Fehlerbehebung und der Ergänzung der Wissensbasis können auch regionale oder klinikinterne Vorgaben in das System eingearbeitet werden, so dass ein maximaler Nutzen für den späteren Anwender – bezogen auf die Institution, in der er arbeitet – gewährleistet ist.

Nach der Ergänzung bzw. Modifikation und der Fehlerbehebung kann das System im klinischen Alltag verwendet werden. Hierbei kann das wissensbasierte System ohne zusätzliche Informationen als isoliertes System in das klinische Informationssystem integriert werden, über eine Schnittstelle aus dem Informationssystem aufzurufen sein oder aber als Gesamtsystem entweder als Stand-alone-Anwendung oder als eingebettetes System zur Anwendung kommen.

Beginnend mit der Einführung in den klinischen Alltag sollte eine kontinuierliche Evaluation des Systems in mehrfacher Hinsicht erfolgen:

- Ist das System zur Erstellung einer leitlinienkonformen Handlungsempfehlung für den klinischen Alltag geeignet?
- Sind die ergänzenden Informationen, z.B. zu Medikation und Dosierung, ausreichend und hilfreich?
- Ist die Bedienung des Systems einfach und intuitiv und können dadurch eventuell vorhandene Barrieren gegenüber entscheidungsunterstützenden Systemen abgebaut werden?
- Stellt die Anwendung des Systems Hilfe und Erleichterung für den klinischen Alltag dar?

Erst durch diese Evaluation ist es möglich, das System – neben den durch die Aktualisierung der Leitlinie erforderlichen Änderungen – weiterhin zu optimieren und letztlich festhalten zu können, ob es die gewünschte Verbesserung im Rahmen der Implementierungsmaßnahmen für die S3-Leitlinie erbracht und somit auch einen Beitrag zur Verbesserung der Versorgungsqualität geleistet hat, welche die Struktur-, Prozess- und die Ergebnis- bzw. Behandlungsqualität umfasst.

4.2 Die Empfehlungen der nationalen S3-Leitlinie zur Therapie von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom

Die umfangreiche Untersuchung der nationalen S3-Leitlinie zur Therapie von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom zeigte deutliche Schwächen auf, die sowohl die Angemessenheit der Leitlinie als auch die Darlegung des Wissens betreffen.

So wurden zu berücksichtigende Gesichtspunkte (vgl. Statement 62) bei der Formulierung der Empfehlungen nicht weiter einbezogen, obwohl sie als maßgeblich für die Therapiewahl angesehen wurden. Dennoch wurden diese Parameter schon jetzt in M@X-Guide aufgenommen, so dass sie bei Weiterentwicklung der Leitlinie entsprechend ergänzt werden können. Der Vergleich mit anderen regionalen und nationalen Leitlinien zur Behandlung des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Mammakarzinoms zeigte, dass beinahe alle Leitlinien oder leitlinienähnlichen Dokumente auf denselben Studien beruhen, dass aber dennoch deutliche Unterschiede in den einzelnen Empfehlungen – soweit sie vom generellen Procedere abweichen – bestehen. Auch die Evidenzlevel werden bei ebenfalls gleicher Studienlage für einzelne Therapieoptionen unterschiedlich angegeben. Hier zeigt sich ein großes Problem, das von Kritikern der EBM und der Leitlinien bezüglich der Evidenzerstellung immer wieder genannt

wird: Die Ermittlung der Evidenz für eine einzelne Fragestellung erfolgt nicht unvoreingenommen, sondern es wird zuerst eine Meinung darüber gebildet, was therapeutisch angemessen ist. Dies wird dann anhand der zahlreich vorhandenen Studien und Meta-Analysen belegt.
Bezüglich der Vorgaben zu den einzelnen Therapielinien für die Chemotherapie konnte durch die Untersuchungen eines mehr als 150 Patientinnen enthaltenden Datensatzes nachgewiesen werden, dass die Empfehlungen für eine Erstlinien- und bei nicht vorbehandelten Patientinnen auch für die Zweitlinientherapie nicht die therapeutische Realität abdecken, da die meisten Patientinnen mehr als drei und bis zu dreizehn Chemotherapien erhalten.
Die Empfehlungen zur speziellen Behandlung von Metastasen sind – abhängig von der Metastasenlokalisation – unterschiedlich strukturiert. Während die Behandlung von Hirnmetastasen näher auf die Metastasenanzahl bei der Therapiewahl eingeht, wird diese Zahl bei der Therapie von Skelettmetastasen vollständig unberücksichtigt gelassen.
In allen Teilen der Leitlinie fehlen Hinweise darauf, mit welchen Nachteilen das Einhalten bzw. das Nicht-Einhalten der Empfehlung einhergehen bzw. welche therapeutischen Alternativen möglich sind.
Insgesamt können für die vorliegende Leitlinie folgende Gesichtspunkte zusammengefasst werden, die idealerweise bei einer Aktualisierung und Weiterentwicklung der S3-Leitlinie Berücksichtigung finden sollten:

- Beachtung aller in der Leitlinie als für die Therapieentscheidung relevant genannten Kriterien und Definitionen, wie qualitative Aussagen zu quantifizieren bzw. abzugrenzen sind,
- Angabe der Evidenzlevel für alle Handlungsschritte,
- Nennung von Risiken und Nebenwirkungen sowie Darlegung des Nutzen-Schaden-Potentials für verschiedene Therapien,
- Aufzeigen der Konsequenzen, z.B. Verkürzung des rezidivfreien oder des krankheitsfreien Intervalls bei Nichteinhalten der Leitlinienempfehlungen,
- Erweiterung der Empfehlungen für Therapien ab der Zweitlinientherapie,
- Berücksichtigung von alternativen Therapieoptionen und Abwägen von Optionen in verschiedenen Situationen,
- Aufzeigen von Bereichen, die von unsicherem Wissen betroffen sind, damit für die Therapieentscheidung transparent wird, wo noch kein Wissen vorhanden ist und bei welchen Empfehlungen trotz guter Studienlage keine genaueren Angaben gemacht werden können.

Bei allen Vorschlägen zur Verbesserung der Leitlinie muss aber berücksichtigt werden, dass eine Leitlinie per se als Instrument des Qualitätsmanagements zu verstehen ist, das einen Mindeststandard in der Versorgung von Patienten mit einem bestimmten Krankheitsbild gewährleisten will, und nicht auf eine optimierte individuelle Versorgung ausgerichtet ist. Letztlich können Leitlinien „*jedoch nur so viel an Gewissheit und Sicherheit übermitteln, als in ihren Empfehlungen tatsächlich enthalten ist*“ [VFER05].
Eine zu dezidierte Beschreibung aller möglichen Therapieoptionen bezogen auf alle Patientenuntergruppen würde allerdings nicht nur den Rahmen der Leitlinie sprengen, sondern auch in deutlichem Widerspruch zu ihrem Anspruch stehen.

4.3 Leitlinien als Instrumente zur Verbesserung der Versorgungsqualität

Mit dem Einsatz von wissensbasierten Systemen in der Medizin soll die Verbesserung der Versorgungsqualität durch die Verbesserung der Behandlungs- bzw. der Ergebnis-, der Struktur- und der Prozessqualität durch Rationalisierungs-, Qualitätssteigerungs- und organisatorische Effekte bewirkt werden (vgl. 3.2.3).

Die nachfolgende Abbildung von Aday et al zeigt, anhand welcher Ansatzpunkte der versorgungsforschenden Analyse diese drei Qualitätsziele erreicht werden können:

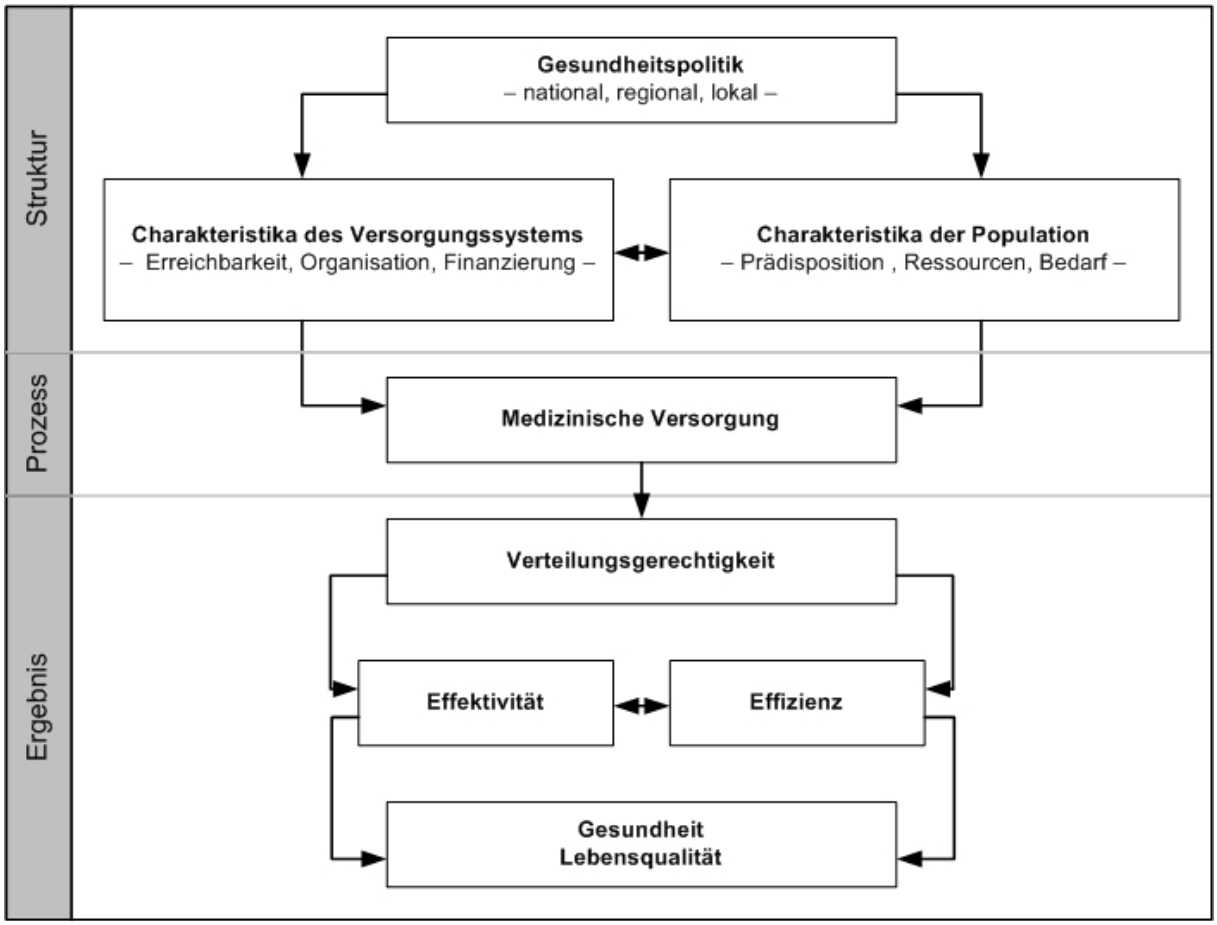


Abbildung 110: Ansatzpunkte der versorgungsforschenden Analyse von Gesundheitssystemen nach Aday et al [ADAY93]

Für die Strukturqualität sind die Elemente Gesundheitspolitik, Charakteristika des Versorgungssystems und Charakteristika der Population relevant. Während die Gesundheitspolitik durch ihre Aktivitäten den notwendigen Rahmen für die Erstellung von Leitlinien – wie z.B. durch § 137f SGB V – und die Notwendigkeit und Akzeptanz von Leitlinien in der Öffentlichkeit sicherstellen kann, stellt das Versorgungssystem hierzu die erforderlichenen Ressourcen zur Verfügung, mit Hilfe derer die Leitlinien entwickelt und veröffentlicht werden können. Diese Leitlinien berücksichtigen die Charakteristika der Population, in dem sie den Bedarf für Leitlinien anhand der Prädisposition der Bevölkerung aufdecken.

