

# **Einfluss der Leitlinienkonformität bei der Behandlung von Brustkrebspatientinnen – Ergebnisse der multizentrischen BRENDA Studien**

Achim Wöckel  
Universitätsfrauenklinik Würzburg

---

ZI-Konferenz Versorgungsforschung 2017  
Mi 13. September 2017

# Möglichkeiten für Versorgungsforschung

---

- Methodik von Leitlinien
  - Einfluss leitlinienkonformer Therapien auf Endpunkte
  - Barrierefaktoren
-

# International Treatment Guidelines for HR+, HER2– ABC: Emphasizing the Position of Endocrine Therapy

## ESMO treatment guidelines for HR+, HER2– ABC<sup>1</sup>

In HR+, HER2– disease, ET is the treatment of first choice independent of metastatic site, unless rapid response is needed. Limited visceral metastases are not a contraindication for ET

## ABC treatment guidelines for HR+, HER2– ABC<sup>2</sup>

ET is the preferred option for HR+ disease, **even in the presence of visceral disease**, unless there is concern or proof of endocrine resistance or rapidly progressive disease needing a fast response

## AGO treatment guidelines for HR+, HER2– ABC<sup>3</sup>

Endocrine therapy represents the first choice for HR+ metastatic breast cancer except for acute, life-threatening disease

## S3 treatment guidelines for HR+, HER2– ABC<sup>4</sup>

Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus, außer bei der Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung ausgeprägter Symptome des betroffenen Organs

## NCCN treatment guidelines for HR+, HER2– ABC<sup>5</sup>

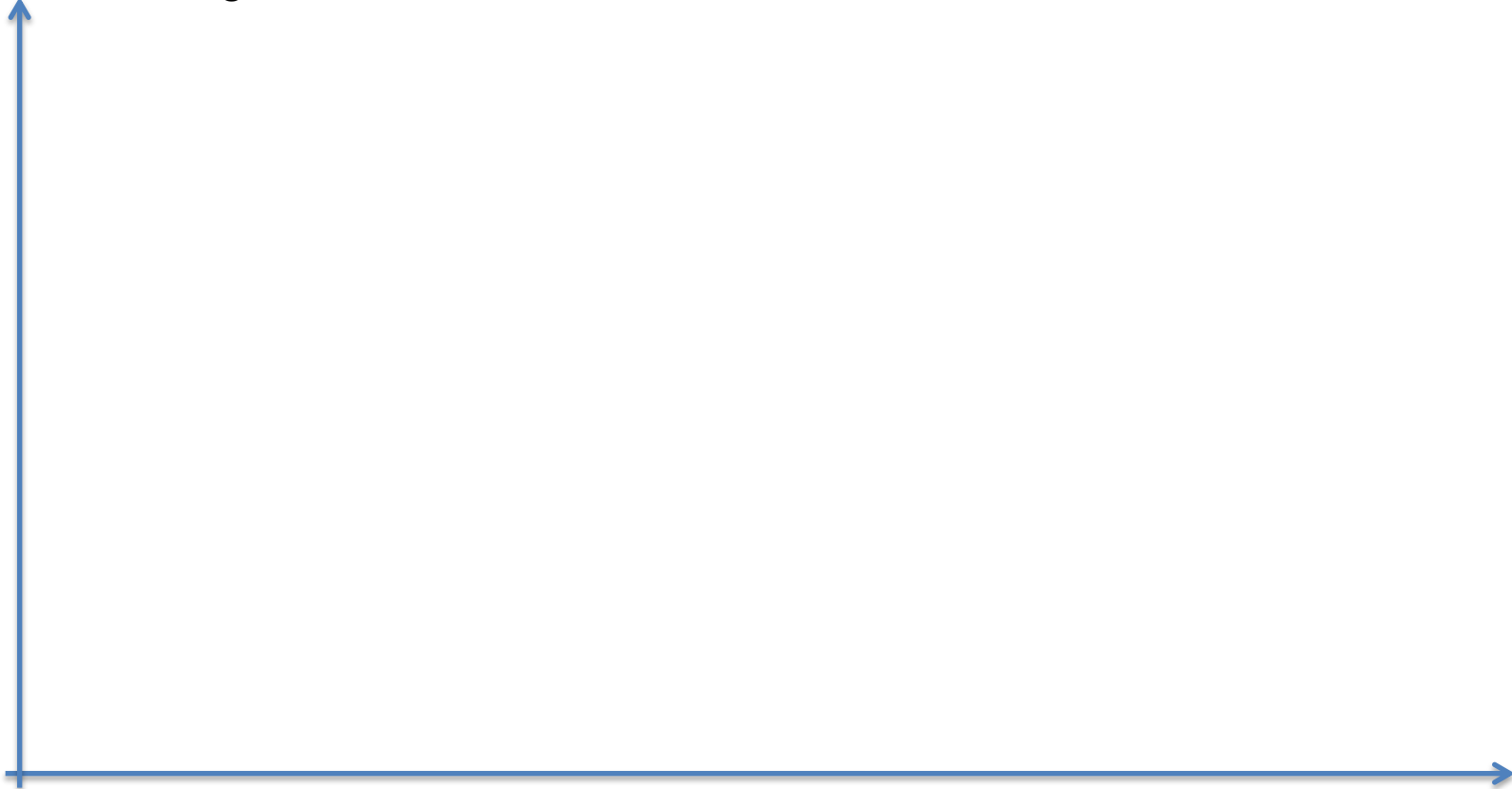
Endocrine therapy represents the first choice for HR+ metastatic breast cancer except for visceral crisis