Die Charakteristika des Versorgungssystems und der Population fließen in die medizinische Versorgung ein, die durch die Prozessqualität bewertet wird. Die Ergebnisqualität der Versorgung für das Gesundheitssystem bzw. die Behandlungsqualität für das Individuum ergeben sich aus einer gerechten Verteilung der medizinischen Leistungen und der Berücksichtigung der Effektivität und der Effizienz. Sie können so zum Erhalt bzw. zur Wiederherstellung der Gesundheit und zu einer bestmöglichen Lebensqualität aus medizinischer Sicht führen.
Da der Erhalt einer möglichst hohen Lebensqualität das primäre Ziel bei der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom ist, sollte dieser Aspekt auch in der Leitlinie angemessen Berücksichtigung finden. Wie im nachfolgend abgebildeten Outcome-Modell von Kopp et al dargestellt wird, fließen in die Bewertung der klinischen Relevanz nicht nur die traditionellen Endpunkte wie z.B. die Überlebensrate oder das rezidivfreie Intervall, sondern auch hermeneutische Endpunkte wie Lebensqualität oder Erwartungen der Patientin mit ein [KOPP02].

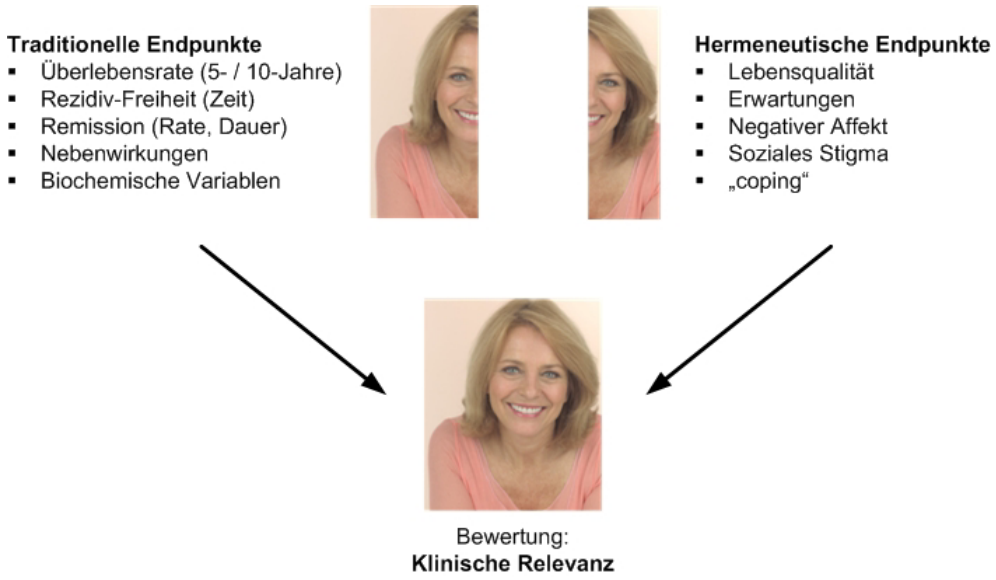


Abbildung 111: Outcome-Modell von Kopp et al [KOPP02]

Auch wenn die Betrachtung der traditionellen Endpunkte aus der Sicht der EBM viel einfacher anhand von Meta-Analysen und / oder systematischen Übersichtsarbeiten möglich ist, sollte gerade im palliativen Bereich vermehrt das Augenmerk auf die hermeneutischen Endpunkte bei der Erstellung von Leitlinien gelegt werden, damit nicht nur die bestmögliche Ergebnisqualität aus der Sicht des Gesundheitsversorgungssystems das Resultat der Leitlinienimplementierung ist, sondern auch die bestmögliche Behandlungsqualität aus der Sicht des betroffenen Patienten.
An welchen Stellen die Informationstechnik in den Lebenszyklus einer Leitlinie unterstützend eingreifen und somit ihren Beitrag zu einer Verbesserung der Versorgungsqualität leisten kann, ist in der nachfolgenden Abbildung veranschaulicht:

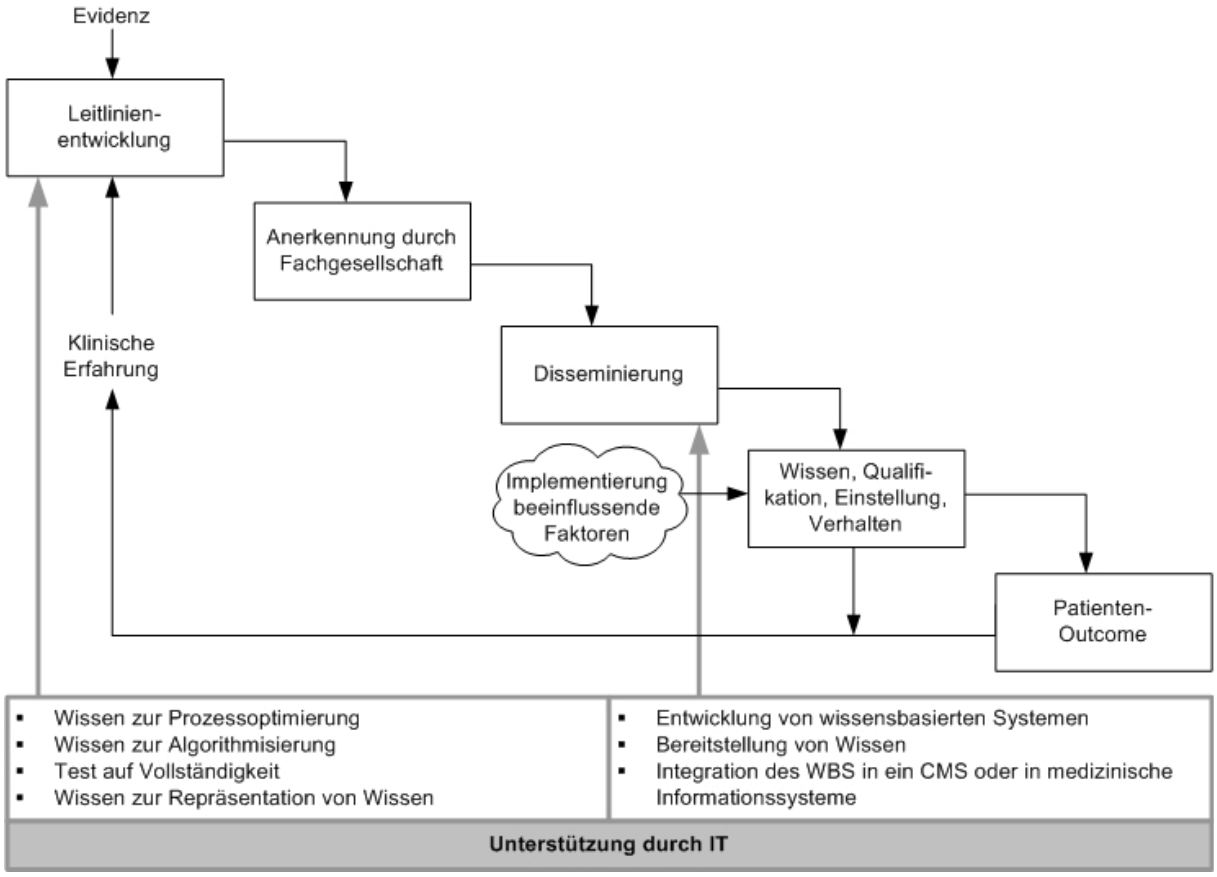


Abbildung 112: Leitlinien-Kaskade nach Davis et al [DAVI97] und Unterstützungsmöglichkeiten durch die IT

Schon bei der Leitlinienentwicklung kann die Informationstechnik ihr Wissen zur Prozessoptimierung sowie zur Algorithmisierung zur Verfügung stellen und so die Strukturierung der Ergebnisse der Evidenz-basierten Medizin und der Leitlinieninhalte unterstützen. Auch die Verfahren zur Repräsentation von Wissen können bereits bei der Entwicklung von Leitlinien hilfreiche Dienste leisten. Außerdem ist es mit den Methoden der Informationstechnik möglich, die Leitlinie und ihre Inhalte auf Vollständigkeit zu überprüfen, so dass eventuelle Lücken frühzeitig erkannt und behoben werden können.

Den Prozess der Implementierung der Leitlinie – genauer gesagt der Disseminierung der Leitlinie – kann die Informationstechnik vom einfachen Bereitstellen des Leitlinientextes im Internet bis hin zur Verarbeitung des in der Leitlinie vorhandenen Wissens in wissensbasierten Systemen vereinfachen. Durch die Integration der wissensbasierten Systeme in Content-Management-Systeme oder vorhandene klinische Informationssysteme kann ein höchstmöglicher Nutzen der computergestützten Bereitstellung von Leitlinieninhalten erreicht werden.

4.4 Verallgemeinerung der Erkenntnisse für die Umsetzung von textbasierten Leitlinien in wissensbasierte Systeme

Zum Schluss der Arbeit sollen die bei der Entwicklung des wissensbasierten Systems und seiner Einbindung in ein Content-Management-System gewonnenen Erkenntnisse noch einmal zusammenfassend beleuchtet und auf eine Verallgemeinerung für die Umsetzung von textbasierten Leitlinien in wissensbasierte Systeme hin überprüft werden:

- Für die Umsetzung einer textbasierten Leitlinie gibt es kein Patentrezept; für jede Form muss eine dem Inhalt angemessene Lösung gefunden werden.
- Als Repräsentationsform für Leitlinien eignen sich lineare Algorithmen, da Leitlinien in ihrer Struktur bisher keine Alternativen und nur in geringem Maße Unsicherheiten beinhalten.
- Die in der Leitlinie genannten Kriterien für die Therapiefindung bilden die Entscheidungspunkte des Algorithmus.
- Unsicheres Wissen, das auf Unvollständigkeit beruht, kann durch die Angaben aus anderen evidenzbasierten Quellen ergänzt bzw. präzisiert werden (z.B. Angabe von Evidenzleveln, Empfehlungsgrade für unterschiedliche Therapiestrategien oder Angabe von Risiken oder Nebenwirkungen einzelner Therapien).
- Das Erstellen einer Handlungsempfehlung auf der Basis der Leitlinie weist zwar an sich einen höheren Nutzen auf als eine alleinige Bereitstellung des Leitlinientextes, dennoch ist eine Integration des WBS in vorhandene Informationssysteme sowie die Erweiterung der Leitlinienangaben z.B. um Dosierungen, Risiken und Nebenwirkungen oder ergänzende Therapieformen (z.B. Schmerztherapie) für die individuelle Behandlungsplanung notwendig und hilfreich.

Als generelle Vorgehensweise unabhängig von der Art der Leitlinie (diagnostisch, therapeutisch, rehabilitativ oder präventiv) umfasst der Prozess zur Umsetzung einer textbasierten Leitlinie in ein wissensbasiertes System – in Erweiterung der Vorgehensweise zur Umwandlung einer textbasierten Leitlinie in einen linearen Algorithmus von Lobach et al – folgende Schritte [LOBA00]:

1. **Festlegen des Anwendungsbereichs**

   Zunächst muss der Leitlinientext auf seinen Anwendungsbereich hin untersucht werden: Welche Erkrankung wird betrachtet? Sind bestimmte Patientengruppen aus der Leitlinie ausgeschlossen bzw. definiert die Leitlinie eine klar vorgegebene Patientengruppe, bei der die Empfehlungen der Leitlinie zum Tragen kommen können? Handelt es sich um eine diagnostische, therapeutische, rehabilitative oder präventive Leitlinie für diese Erkrankung?

   - Diagnostische Leitlinien dienen dem Abklären bzw. dem Ausschluss von Erkrankungen.
   - Therapeutische Leitlinien unterstützen bei der Entscheidungsfindung bezüglich der optimalen Therapie bei bekannter Erkrankung.

- Präventive Leitlinien betrachten die Lebensumstände des Einzelnen und haben die Vorbeugung von Erkrankungen zum Ziel.
- Rehabilitative Leitlinien setzen den Ausgleich von Schädigungen bzw. die Wiederherstellung eingeschränkter körperlicher Fähigkeiten in den Mittelpunkt.

In Abhängigkeit von dem Zweck, der mit der Leitlinie verfolgt wird, ändern sich auch die grundsätzliche Struktur und die Art und Weise, mit der die einzelnen Empfehlungen im jeweiligen Kontext betrachtet werden sollten.

Als Leitfragen für diesen Schritt können dienen:

- Welche Erkrankung ist Gegenstand der Leitlinie?
- Welchen Zweck verfolgt die Leitlinie (diagnostisch, therapeutisch, rehabilitativ, präventiv)?
- Welche Patientengruppen sind in die Leitlinie eingeschlossen?

2. Aufstellen des Kriterienkatalogs

Im zweiten Schritt sollte dann der Leitlinientext auf Kriterien geprüft werden, die entscheidungsrelevant sind, also im weiteren Verlauf einen Entscheidungspunkt im Algorithmus darstellen. Zusätzlich muss die Struktur der einzelnen Kriterien bzw. Parameter auf gültige Eingaben untersucht werden. Für qualitative Angaben muss festgelegt werden, wie sie quantitativ erfasst werden können, z.B. über Scores oder mit Hilfe der Fuzzy-Logik.

Als Leitfragen für diesen Schritt können dienen:

- Welche Kriterien werden als entscheidungsrelevant genannt?
- Über welche anderen Parameter lassen sich z.B. quantitative wie „günstig“, „manchmal“, „vielleicht“ o.ä. abbilden?

3. Definition von Unterbereichen

Danach sollte die Leitlinie auf die Möglichkeit der Unterteilung in unterschiedliche Bereiche bzw. auf modulartige Strukturen untersucht werden. Hierdurch können z.B. einzelne diagnostische Bereiche oder Therapieformen voneinander abgegrenzt werden. Für diese Teilbereiche erfolgt dann wiederum eine Zuordnung der relevanten Entscheidungskriterien.

Als Leitfragen für diesen Schritt können dienen:

- Lässt sich die Leitlinie in Teilbereiche aufteilen, z.B. für verschiedene Therapieformen oder für einzelne Patientengruppen?
- Welche Entscheidungskriterien sind für die einzelnen Bereiche relevant?

4. Visualisierung

Nach einer Einteilung in Teilbereiche können nun die einzelnen Vorgaben anhand der Entscheidungskriterien in Form von linearen Strukturen visualisiert werden. Hierfür ist es wichtig, sich noch einmal die Relevanz und die Priorisierung der einzelnen Parameter vor Augen zu führen, um somit schon bei der Visualisierung auf einen möglichst effizient arbeitenden Algorithmus hinzuarbeiten. Jedes von der Leitlinie genannte Kriterium wird dabei in Form eines Entscheidungspunktes in den Algorithmus eingearbeitet.

Als Leitfragen für diesen Schritt können dienen:

- In welcher Reihenfolge müssen Kriterien und Entscheidungen im chronologischen Ablauf des Algorithmus berücksichtigt werden?
- Wie lassen sich die Inhalte der Leitlinie in Form von Graphen darstellen?

5. Test auf Vollständigkeit

Mit Hilfe der Einarbeitung der Leitlinieninhalte, der Angabe der Evidenzlevel für die einzelnen Entscheidungen und Empfehlungen sowie der Visualisierung kann die Leitlinie auf Vollständigkeit bezüglich der Aussagen zu den unterschiedlichen Bereichen geprüft werden: Sind alle Patientengruppen für alle Fälle bzw. bei allen Entscheidungen berücksichtigt und wenn nein, gibt es Möglichkeiten, durch Evidenz-basierte Dokumente diese Wissenslücken zu schließen?

Als Leitfragen für diesen Schritt können dienen:

- Können durch die Visualisierung Bereiche aufgedeckt werden, bei denen Vorgaben der Leitlinie unvollständig oder nicht berücksichtigt sind?
- Für welche dieser unvollständig betrachteten Bereiche kann Evidenz-basierte Literatur zu einem Schluss der Wissenslücken verhelfen?

6. Ergänzung / Erweiterung

In diesem Schritt steht die Untersuchung zusätzlicher Evidenz-basierter Literatur im Vordergrund: Welche Evidenz-basierten bzw. qualitätsgesicherten Dokumente z.B. von Fachgesellschaften können die Angaben und Empfehlungen der Leitlinie ergänzen und somit weitere Informationen für eine individualisierte Behandlung eines Patienten liefern?

Als Leitfragen für diesen Schritt können dienen:

- Können die Angaben zu den Entscheidungspunkten und zu den einzelnen Empfehlungen der Leitlinie um Evidenzlevel und weiterführende Erläuterungen ergänzt werden?
- Lassen sich weitere Evidenz-basierte Dokumente zum Schließen der inhaltlichen Lücken einbinden?

7. Auswahl der geeigneten Repräsentationsform

Nachdem die Struktur der Leitlinie und die der zu berücksichtigenden ergänzenden Dokumente untersucht wurden, wird in diesem Prozessschritt nach einer geeigneten Repräsentationsform für den Algorithmus gesucht. Derzeit scheinen lineare Repräsentationsverfahren mit einer chronologischen Struktur geeignet zu sein, da diese sowohl der ärztlichen Vorgehensweise im klinischen Alltag als auch der Struktur von Leitlinien am ehesten entsprechen. Sollten in Zukunft jedoch Leitlinien weiter präzisiert und ihre Empfehlungen dezidierter sein, können durchaus auch komplexere Verfahren bis hin zu neuronalen Netzen zum Einsatz kommen.

Als Leitfrage für diesen Schritt kann dienen:

- Welche Repräsentationsform erscheint aufgrund der entwickelten (Teil-)Algorithmen als geeignet für die Implementierung des WBS?

8. **Implementierung**

   Nach dem Festlegen der geeigneten Repräsentationsform erfolgt nun die Implementierung des Algorithmus mit Hilfe der Visualisierungen, des Leitlinientextes und der relevanten zusätzlichen Informationen. Wichtig ist hierbei, für jeden einzelnen Schritt Evidenzlevel und Empfehlungsgrade anzugeben und Bereiche, die von Unsicherheit oder Unwissen betroffen sind, als solche kenntlich zu machen.

   Folgende Aufgaben sind in diesem Schritt zu bearbeiten:

   - Programmierung des Algorithmus unter Berücksichtigung der fachlichen und architektonischen Anforderungen,
   - Angabe von Evidenzleveln und Empfehlungsgraden für alle einzelnen Schritte,
   - Markierung von Bereichen, die von Unsicherheit oder Unwissen betroffen sind.

9. **Test**

   Im vorletzten Schritt erfolgt nun der Test des wissensbasieren Systems: Hier sollte anhand von Testfällen sichergestellt werden, dass alle möglichen Konstellationen der Entscheidungsparameter konsequent auf die zu erstellende Handlungsempfehlung überprüft werden, die Evidenzlevel und Empfehlungsgrade sowie die verwendeten Texte noch einmal auf Vollständigkeit und Korrektheit mit den Originalen verglichen und anhand der Visualisierung die einzelnen Schritte des Algorithmus noch einmal nachvollzogen werden. Sind diese Prüfungen erfolgreich, sollten sich weitere anschließen, die das Verhalten des Systems bei fehlerhaften bzw. unvollständigen Eingaben überprüfen.

   Folgende Aufgaben sind in diesem Schritt zu bearbeiten:

   - Entwickeln von Testfällen, anhand derer das WBS mit Hilfe des Original-Leitlinientextes und der Visualisierungen geprüft werden kann.
   - Überprüfen des Systemverhaltens bei fehlerhaften bzw. unvollständigen Eingaben.

10. **Ggf. Integration in Informationssysteme**

    Der letzte Schritt – die Integration des wissensbasierten Systems in Informationssysteme – ist fakultativ. Im Wesentlichen bestimmt der Typ der Leitlinie, in welche Art von Informationssystem eine Integration sinnvoll erscheint.

    An die Integration müssen sich dann wiederum umfangreiche Testmaßnahmen anschließen, die sich auf die Integration des WBS und sein korrektes Ausführen sowie die korrekte Darstellung der Ergebnisse beziehen.

    Folgende Aufgaben sind in diesem Schritt zu bearbeiten:

    - Integration des WBS in vorhandene klinische, krankheitsbezogene oder Stand-Alone-Informationssysteme, die weiterführende Informationen zur Verfügung stellen.
    - Durchführung von Testmaßnahmen

In Abbildung 113 ist der Prozess zusammenfassend mit den Leitfragen bzw. Aufgaben für die einzelnen Schritte visualisiert:

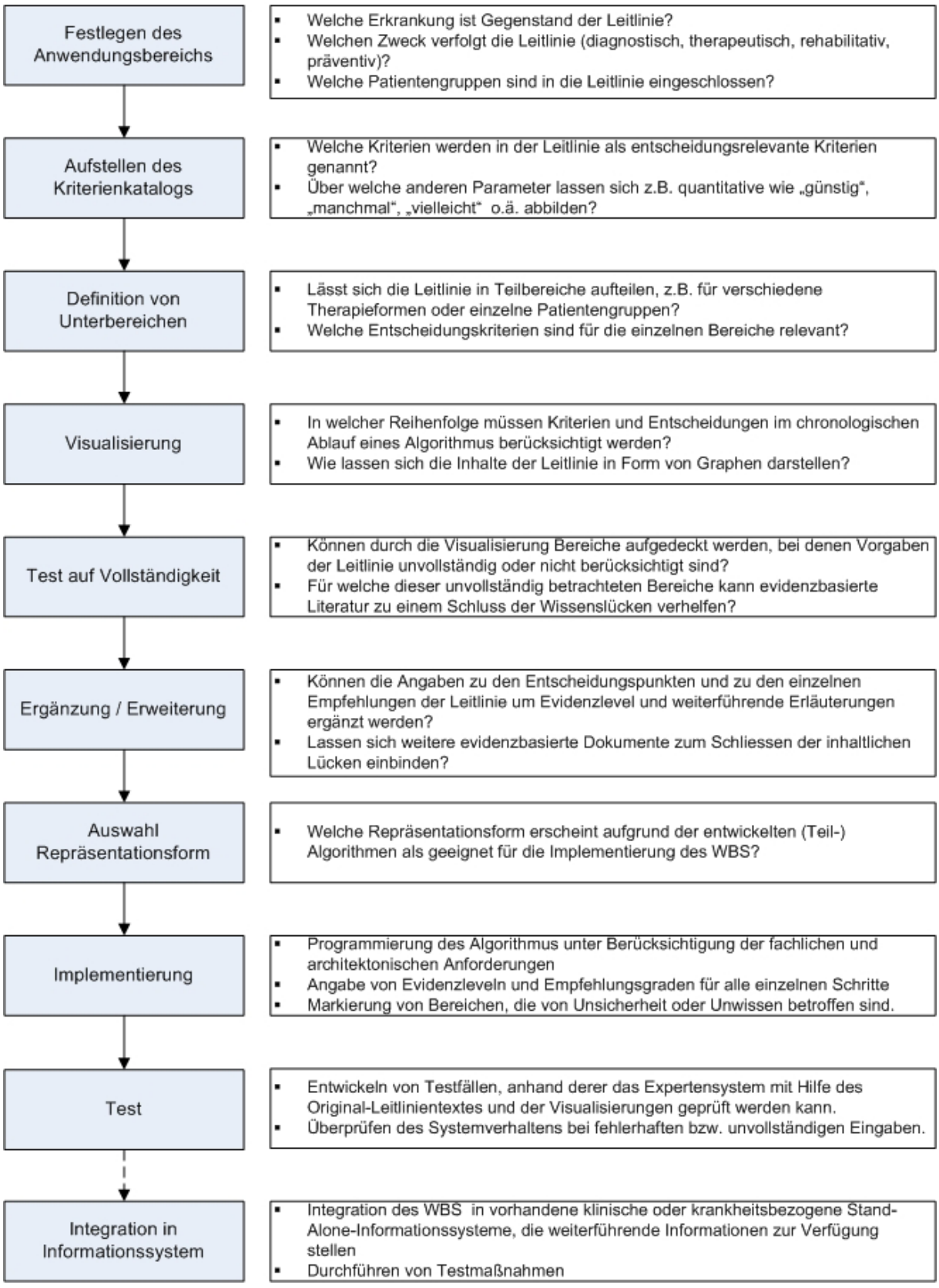


Abbildung 113: Prozess zur Umsetzung einer textbasierten Leitlinie in ein WBS (modifiziert nach Lobach et al [LOBA00])