1. Cardoso F, et al. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 7):vii11-vii19; 2. Cardoso F, et al. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1871-1888; 3. AGO Breast Committee. [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de). (AGO, Association of Gynecological Oncology); 4. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_k\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf); 5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)

# „Schnelligkeit der Entwicklung versus Tiefe der Methodik“

---

Maximaler Zugriff auf aktuellste Daten

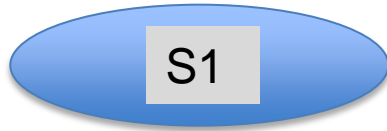


Methodische Belastbarkeit

---

# „Schnelligkeit der Entwicklung versus Tiefe der Methodik“

Maximaler Zugriff auf aktuellste Daten



AGO, St Gallen, ABC

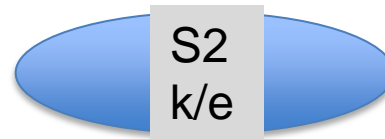
Methodische Belastbarkeit

# „Schnelligkeit der Entwicklung versus Tiefe der Methodik“

Maximaler Zugriff auf aktuellste Daten



AGO, St Gallen, ABC



ASCO, ESMO

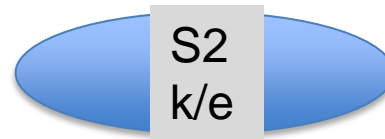
Methodische Belastbarkeit

# „Schnelligkeit der Entwicklung versus Tiefe der Methodik“

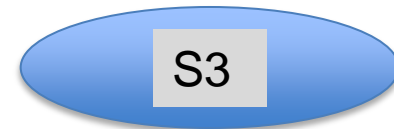
Maximaler Zugriff auf aktuellste Daten



AGO, St Gallen, ABC



ASCO, ESMO

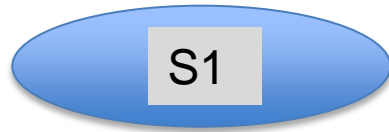


S3, NICE; NCCN

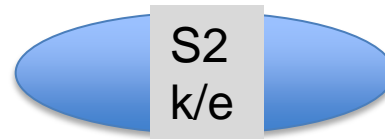