4.5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit aus der Medizininformatik setzt sich aus drei aufeinander aufbauenden Teilen zusammen:

Im ersten Teil wird die Domäne vorgestellt: Die Vorgehensweise von EBM und HTA sowie die Erstellung von Leitlinien werden sowohl geschichtlich als auch methodisch betrachtet, um die mit Leitlinien verfolgten Ziele zu erörtern.

Der zweite Teil beschäftigt sich mit dem medizinischen Hintergrund: Nach einem fachlichen Exkurs, der die für das Verständnis notwendigen Grundlagen schafft, wird der für die Arbeit relevante Teil der S3-Leitline zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau ausführlich dargestellt und in seinen Aussagen mit den Empfehlungen anderer nationaler Leitlinien und mit leitlinienähnlichen Dokumenten verglichen. Abschließend erfolgt eine eigene Bewertung der S3-Leitlinie anhand des Bewertungsinstruments DELBI.

Die Besonderheiten von wissensbasierten Systemen in der Medizin, theoretische Vorüberlegungen zur intelligenten Wissensrepräsentation für die Erstellung von computergestützten Leitlinienimplementierungen sowie die Bewertung von leitlinienkonformer Behandlung anhand von Daten aus Forschungsprojekten bilden die Grundlage für den dritten Teil der Arbeit, der die Implementierung des wissensbasierten Systems M@X-Guide sowie seine Integration in ein Content-Management-System beschreibt.

Da die einzelnen Teile dieser Arbeit jeweils mit einer eigenen Zusammenfassung abgeschlossen wurden, sollen hier nur die wichtigsten Ergebnisse und Erkenntnisse der Dissertation angeführt werden:

Die S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau stellt neben EbM und HTA und weiteren anderen Aufbereitungen eine Art der Verwendung von medizinischer Evidenz dar. Da diese Form der zusammenfassenden und auf statistischen Ergebnissen aus klinischen Studien beruhende Aufbereitung von Informationen auf die wesentlichen Kernaussagen und die wichtigsten Informationen beschränkt sein muss, um den Rahmen einer Leitlinie nicht zu sprengen, ist es von besonderer Wichtigkeit, dass die genannten Empfehlungen von guter genereller Anwendbarkeit sind und gleichzeitig dezidiert genug sind, um eine möglichst optimale Behandlung der Patientin zu gewährleisten. Auch wenn die unter Studienbedingungen nachgewiesene Wirksamkeit in der Regel deutlich besser ist als die unter Alltagsbedingungen beobachteten Behandlungsergebnisse, sind diese die Basis für die Evidenz, auf deren Grundlage die Empfehlungen der Leitlinie ausgesprochen wurden.

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von evidenzbasierten Leitlinien in unterschiedlichsten medizinischen Fachrichtungen entwickelt. Diese konnten aber aufgrund von lückenhaften Inhalten,fehlenden Implementierungsmaßnahmen, mangelnder Bereitstellung der Inhalte bzw. Integration in klinische Informationssysteme sowie Skepsis und fehlender Information von Seiten der Ärzte nicht ausreichend im klinischen Alltag berücksichtigt werden. Da aus diesen Gründen das Potential der Leitlinien nicht ausgeschöpft wird und somit die Behandlungsqualität trotz der Entwicklung der Leitlinie nicht verbessert werden kann, wurde neben Schu-

lungsmaßnahmen für die Ärzte auch auf die Informationstechnik und deren Möglichkeiten zur Bereitstellung der Leitlinieninhalte und zur automatisierten Verarbeitung in Form von wissensbasierten Systemen zurückgegriffen. Diese Systeme können einen hochwertigen Beitrag für das gerade in der Medizin dringend erforderliche Wissensmanagement leisten.
Wie in Teil 2 ausführlich beschrieben, weist auch die vorhandene S3-Leitlinie eine Reihe von Mängeln bzw. Ungenauigkeiten auf, die vor allem die methodologische Exaktheit und die generelle Anwendbarkeit betreffen (vgl. 2.5), so dass eine flächendeckende Implementierung der Leitlinie in den klinischen Alltag nicht gewährleistet ist.
Die genannten Mängel konnten bei der Umsetzung der Leitlinie in ein WBS nur zum Teil durch die Vorgaben und Empfehlungen der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) behoben bzw. abgeschwächt werden. Dennoch ergab sich durch die Kombination der handlungsorientierten S3-Leitlinie mit den eher therapielinienbezogenen und evidenzbasierten Empfehlungen der AGO die Möglichkeit, zumindest ansatzweise in der generierten Therapieempfehlung auf unterschiedliche Behandlungsalternativen mit Angabe der Evidenzlevel und Empfehlungsgrade einzugehen. Dadurch, dass die checklistenartigen Bewertungsinstrumente lediglich die methodische Qualität der Erstellung einer Leitlinie, nicht aber die Korrektheit ihrer Empfehlungen sicherstellen können, ist auf die medizinischen Inhalte und vor allem auf eine konsistente Darstellung der Ergebnisse und Empfehlungen unter Nennung der verwendeten Literatur ein besonderes Augenmerk zu legen. **So sollte vor der Umsetzung in ein wissensbasiertes System zunächst eine genaue Untersuchung aller Empfehlungen, Algorithmen und erläuternden Texte erfolgen, um Inkonsistenzen und Unstimmigkeiten frühzeitig aufzudecken.**
Im Anschluss daran sollte die in Abschnitt 4.4 genannte systematische Vorgehensweise zur Umsetzung der Leitlinieninhalte in ein wissensbasiertes System zur Anwendung kommen: Durch das schrittweise Abarbeiten der einzelnen Teilaufgaben anhand der zu klärenden Fragestellungen können auch in der Umsetzung von Leitlinien in wissensbasierte Systeme unerfahrenere Personen ohne größere Schwierigkeiten zu guten Ergebnissen kommen. Diese Vorgehensweise zur Umsetzung von textbasierten Leitlinien in wissensbasierte Systeme ist so formuliert, dass sie ohne weitere Modifikation für die Umsetzung von therapeutischen Leitlinien in ein WBS geeignet ist.
Für die Entwicklung von wissensbasierten Systemen, die nicht nur eine Darstellung der Leitlinieninhalte erlauben, sondern zusätzlich eine individuelle Therapieempfehlung generieren, liegen bereits mehrere, unterschiedlich geartete Ansätze und Methoden vor. Welche davon für die Umsetzung der Leitlinie geeignet ist, muss im Einzelfall geklärt werden. Eine ausführliche Liste von zu überprüfenden Aspekten findet sich in Abschnitt 3.3. Diese können ebenfalls – wie die allgemeine Vorgehensweise zur Umsetzung einer textbasierten Leitlinie in ein WBS – als Richtlinie für weitere Umsetzungen dienen und sollten dann jeweils gemäß den individuellen Gegebenheiten modifiziert werden.
Nach der Entwicklung des wissensbasierten Systems ist eine Integration in das in der Institution verwendete Informationssystem wünschenswert, damit auf die Leitlinieninhalte jederzeit

zurückgegriffen werden kann und durch das Erstellen einer individuellen Therapieempfehlung der Prozess des Informed Consents und des Shared Decision-Makings in adäquater Art und Weise unterstützt werden kann. Durch die Integration des WBS in das bereits verwendete Informationssystem wird zusätzlich sichergestellt, dass die erstellte Anwendung keinen unerwünschten zusätzlichen Mehraufwand hervorruft, der wiederum zu einer Abkehr der Ärzte führen könnte.
In der nachfolgenden Tabelle sind die Kernaussagen der Dissertation noch einmal übersichtlich aufgelistet:

Tabelle 85: Übersicht der wichtigsten Ergebnisse und Erkenntnisse der Dissertation

Teil 1:	**Evidenzbasierte Medizin und Leitlinien**
	• Die EBM ist eine systematische Vorgehensweise, deren Erkenntnisse in Leitlinien einfließen. Diese sind aber **nicht zwingend** für die Behandlung des individuellen Patienten geeignet. • Die Implementierung einer Leitlinie ist unbedingt erforderlich, um ihr Potential vollständig auszuschöpfen. Dies wurde bisher zu wenig beachtet und bedarf dringend weiterer Förderung.
Teil 2:	**Die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der Frau“**
	• Die Leitlinie setzt einen einzuhaltenden „Minimal-Standard“ im Sinne der Good Clinical Practice. Sie kann daher entscheidungsunterstützend wirken, ist aber vor allem bei komplexeren Krankheitsgeschichten nicht ausreichend für die Therapiefindung. • In den verschiedenen Leitlinien kommt es zu einer unterschiedlichen Bewertung der Evidenz. • Die Leitlinie weist eine mangelnde Berücksichtigung von Alternativen, Wirkungen, Nebenwirkungen, Konsequenzen von Einhalten / Nicht-Einhalten der Empfehlungen sowie im Bereich des Umgangs mit unsicherem Wissen auf.
Teil 3:	**Das wissensbasierte System „M@X-Guide“**
	• In der Medizin sind Wissensmanagement und gezielte Bereitstellung von Informationen dringend erforderlich. Hiermit kann die Leitlinienimplementierung verbessert werden. • WBS können die Leitlinienimplementierung unterstützen. • Textbasierte Leitlinien können über lineare Algorithmen abgebildet werden. • Die Unterstützung leitlinienkonformer Behandlung ist aus praktischer Sicht für die Verbesserung der Behandlungsqualität sinnvoll und notwendig. • Die Umsetzung von klinischen Leitlinien stellt besondere Anforderungen an die Repräsentation von Wissen. • XMORAL ist für die Umsetzung einer Leitlinie in ein WBS geeignet. • Mit XMORAL entwickelte WBS können problemlos in andere Umgebungen – hier in ein CMS – integriert werden. • Durch die Einbettung des WBS in ein CMS können ergänzende und weiterführende Informationen bereitgestellt werden, die bei der Therapieplanung für den behandelnden Arzt von Interesse sind.

Teil 4: Diskussion und Ausblick

- M@X-Guide stellt als WBS eine Möglichkeit dar, die S3-Leitlinie und deren Inhalte besser in den klinischen Alltag zu implementieren.
- Durch die Einbettung und Darstellung des WBS in ein CMS kann auch dem Wunsch nach zusätzlichen Informationen oder institutionsinternen Vorgehensweisen oder Modifikationen entsprochen werden.
- Mit der Implementierung der Leitlinie in Form eines WBS ist ein adäquates Mittel für die Verbesserung der Behandlungsqualität von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs geschaffen.
- Die Umsetzung einer textbasierten Leitlinie in ein WBS kann durch den entwickelten Prozess unterstützt werden.
- In Zukunft können sowohl die Inhalte der Leitlinie als auch ihre Darstellung weiter optimiert werden.

4.6 Ausblick

Durch die Umsetzung der Leitlinie in ein wissensbasiertes System hat sich gezeigt, dass der Prozess der Leitlinienimplementierung mit einem WBS unterstützt werden kann, das durch einen interaktiven Algorithmus eine Handlungsempfehlung generiert. Somit kann das primäre Ziel der Leitlinie – das Qualitätsmanagement in der Gesundheitsversorgung (s. 1.3.1) – erreicht werden, so dass auch von einer Verbesserung der Prozess- und Ergebnisqualität bei der Versorgung der Patienten nach erfolgreicher Integration des Systems in den klinischen Alltag ausgegangen werden kann.

Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte wissensbasierte System M@X-Guide weist nach der Berücksichtigung aller Empfehlungen für das metastasierte Mammakarzinom noch mehrere Ansatzpunkte auf, welche die Qualität der Versorgung von Patientinnen verbessern können. Hierfür muss vor allem die Leitlinie weiterentwickelt werden: Neben den bereits genannten Erweiterungen um alternative Therapiemöglichkeiten sowie einer Darlegung von Handlungsalternativen auch für die Dritt- und weitere Linientherapien und von den Konsequenzen bei Einhalten bzw. Nicht-Einhalten einzelner Empfehlungen, sollte auch der Wunsch der Patientin mehr Beachtung finden. Würde die Leitlinie, die zurzeit die einzelnen Therapieformen noch strikt voneinander trennt, auch Empfehlungen für den Fall beinhalten, dass sich die Patientin von vorneherein gegen eine weitere Chemo- oder Hormontherapie ausspricht, so könnte dieses bei der Kriterienauswahl im WBS berücksichtigt und somit eine entsprechende Therapieempfehlung erstellt werden. Für die Ergänzung sowohl der Kriterien als auch der zugehörenden Empfehlungstexte bieten sowohl die Informationstechnik mit zahlreichen, über lineare Algorithmen hinausgehende Repräsentationsformen für sicheres und unsicheres Wissen, wie auch das angewendete Sprachkonzept XMORAL und seine Einbindung in ein CMS ausreichenden Handlungsspielraum.

Mit diesen Erweiterungen könnte das Potential der S3-Leitlinie als systematisch entwickelte Entscheidungshilfe sowie als wissenschaftlich begründete und praxisorientierte Handlungsempfehlung noch weiter ausgeschöpft und der Weg hin zu einer optimierten und gleichzeitig individualisierten Behandlung mit einer Verbesserung der Prozess- und der Behandlungsqualität möglich werden.

Durch die innerhalb des Forschungsprojektes BRENDA durchgeführten Arbeiten und Analysen konnte auch für den Bereich der adjuvanten Therapie die Verbesserung des Outcomes als Konsequenz der leitlinien-konformen Behandlung zumindest für Subgruppen nachgewiesen werden. In Zukunft sollte daher die Implementierung der Leitlinieninhalte in ein computergestütztes System nicht nur auf den metastasierten Teil beschränkt bleiben, sondern auch die Empfehlungen zur adjuvanten Behandlung berücksichtigen.

Idealerweise sollte eine Leitlinie in elektronischer Form verfasst werden, so dass eine direkte Ausführung durch ein WBS möglich ist (vgl. 3.2.3). Da diese Vorstellung in naher Zukunft noch nicht zu realisieren ist, sollen an dieser Stelle die Anforderungen an eine „ideale“ textbasierte Leitlinie aus medizinischer und informationstechnischer Sicht genannt werden.

Aus **medizinischer Sicht** muss die Leitlinie folgenden Ansprüchen genügen:

- Angabe von vollständigen Behandlungssequenzen unter Berücksichtigung aller therapeutischen Möglichkeiten (systemische Therapie, Immuntherapie, alternative Therapien)
- Angabe von allen Alternativen mit ihren Evidenzleveln für alle möglichen Therapien einer Linie.
- Empfehlungen, wie den Wünschen und Bedürfnissen der Patientin entsprochen werden kann.
- Nennung aller Konsequenzen des Einhaltens bzw. Nicht-Einhaltens der Leitlinienempfehlungen (z.B. Verkürzung des statistischen Überlebens, Abnahme der Lebensqualität, Reduktion des Gesamtüberlebens um x Monate).
- Angabe von kompletten Therapiesequenzen, die sich als geeignet für die Therapie erwiesen haben und die über die Erst- bzw. Zweitlinientherapie hinausgehen und die sowohl die adjuvanten wie auch die palliativen Vorbehandlungen berücksichtigen.
- Hinweise darauf, wie und in welcher Form die vorgegebenen Empfehlungen verändert bzw. modifiziert werden dürfen bzw. in welchem Maße eine Modifikation noch zu den gewünschten Ergebnissen führt.
- Berücksichtigung von Komorbiditäten und Hinweise, wie und in welchem Maße die Therapiemaßnahmen durch andere Medikamente beeinflusst werden.
- Ergänzung der zu berücksichtigenden Faktoren um weitere prognostische und prädiktive Faktoren, so dass eine individualisiertere Therapieführung möglich ist.

Aus **informationstechnischer Sicht** sollte die Leitlinie folgenden Anforderungen gerecht werden, um einem Informationsverlust bei der Umsetzung des Textes in ein wissensbasiertes System möglichst gering zu halten und ein System zu erstellen, dass dem Arzt als Anwender ein größtmöglichen Nutzen erlaubt:

- Algorithmische Formalisierung der Behandlungssequenzen (z.B. in Form von Baumstrukturen)
- Definition von therapiebestimmenden Faktoren, die als Entscheidungspunkte verwendet werden können sowie Definitionen, wie die Faktoren zu kategorisieren bzw. zu bewerten sind.
- Angabe von alternativen Pfaden, wobei klar definiert sein muss, welche Schritte eine Behandlungssequenz minimal zu enthalten hat, um eine gute Ergebnisqualität sicherzustellen.
- Angabe von Evidenzleveln bzw. Unsicherheit für alle Schritte und Therapieformen, so dass eine adäquate Berücksichtigung von unvollständigem bzw. unsicherem Wissen bzw. eine Verrechnung unterschiedlicher Evidenzlevel möglich wird.
- Vermeidung von Formulierungen, die sprachliche Unsicherheiten aufweisen, um den Informationsverlust von der narrativen Leitlinie in ein wissensbasiertes System möglichst gering zu halten.
- Für jede Maßnahme muss mindestens ein Qualitätsindikator angegeben werden, mit dessen Hilfe die Durchführung und der Erfolg validiert werden können. Im Rahmen von Patienten-Management-Systemen könnten diese Indikatoren auch zur Laufzeit kontinuierlich überprüft werden, so dass eine kurzfristige Modifikation der Therapieempfehlung möglich wäre.

Erfüllt man alle diese Ansprüche und Anforderungen, so kann man einen optimalen Nutzen der S3-Leitlinie und somit auch eine qualitätsgesicherte Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom gewährleisten. Das Potential der Leitlinie kann somit optimal ausgeschöpft werden, wozu die elektronische Umsetzung in Form eines wissensbasierten Systems ein adäquates und probates Hilfsmittel darstellt.

Literaturverzeichnis

[ADAY93] Aday LA et al
Evaluating the medical care system – effectiveness, efficiency, and equity
Health Administration Press, 1993

[AGO05] AGO
Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome
Version 2005 – Langfassung
Zuckschwerdt Verlag, 2005

[AGO07] AGO
Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer und fortgeschrittener Mammakarzinome
Version 2007 – Langfassung
www.ago-online.org/index.php?site=mamma_guide&lang=de (letzter Zugriff 18.10.2007)

[AGRE01] AGREE Collaboration
AGREE Instrument – Checkliste zur Qualitätsbeurteilung von Leitlinien
September 2001, www.agreecollaboration.org/pdf/de.pdf (letzter Zugriff 18.10.2007)

[AKDA07] Lasek R et al
Empfehlungen zur Therapie von Tumorschmerzen
Arzneiverordnung in der Praxis, Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, 3. Auflage, 2007,
www.akdae.de/35/66-Tumorschmerzen-2007-3Auflage.pdf (letzter Zugriff 18.10.2007)

[AWMF00] AWMF
Methodische Empfehlungen „Leitlinie für Leitlinien“
Stand Dezember 2004,
www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/ll_metho.htm (letzter Zugriff 18.10.2007)

[AWMF01] AWMF
Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung, 2001; 95 Suppl. I, 2001

[AWMF06] AWMF
Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI), Fassung 2005/2006
www.delbi.de (letzter Zugriff 18.10.2007)

[ÄZQ03] ÄZQ
Leitlinien-Clearingbericht „Mammakarzinom“
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, 2003,
www.leitlinien.de/clearingverfahren/clearingberichte/mammaca/00mammaca/view (letzter Zugriff 18.10.2007)

[ÄZQ04] ÄZQ
Tätigkeitsbericht 2004, publiziert Februar 2005,
www.aezq.de/publikationen/0index/taetigkeitsberichte/pdf/taetbe04.pdf (letzter Zugriff 18.10.2007)

[ÄZQ06] ÄZQ
Das Deutsche Leitlinien-Clearingverfahren 1999-2005 – Abschlussbericht
äzq Schriftenreihe Band 24, 2006,
www.aezq.de/publikationen/0index/schriftenreihe/pdf/abschluss_cv.pdf (letzter Zugriff 18.10.2007)

[BÄK97] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung
Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung
Deutsches Ärzteblatt, 1997, 94: A2154-5, B-1622-3, C-1754-5

[BEHR03] Behrens J
Vertrauensbildende Entzauberung. Evidenz- und Eminenz-basierte professionelle Praxis
Zeitschrift für Soziologie, 2003, 3:262-269

[BELL00] Beller FK
Informed Consent: Patientenaufklärung oder Patientenberatung?
Speculum – Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe, 2000, 18 (1) 6-11

[BERG04] Bergert FW et al
Leitlinien-Report der Leitliniengruppe Hessen
Köln, 2004, PMV Forschungsgruppe

[BERN04] Bernard-Marty C et al
Facts and Controversies in Systematic Treatment of Metastatic Breast Cancer
The Oncologist – Breast Cancer, 2004;9;617-632

[BLEU85] Bleuler E
Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung
5. Auflage, Springer, Berlin, 1985

[BMBF95] Mann G, Kraut U
Studie zur Entwicklung wissensbasierter Systeme in der Medizin am Beispiel des BMBF-Förderschwerpunktes MEDWIS
Medis – Institut für Medizinische Informatik und Systemforschung, GSF-Bericht, 12/95, 1995

[BUCH84] Buchanan B, Shortliffe E
Rule-based Expert Systems: the MYCIN experiments of the Stanford Heuristic Programming Project
Addison Wesley, 1984

[BUCH97] Buchborn E
Leitlinien-Richtlinien-Standards, Risiko oder Chance für Arzt und Patient
Bayerisches Ärzteblatt, 1997, 12:412-416