Methodische Belastbarkeit

# „Schnelligkeit der Entwicklung versus Tiefe der Methodik“

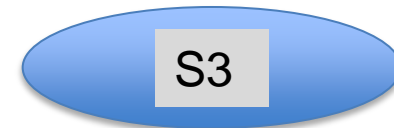
Maximaler Zugriff auf aktuellste Daten



AGO, St Gallen, ABC



ASCO, ESMO



S3, NICE; NCCN



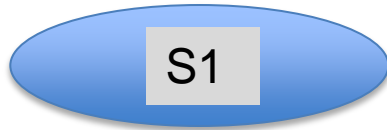
Kürzere  
Überarbeitungszyklen

Methodische Belastbarkeit

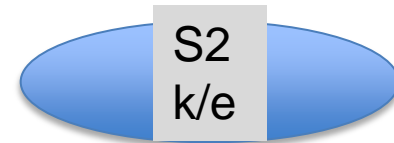


# Internationaler Abgleich

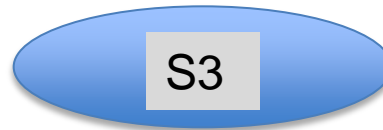
---



AGO, St Gallen, ABC



ASCO, ESMO

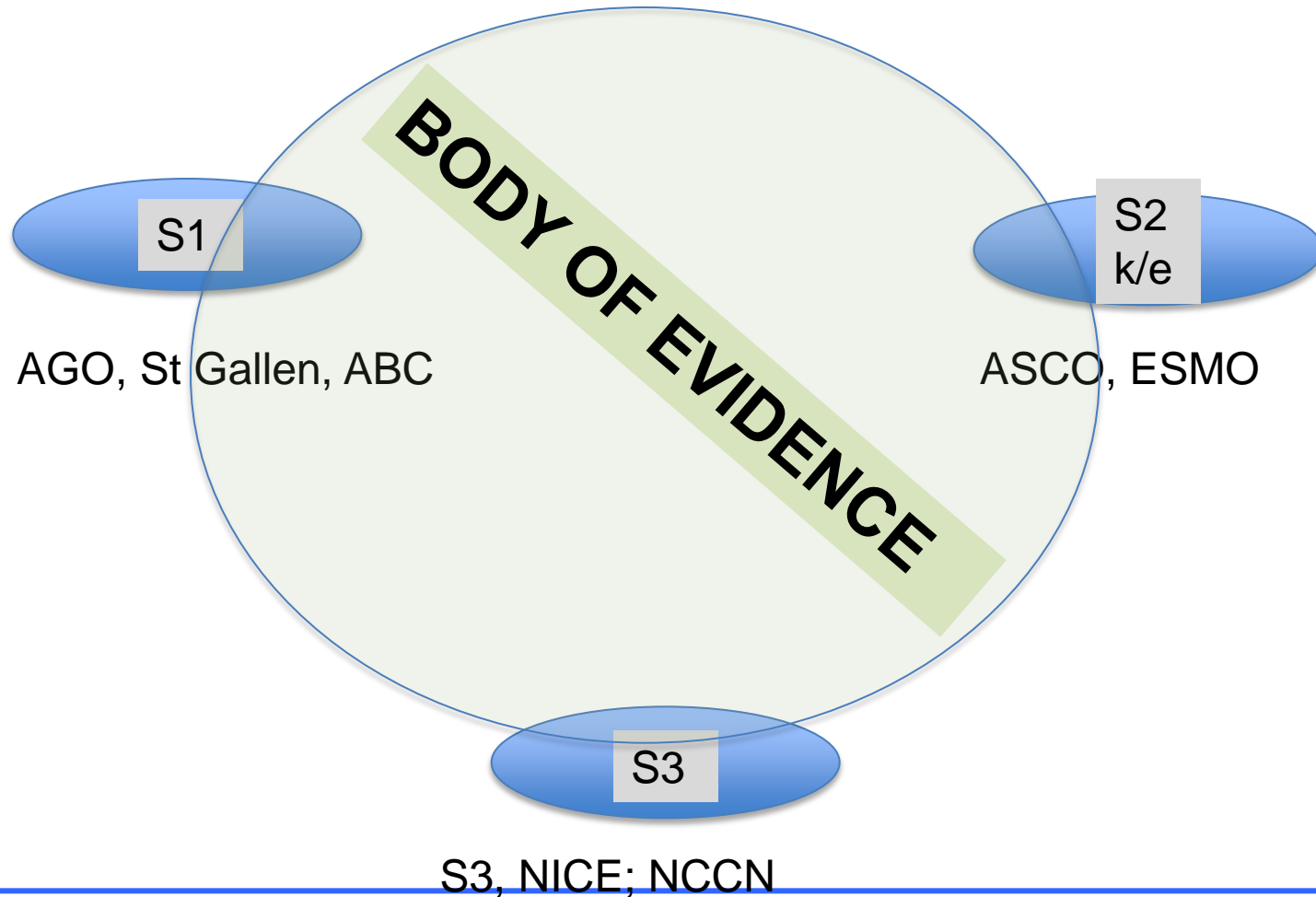


---

S3, NICE; NCCN

# Internationaler Abgleich

---



# Unterscheiden sich Guidelines?

---

[Eur J Cancer](#). 2012 Jan;48(1):1-11. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.020.  
Epub 2011 Jul 7.

**A comparison of international breast cancer guidelines - do the national guidelines differ in treatment recommendations?**

[Wolters R](#)<sup>1</sup>, [Regierer AC](#), [Schwentner L](#), [Geyer V](#), [Possinger K](#),  
[Kreienberg R](#), [Wischnewsky MB](#), [Wöckel A](#).

---

# Unterscheiden sich Guidelines?

---

[Eur J Cancer](#). 2012 Jan;48(1):1-11. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.020.  
Epub 2011 Jul 7.

**A comparison of international breast cancer guidelines - do the national guidelines differ in treatment recommendations?**

[Wolters R<sup>1</sup>](#), [Regierer AC](#), [Schwentner L](#), [Geyer V](#), [Possinger K](#),  