[BUEC00] Büchli M et al
Alle Macht den Patienten?
Schweizerische Ärztezeitung, 2000, 81, Nr. 49

[CABA99] Cabana M et al
Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement
Journal of the American Medical Association, October 20, 1999 – Vol 282. No 15

[CCO02] Cancer Care Ontario
Epirubicin, as a Single Agent or in Combination, for Metastatic Breast Cancer
Practice Guideline Report #1-6, Februar 2002
www.cancercare.on.ca/index_breastCancerGuidelines.htm (letzter Zugriff 18.10.2007)

[CCO03-1] Cancer Care Ontario
The Role of the Taxanes in the Management of Metastatic Breast Cancer
Practice Guideline Report #1-3, April 2003
www.cancercare.on.ca/index_breastCancerGuidelines.htm (letzter Zugriff 18.10.2007)

[CCO03-2] Cancer Care Ontario
The Role of Aromatase Inhibitors in the Treatment of Postmenopausal Women with Metastatic Breast Cancer
Practice Guideline Report #1-5, Oktober 2003
www.cancercare.on.ca/index_breastCancerGuidelines.htm (letzter Zugriff 18.10.2007)

[CCO03-3] Cancer Care Ontario
Capecitabine in Stage IV Breast Cancer
Practice Guideline Report #1-16, November 2003
www.cancercare.on.ca/index_breastCancerGuidelines.htm (letzter Zugriff 18.10.2007)

[CCO03-4] Cancer Care Ontario
Vinorelbine in Stage IV Breast Cancer
Evidence Summary #1-4, November 2003
www.cancercare.on.ca/index_breastCancerGuidelines.htm (letzter Zugriff 18.10.2007)

[CHAR97] Charles C et al
Shared Decision Making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango)
Social Science and Medicine, 44/5/97, 681-692

[CHAR05] Regierer A, Possinger K
Mammakarzinom – Manual Diagnostik und Therapie
Deutscher Ärzte-Verlag, 2005

[CHUN03] Chung C et al
Goals and Objectives in the Management of Metastatic Breast Cancer
The Oncologist, 2003:8:514-520

[CHUS05] Chu S
Guideline Representation Formalism and Electronic Decision Support Systems: Addressing the Guideline-Implementation Gap, Part 1/Part 2
Health Care & Informatics Online, 1 March 2005
http://hcro.enigma.co.nz/website/index.cfm?fuseaction=articledisplay&FeatureID=020305
(letzter Zugriff 18.10.2007)

[CLAR84] Clark GM, Osborne CK, McGuire WL
Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer
Journal of Clinical Oncology 2:1102-1109, 1984

[COCH01] COCHRANE-Collaboration
Aromatase Inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women (Protocol) Oktober 2001
www.cochrane.org/reviews/en/topics/52.html (letzter Zugriff 18.10.2007)

[COCH02] COCHRANE-Collaboration
High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with metastatic breast cancer (Review)
August 2002
www.cochrane.org/reviews/en/topics/52.html (letzter Zugriff 18.10.2007)

[COCH03-1] COCHRANE-Collaboration
Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer(Review) April 2003
www.cochrane.org/reviews/en/topics/52.html (letzter Zugriff 18.10.2007)

[COCH03-2] COCHRANE-Collaboration
Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer (Review) Februar 2003
www.cochrane.org/reviews/en/topics/52.html (letzter Zugriff 18.10.2007)

[COCH03-3] COCHRANE-Collaboration
Vinca alkaloid containing regimens for advanced breast cancer (Protocol) Juli 2003
www.cochrane.org/reviews/en/topics/52.html (letzter Zugriff 18.10.2007)

[COCH04-1] COCHRANE-Collaboration
Antitumour antibiotic containing regimens for metastatic breast cancer (Review) August 2004
www.cochrane.org/reviews/en/topics/52.html (letzter Zugriff 18.10.2007)

[COCH04-2] COCHRANE-Collaboration
Platinum containing regimens for metastatic breast cancer (Review) Februar 2004
www.cochrane.org/reviews/en/topics/52.html (letzter Zugriff 18.10.2007)

[COCH05-1] COCHRANE-Collaboration
Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer (Review) Februar 2005
www.cochrane.org/reviews/en/topics/52.html (letzter Zugriff 18.10.2007)

[COCH05-2] COCHRANE-Collaboration
Taxane containing regimens for metastatic breast cancer (Review) Februar 2005
www.cochrane.org/reviews/en/topics/52.html (letzter Zugriff 18.10.2007)

[COCH06-1] COCHRANE-Collaboration
Addition of drug/s to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer Mai 2006
www.cochrane.org/reviews/en/topics/52.html (letzter Zugriff 18.10.2007)

[COCH06-2] COCHRANE-Collaboration
Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer (Protocol) Mai 2004, Update Mai 2006
www.cochrane.org/reviews/en/topics/52.html (letzter Zugriff 18.10.2007)

[COCH06-3] COCHRANE-Collaboration
Larger versus smaller dose of the same drug/s regimen for metastatic breast cancer (Protocol) Mai 2004, Update Mai 2006
www.cochrane.org/reviews/en/topics/52.html (letzter Zugriff 18.10.2007)

[COCH07] COCHRANE-Collaboration
Two drug combinations vs combinations of 3 or more cytotoxic drugs for metastatic breast cancer (Protocol) August 2001, Update Juli 2007
www.cochrane.org/reviews/en/topics/52.html (letzter Zugriff 18.10.2007)

[COLS04] Colston M
Informed Consent: Review and Implementation
Human Kinetics, 2004, ATTP 1, 29-31

[DAVI97] Davis D et al
Translating guidelines into practice – A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines
Canadian Medical Association Journal, 1997; 157:408-416

[DCLE03] De Clercq PA et al
Approaches for creating computer-interpretable guidelines that facilitate decision support
Artificial Intelligence in Medicine, 2004;31(1):1-27

[DELA93] Delamothe T
Wanted: Guidelines that doctors will follow – Implementation is the problem
British Medical Journal, Volume 307, 218, 1993

[DEMP68] Dempster A
A generalization of Bayesian inference
Journal of the Royal Statistical Society, Series B, Vol. 30, pp. 205-247, 1968

[DGHO06] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
Systematische Therapie und Nachsorge beim Mammakarzinom April 2006
www.dgho.de/_cmsdata/_file/file_161.pdf (letzter Zugriff 18.10.2007)

[DIEI06] Dieing A et al
Who profits most from a guideline based Treatment for advanced breast cancer?
SABC-Symposium 2006

[DIEL03] Diel I
Bisphosphonate in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms
Journal Onkologie 2003;3:30-33

[DJUL04-1] Djulbegovic B
Lifting the fog of uncertainty from the practice of medicine
British Medical Journal, 2004;329:1419-1420

[DJUL04-2] Djulbegovic B
Well informed uncertainties about the effects of treatment
British Medical Journal, 2004;328:475-476

[DJUL05] Djulbegovic B et al
Acting on Imperfect Evidence: How Much Regret Are We Ready to Accept?
Journal of Clinical Oncology, Volume 23, Number 28, 2005

[DJUL99] Djulbegovic B et al
Reasoning by identifying goals of treatment
Cancer Control 6(4):377-384, 1999

[DKG04] Deutsche Krebsgesellschaft
Nationale S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Mammakarzinomen, Version 2004
www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/032-045.htm (letzter Zugriff 18.10.2007)

[DUDF07] Duden
Das große Fremdwörterbuch
Bibliographisches Institut, Mannheim, 2007

[DUDI03] Duden Informatik
Fachlexikon für Studium und Praxis, Dudenverlag Mannheim,
Bibliographisches Institut, Mannheim, 2003

[EHCB99] NHS Centre for reviews and dissemination
Getting evidence into practice
Effective health Care, 1999,Volume 5, Number 1

[EMAN92] Emanuel E, Emanuel L
Four Models of the Physician-Patient Relationship
Journal of the American Medical Association, 267, No 16, 1992

[ENGE03] Engel J et al
The process of metastasisation for breast cancer
European Journal of cancer, 2003, 39:1794-1806

[ERNS04] Ernst J et al
Shared Decision Making bei Tumorpatienten
Journal of Public Health, 2004, 12:123-131

[ESMO05] European Society for Medical Oncology
Minimal Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer
Annals of Oncology 16 (Supplement I): i10-i12, 2005

[EURR01] Europarat
Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für die optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates und erläuterndes Memorandum
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung, 02, 2001, Suppl. III

[EWB98] **Encyclopedia of world biography**
2nd ed. 17 vols. Gale Research, 1998

[EWED00] Langenscheidt
Enzyklopädisches Wörterbuch Englisch-Deutsch, 1. Band A-M
Langenscheidt, München, 2000

[FERB05] Ferber L, Ferber C
Wie verbindlich sind die Empfehlungen von Leitlinien? – Ein vernachlässigtes Thema der Evaluation
Medizinische Klinik, 2005;100:340-6(Nr. 6)

[FIEL92] Field MJ, Lohr KN (Hrsg.)
Guidelines for clinical practice. From development to use
Washington DC, National Academy Press, 1992, 1-413

[FIGO00] FIGO – Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
Guidelines regarding informed consent in: Recommendations on ethical issues in obstretics and gynecology by the FIGO Committee for the Ethical Aspects of Human Reproduction and Women's Health
London, 2000, 10-1

[GARB06] Garbe C
Leitlinien:Verbesserung der Qualität, aber keine Finanzierung und Probleme bei der Implementierung
Forum DKG, 2006, 21. Jahrgang

[GEKD06] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. in Zusammenarbeit mit dem Robert Koch-Institut
Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends
GEKID, 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, 2006

[GERL98] Gerlach FM et al
Leitlinien in Klinik und Praxis
Deutsches Ärzteblatt, 1998;95: A-1014-1021 [Heft 17]

[GOER05] Goerke K, Vaelt A
Kurzlehrbuch Gynäkologie und Geburtshilfe
Urban & Fischer, 2005

[GOTT90] Gottlob G, Frühwirth T, Horn W
Expertensysteme
Springer, Berlin, 1990

[GRAL05] Gralow J
Optimizing the treatment of metastatic breast cancer
Breast Cancer Research and Treatment (2005) 89: 9-15

[GRAV06] Gravel K et al
Barriers and facilitators to implementing shared-decision-making in clinical practice: A systematic review of health professionals perceptions
Biomed Central – Implementation Science 2006; 1:16

[GRIM05] Grimshaw J et al
Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies
International Journal of Technology Assessment in: Health Care 21:1, 2005

[GROL01] Grol R
Successes and failures in the implementation of Evidence-Based Guidelines for Clinical Practice
Medical Care, 2001 Aug;39(8 Suppl 2):II46-54

[GROL03] Grol R, Grinshaw J
From the evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care
The Lancet, Vol 362, 2003

[GROS01] Gross P, Greenfield S et al
Optimal Methods for Guideline Implementation: Conclusions from Leeds Castle Meeting
Medical Care 2001 Aug, 39(8) Suppl. II 2001

[GROS97] Gross R, Löffler M
Prinzipien in der Medizin
Springer Verlag Berlin, 1997

[HAAS05] Haas P
Medizinische Informationssysteme und Elektronische Krankenakten
Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2005

[HALM00] Halm E et al
Understanding physician adherence with a pneumonia guideline
Archives of internal medicine, 2000, 160 (1), 98-104

[HART05] Hart D
Haftungsrechtliche Aspekte von Expertensystemen
Vortrag im Doktorandenkolleg „Chancen und Risiken im Gesundheitssystem", Bremen, 30.11.2005

[HASE05] Hasenbein U et al
Wie sind Ärzte gegenüber Leitlinien eingestellt?
Gesundheitswesen, 2005, 67:332-341

[HAYE96] Hayes DF et al
Tumor Marker Utility Grading System: a Framework to Evaluate Clinical Utility of Tumor Marker
Journal of the National Cancer Institute, 1996; 88:1456-66

[HAYN96] Haynes RB et al
Transferring evidence from research into practices: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions
APC Journal Club, 1996; 125(3):A14-6

[HEBE04] Hébert-Croteau N et al
Compliance with Consensus Recommendations for Systemic Therapy is Associated with improved survival of women with node-negative Breast Cancer
Journal of Clinical Oncology, 22:3685-3693, 2004

[HELO02] Helou A
Medizinische Leitlinien
in: Schwartz FW: Das Public Health Buch. Gesundheit und Gesundheitswesen, 2. Auflage, 2002, Verlag Urban & Fischer

[HEND91] Henderson IC
Chemotherapy for metastatic disease
Breast Diseases (ed 2), Lippincott Company, Philadelphia, 1991, p 604 – 665

[HERM01] Hermens R et al
Adherence to guidelines on cervical cancer screening in general practice: program elements of successful implementation
The British journal of general practice, 2001 November; 51(472): 897–903

[HEYM06] Heymanns L et al
Einschätzungen und Erwartungen deutscher Hausärzte gegenüber Leitlinien
Jahrestagung Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin, 2006, Bochum

[HOEL01] Hölzer S et al
Aktuelle Ansätze zur Implementierung von Leitlinien mittels Informationstechnologien
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung, 2001; 95: 555-59, 2001

[HORT01] Hortobagyi G
Can we cure limited metastatic breast cancer?
Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 3, 2001: 620-623

[HUCK93] Hucklenbroich P, Toellner R
Künstliche Intelligenz in der Medizin – Klinisch-methodologische Aspekte medizinischer Expertensysteme
Symposium in der Werner-Reimers-Stiftung, Bad Homburg, in Verbindung mit der Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz
Gustav Fischer Verlag, 1993

[IOAN05] Ioannidis J
Why most published research findings are false
Public Library of Science – Medicine, www.plosmedicine.org, August 2005 (letzter Zugriff 21.08.2007)

[IOM92] Institute of Medicine (IOM), Committee on Clinical Practice Guideline
Guideline for Clinical Practice - From Development to Use
Field MJ, Lohr KN, (eds.), Washington DC, National Academy Press; 1992, Seite 8

[ISFO02] Isfort J et al
Shared Decision Making. Arzt oder Patient – wer entscheidet?
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2002; 127:2021-2024

[KALT99] Kaltenborn K
Informationstransfer und Wissenstransfer in der Medizin und im Gesundheitswesen
Klostermann, Frankfurt am Main, 1999

[KAWA05] Kawamoto K
Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success
British Medical Journal, doi:10.1136/bmj.38398.500764.8F (published 14 March 2005)

[KEMM04] Kemm J
Well informed uncertainties about the effects of treatment
British Medical Journal, 2004;328:1018

[KIRC00] Kirchner H, Ollenschläger G
Implementierung von Leitlinien in Praxisnetzen
in: Handbuch für Netzberater, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Hrsg. Handbuch für Netzberater. Köln, Deutscher Ärzteverlag, 2000

[KIRC01] Kirchner H, Ollenschläger G (ÄZQ)
Qualitätsmanagement in sektorübergreifenden Versorgungsstrukturen – Implementierung von Leitlinien in Praxisnetzen – Verfahrensvorschlag
www.q-m-a.de, Version Juli 2001 (letzter Zugriff 18.10.2007)

[KLEM03] Klemperer D
Entscheidung über Therapie muss gemeinsam getroffen werden
Deutsches Ärzteblatt, 2003, 100: A753-755, Heft 12

[KLEM05] Klemperer D
Shared Decision Making und Patientnezentrierung – vom Paternalismus zur Partnerschaft in der Medizin, Teil 1: Modelle der Arzt-Patient-Beziehung
Balint, 2005, 6:71-79

[KLIR06] Klir G
Uncertainty and information: foundation of generalized information theory
Wiley-Interscience, New York, 2006

[KOLL99] Koller M, Lorenz W
Methoden zur Aggregation vom medizinischem Wissen
in: Kaltenborn K: Informationstransfer und Wissenstransfer in der Medizin und im Gesundheitswesen, Klostermann, Frankfurt am Main, 1999

[KOPP02] Kopp I, Albert U, Lorenz W
Gesamtergebnis diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen in der Medizin (Outcome) – Ein Paradigmenwechsel
Gynäkologe, 2002; 35:1073–1077

[KRAU24] Kraus F
Wie ließe sich die ärztliche Behandlung der Kranken angesichts der jetzigen wirtschaftlichen Notlage der Bevölkerung sparsam und doch sachgemäß gestalten?
Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1924;50:931-33

[KUNZ05] Kunz A: Leitlinien in der Medizin
Anwendung, Einstellungen und Barrieren – Eine Befragung Berliner Hausärzte
www.leitlinien.de/implementierung/pdf/magisterarbeitrk.pdf, 2005 (letzter Zugriff 18.10.2007)

[LACS00] Lacson R
Knowledge Representation of Situation-Specific Clinical Practice Guidelines
Cambridge, MA: Massachusetts Institute of Technology, 2000

[LEE85] Lee YT
Biochemical and hematological tests in patients with breast carcinoma: correlations with extent of disease, sites of relapse, and prognosis
Journal of Surgical Oncology, 1985 Aug;29(4):242-8

[LEHN] Lehner F
Wissensmanagement – Grundlagen, Methoden und technische Unterstützung
Hanser Fachbuchverlag, 1. Auflage, 2005

[LELG04] Lelgemann M
Einführung in die EbM
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin, Vortragsfolien 2004, www.aezq.de/projekte/pdf/ebm_einf_berlin_ml.ppt (letzter Zugriff 18.10.2007)

[LENZ03] Lenze B
Einführung in die Mathematik neuronaler Netze
Logos-Verlag Berlin, 2003

[LEYD00] Leydon GM et al
Faith, hope, and charity: an in-depth interview study of cancer patients' information needs and information-seeking behaviour
The Western Journal of Medicine, 2000: 173:26-31
www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1070966&blobtype=pdf (letzter Zugriff 18.10.2007)

[LOBA00] Lobach DF, Kerner N
A Systematic Process for Converting Text-based Guidelines into a Linear Algorithm for Electronic Implementation
American Medical Informatics Association Symposium, pp 507-511, 2000

[LOBA97] Lobach D, Hammond W
Computerized Decision Support Based on a Clinical Practice Guideline Improves Compliance with Care Standards
The American Journal of Medicine, 1997 Jan;102(1):89-98

[LOMA89] Lomas J et al
Do practice guidelines guide practice? The effect of a consensus statement on the practice of physicians
New England Journal of Medicine, 1989, 321(19):1306-11

[LRGR24] Reichsgesundheitsrat
Leitsätze des Reichsgesundheitsrates für eine sparsame und doch sachgemäße Behandlungsweise der Kranken durch Ärzte vom 09.11.1924

[LUEB04] Lübbe AS
Risks of guidelines in Medicine
Onkologie, 2004; 27:316-318

[MARC03] Marckmann G
Diagnose per Computer? Eine ethische Bewertung medizinischer Expertensysteme
Deutscher Ärzte Verlag, Köln, 2003

[MERT06] Merten M
Leitlinien: Unzureichend umgesetzt
Deutsches Ärzteblatt 1003, 27.01.2006

[MIKI94] Miki Y et al
A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene
Science, 1994 Oct 7; 266 (5182):66-71

[MKEE95] Mc Kee M, Clarke A
Guidelines, enthusiasms, uncertainty, and the limits to purchasing
British Medical Journal, 1995;310:101-104

[MKIN00] McKinstry B
Do patients wish to be involved in decision making in the consultation? A cross sectional survey with video vignette
British Medical Journal, 2000; 321:867-71

[NCCN06] National Cancer Care Network
Breast Cancer Version 2.2005 – Clinical Practice Guidelines in Oncology
Februar 2005, Update: Version VIII, September 2006
www.nccn.org/patients/patient_gls/_english/_breast/1_introduction.asp (letzter Zugriff 18.10.2007)

[NCI07] National Cancer Institute
Breast Cancer Treatment
Version 02.08.2007
www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional (letzter Zugriff 18.10.2007)

[NHMRC01] National Health and Medical Research Council
Clinical Practice Guidelines: Management of advanced breast cancer
Januar 2001
www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp76syn.htm (letzter Zugriff 18.10.2007)

[NHMRC99] National Health and Medical Research Council
A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines, Commonwealth of Australia
www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp30syn.htm, 1999, (letzter Zugriff 18.10.2007)

[OGUR03] Ogurol Y
XMORAL – ein offenes Sprachkonzept für die medizinische Wissensverarbeitung
Dissertation am FB3 der Universität Bremen, 2003

[OHNO00] Ohno-Machado L
Representing Uncertainty in Clinical Practice Guidelines – Statement
www.glif.org/workshop/position_stmt/Uncertainty_OhnoMachado_0302.pdf (letzter Zugriff 18.10.2007)

[OHNO98] Ohno-Machado L
The GuideLine Interchange Format: A Model for Representing Guidelines
Journal of the American Medical Informatics Association ,1998;5:357-72

[OLLE00] Ollenschläger G et al
Kritische Bewertung von Leitlinien
in: Kunz R et al: Lehrbuch der Evidenzbasierten Medizin in Klinik und Praxis, Deutscher Ärzteverlag, Köln, 2000

[OLLE01] Ollenschläger G et al
Leitlinien in der Medizin – scheitern sie an der praktischen Umsetzung?
Der Internist, 2001 Apr;42(4):473-4, 477-83

[OLLE05] Ollenschläger G et al
Medizinische Leitlinien in Deutschland, 1994 bis 2004. Von der Leitlinienmethodik zur Leitlinienimplementierung
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung, 2005, 99, 7-13

[OSHA03] O'Shaugnessy J
Gemzar plus Paclitaxel (GT) versus Paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): Interim results of a global phase III study
Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 2003; Abst #25, page 7

[OXMA01] Oxman A, Flottorp S
An overview of strategies to promote implementation of evidence-based health care
in: Silagy C, Haines A (eds.): Evidence-based practice in primary care, 2nd edn. London: BMJ books, 2001

[PAYN00] Payne H
Computer Decision Support
Chest, 2000;118:47-52

[PEAR88] Pearl J
Probabilistic Reasoning in Intelligent Systems: Networks of Plausible Inference
Morgan Kauffmann Publishers, San Francisco, 1988

[PLAT05] Platzer W
Taschenatlas der Anatomie
Thieme-Verlag, Stuttgart, 2005

[POSS93] Possinger K
Palliative Therapieführung zur Hemmung der Tumorprogression bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom
Der Internist, 1993, Apr;34(4):340-50

[PROB99] Probst G et al
Wissen managen – Wie Unternehmen ihre wertvollste Ressource optimal nutzen
Verlag Gabler, 5. überarbeitete Auflage, 2006

[PROS99] Prozsolt F: Klinische Ökonomik
Anforderungen an Leitlinien und deren Erfüllbarkeit
www.ebm-net.de, 1999 (letzter Zugriff 21.03.2006)

[PUGA06] Pugatsch T et al
Anti-erbB2 treatment induces cardiotoxicity by interfering with cell survival pathways
Breast Cancer Research, 2006, 8:R35

[RASP05] Raspe H
Konzept und Methoden der Evidenz-basierten Medizin: Besonderheiten, Stärken, Grenzen, Schwächen und Kritik
www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/grundlagen/images/konzepte_ebm_raspe.pdf (letzter Zugriff 18.10.2007)

[RCR02] The Royal College of Radiologists' Clinical Oncology Information Network
Guidelines on the non-surgical management of breast cancer
Review 2000 for publication in 2002

[REGI05] Regierer AC, Possinger K
Mammakarzinom – Manual Diagnostik und Therapie
Deutscher Ärzteverlag, 2005

[RIED95] Riede, U et al
Allgemeine und spezielle Pathologie
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1995

[ROSE01] Rosén P et al
Patients views on choice and participation in primary health care
Health Policy, 2001 Feb;55(2):121-8

[ROSE93] Rosen PP, Oberman HA
Tumors of the mammary gland
3rd ser. AFIP, Washington DC, 1993

[ROWI00] Rowinsky EK
The pursuit of optimal outcomes in cancer therapy in a new age of rationally designed target-based anticancer agents
Drugs, 2000, 60 Suppl 1:1-14

[SACK00] Sackett D et al
Evidence-based medicine – How to Practice & Teach EBM
Churchill Livingstone, 2000

[SACK96] Sackett D et al
Evidence-based medicine: what it is and what it isn't
British Medical Journal, 1996; 312:71-72; deutsche Übersetzung

[SAUE93] Sauer R
Strahlentherapie und Onkologie
Urban & Schwarzenberg, 2. Auflage 1993

[SCHL05] Schlesinger-Raab A et al
Metastasiertes Mammakarzinom: Keine Lebensverlängerung seit 20 Jahren
Deutsches Ärzteblatt, Jg. 102, Heft 40, 7. Oktober 2005

[SCHM99] Schmoll H, Höffken K, Possinger K
Kompendium Internistische Onkologie – Standards in Diagnostik und Therapie
Springer, 3. Auflage, 1999

[SCHM01] Schmid P et al
Behandlungsoptionen beim metastasierten Mammakarzinom
Internistische Praxis, 41, 319-332 (2001)

[SCHM03] Schmid P, Possinger K
Which treatment when?
Breast Cancer Research and Treatment 81 (Suppl. 1):9-10, 2003

[SCHN96] Schnabel M
Expertensysteme in der Medizin – Eine Einführung mit Beispielen
Gustav Fischer, Stuttgart, 1996

[SCHU96] Schüppel J
Wissensmanagement – Organisatorisches Lernen im Spannungsfeld von Wissens- und Lernbarrieren
Deutscher Universitätsverlag, 1996

[SELB05] Selbmann H, Kopp I
Implementierung von Leitlinien in den Versorgungsalltag
Die Psychiatrie, 2005; 2: 33–8

[SELB07] Selbmann H, Encke A
Implementierung von Leitlinien in den ärztlichen Alltag, Rahmenkonzept zur Förderung der Versorgungsforschung durch die Bundesärztekammer
www.bundesaerztekammer.de/page.asp?his=0.6.3289.3296.3298&all=true, 20.09.2006 (letzter Zugriff 18.10.2007)

[SEPE05] Sepers C, ter Meulen R (2005)
Regulating Health Care. The Development of Guidelines, in Medical Practice and Health Policy
in: ter Meulen R, Biller-Andorno N, Lenk C, Lie R: Evidence-based Practice in Medicine & Health Care. A Discussion of the Ethical Issues. Springer: Berlin, Heidelberg: 9-16

[SGBV04] Beck-Texte
SGB V
dtv, 12. Auflage, 2004, mit Gesundheitsreform 2004

[SGBV99] Beck-Texte
SGB V
dtv, in der Fassung vom 22.12.1999, aufgehoben am 21. Juli 2004

[SHAF76] Shafer G
A mathematical Theory of Evidence
Princeton University Press, 1976

[SHAF92] Shafer G
Dempster-Shafer-Theory
in: Shapiro S: Encyclopedia of Artificial Intelligence, Second Edition, pp. 330-331, Wiley. 1992,
www.glennshafer.com/assets/downloads/articles/article48.pdf (letzter Zugriff 18.10.2007)

[SHIF99] Shiffman R et al
Computer-based Guideline Implementation Systems: A Systematic Review of Functionality and Effectiveness
Journal of the American medical Association, 1999 Mar-Apr;6(2):104-14

[SHOR84] Shortliffe E
Rule-based Expert Systems: The MYCIN Experiments of the Stanford Heuristic Programming Project
Addison Wesley, 1984

[SIEB00] Siebolds M, Kirchner H
Instrumente zur Qualitäts- und Kostensteuerung in Praxisnetzen
in: Handbuch für Netzberater, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Hrsg. Handbuch für Netzberater. Köln, Deutscher Ärzteverlag, 2000

[SIGN98] SIGN
Breast Cancer in Women – A National Clinical guideline
www.sign.ac.uk, Okotber 1998 (letzter Zugriff 21.08.2007)

[SITT06] Sittig D et al
A Survey of Factors Affecting Clinician Acceptance of Clinical Decision Support
BioMed Central Medical Informatics and Decision Making, 2006, 6:6, doi:10.1186/1472-6947-6-6

[SOBI02] Sobin L, Wittekind C
UICC. TNM Classification of malignant tumours
6th ed. ed. New York: A. John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2002:131-41

[SOLB02] Solberg L
Guideline Implementation: Why Don't We Do It? – medical care improvement
American Family Physician, Jan 15, 2002

[SPIE93] Spies M
Unsicheres Wissen: Wahrscheinlichkeiten, Fuzzy-Logik, Neuronale Netze und menschliches Denken
Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1993

[SPIT94] Spitzer K, Bürsner S
Wissensbasierte Systeme in der Medizin
it + ti – Informationstechnik und Technische Informatik 36 (1994) 6, 53 – 58

[STAU05] Stauber M, Weyerstahl T
Gynäkologie und Geburtshilfe
Thieme / MLP 2005

[STEI04] Steinbach K et al
Patienten als Partner – Wer soll entscheiden?
Deutsches Ärzteblatt online, 08.10.2004, www.aerzteblatt.de/aufsaetze/0403 (letzter Zugriff 18.10.2007)

[STOC00] Stockler M et al
Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy in metastatic breast cancer
Cancer Treatment Reviews, 2000;26:151-168

[STRA05] Straus SE et al
Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM
Third Edition, Churchill Livingstone Edinburgh, 2005

[SVRG00] Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen
Gutachten 2000 / 2001, Kurzfassung Band I / II
www.svr-gesundheit.de (letzter Zugriff 18.10.2007)

[SVRG07] Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen
Gutachten, Langfassung 2007
www.svr-gesundheit.de (letzter Zugriff 18.10.2007)

[SVRG94] Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen
Sachstandsbericht 1994
Baden-Baden, 1994

[TERE04] Terenziani P et al
The GLARE approach to clinical guidelines: main features
Studies in Health Technology and Informatics, 2004;101:162-6

[THOR99] Thorsen T, Mäkelä M
Changing professional Practice – Theory and Practice of Clinical Guideline Implementation
Danish Institute for Health Services Research and Development, DSI Rapport 99.05

[TRAE03] Traeger M et al
Künstliche neuronale Netze –Theorie und Anwendungen in der Anästhesie, Intensiv- und Notfallmedizin
Anästhesist, 2003, 52:1055-1061, Springer-Verlag

[TROE00] Tröhler U
To Improve Evidence of Medicine: The 18th Century British Origins of a Critical Approach
Edinburgh, Royal College of Physicians, 2000

[TUS01] Tu S
The EON guideline modelling system
Workshop-Presentation "Methods for the representation of Computer-interpretable clinical guidelines", London, 2001

[TUZM05] Tumorzentrum München
Manual Mammakarzinome
Zuckschwerdt Verlag,10. Auflage, 2005

[UFKU07] Kreienberg R et al
Manual Onkologische Therapie 2007
Universitätsfrauenklinik Ulm, 2007, www.uni-ulm.de/klinik/ufk/cms/html/fuer_aerzte.htm (letzter Zugriff 18.10.2007)

[VFER05] von Ferber L, von Ferber C
Wie verbindlich sind Empfehlungen von Leitlinien? – Ein vernachlässigtes Thema der Evaluation!
Medizinische Klinik, 2005;100:340-6

[VLAY05] Vlayen J et al
Systematic review of appraisal tools for clinical practice guidelines
International Journal for Quality in Health Care, 2005;17:235-42

[VIDA06] Vidal C
Wissen gezielt verfügbar machen – Wissensmanagement im toxikologischen Laboratorium
Deutsches Ärzteblatt online, 20.06.2006,
www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=suche&id=51936 (letzter Zugriff 18.10.2007)

[WATI06] Watine J et al
Conflict between guideline methodology quality and recommendation validity: A potential problem for pratitioners
Clinical Chemistry, 2006; 52:65-72

[WHIT03] Whitney S et al
A Typology of Shared Decision Making, Informed Consent, and Simple Consent
Annals of Internal Medicine, 2003, 140:54-59

[WHO97] WHO
Leitlinien in der gesundheitlichen Versorgung
Bericht von der Tagung der WHO, 1997

[WISC97] Wischnewsky M
Expertensysteme in der Onkologie – Werkzeug, Partner oder Medium?
Der Onkologe, 1997, 3:105-113

[WOOL90] Woolf SH et al
Assessing the clinical effectiveness of preventive maneuvers: analytic principles and systematic methods in reviewing evidence and developing clinical practice recommendations. A report by the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination
Journal of Clinical Epidemiology, 1990; 43(9):891-905

[WOOS94] Wooster R et al
Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13
Science, 1994, Sep 30;265(5181):2088-90

[YAMA98] Yamamoto N et al:
Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer
Journal of Clinical Oncology, 1998, 16:2401-2408

[ZÄFQ04] ZaeFQ
Leitlinien-Clearingverfahren Mammakarzinom
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung, 2004, 98:403-411

[ZIEL98] Zielstorff R
Online Practice Guidelines: Issues, Obstacles, and Future Prospects
Journal of the American medical informatics association, 1998; 5: 227-236

Internet-Quellen

[WWW01] www.cochrane.org (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW02] www.ago-online.de (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW03] www.dimdi.de/static/de/hta/index.htm (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW04] www.leitlinien.de/clearingverfahren (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW05] www.q-m-a.de (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW06] www.patient-als-partner.de (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW07] www.roche.com/de/05_p53_indikation_understanding-d.pdf (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW08] www.uicc.org (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW09] www.krebszentrum.at (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW10] www.eortc.be (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW11] www.med.uni-magdeburg.de (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW12] www.cebm.net/index.aspx?o=1025 (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW13] http://cslxinfmtcs.csmc.edu/hl7/arden/ (letzter Zugriff 26.08.2007)

[WWW14] www.asgaard.tuwien.ac.at/plan_representation/asbru_doc.html (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW15] www.cpg-ra.net (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW16] www.openclinical.org/docs/ext/workshops/w1/tuEON.pdf (letzter Zugriff 26.08.2007)

[WWW17] www.medecs.nl/nl-NL/gaston.php (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW18] http://gem.med.yale.edu/default.htm (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW19] www.glif.org/glif_main.html (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW20] www.labmedinfo.org/research/dsg/decision_support.htm (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW21] www.klinikum.uni-heidelberg.de/index.php?id=8914 (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW22] http://infolab.umdnj.edu/ (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW23] www.ehto.org/ht_projects/initial_project_description/prestige.html (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW24] www.cks.library.nhs.uk/clinical_knowledge (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW25] www.acl.icnet.uk/lab/proforma.html (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW26] http://sage.wherever.org/ (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW27] http://euromise.vse.cz/stepper-en (letzter Zugriff 12.10.2007)

[WWW28] www.buddyw.de (letzter Zugriff 12.10.2007)