[Kreienberg R](#), [Wischnewsky MB](#), [Wöckel A](#).

**... relevant nach  
systematischer Recherche !**

---

## S3

---

- Langwieriger Entwicklungsprozess
  - Belastbarkeit durch „aggregierte Evidenz“
  - Grundlage gesundheitsökonomischer und -politischer  
Entscheidungssträger
-

- 
- **Was bewirken Leitlinien?**
-

---

Hat die Einführung von Leitlinien einen Einfluss auf das ärztliche Handeln?

---

---

**White et al (2004) :**  
**Erschienen in: American Cancer Society**  
**Jahrgang 101 , Heft 3, S. 476-85**

**Victoria White, Ph.D.<sup>1</sup>**  
**Myee Pruden, Dip.Rad<sup>1</sup>**  
**Graham Giles, Ph.D.<sup>2</sup>**  
**John Collins, M.B.B.S.<sup>3</sup>**  
**Konrad Jamrozik, D.Phil.<sup>4,5</sup>**  
**Graeme Inglis, M.Appl.Sc. (Stats)<sup>1</sup>**  
**John Boyages, Ph.D.<sup>6</sup>**  
**David Hill, Ph.D.<sup>1</sup>**

**The Management of Early Breast Carcinoma before  
and after the Introduction of Clinical Practice  
Guidelines**

---



# Einfluss von Leitlinien auf ärztliches Handeln

**TABLE 6**  
**Adjuvant Systemic Therapy Related to ER Status, Age, and Year.**

	ER positive status % patients			ER negative status % patients		
	1995	1999	<i>P</i> value <sup>a</sup>	1995	1999	<i>P</i> value <sup>a</sup>
All women						
Received endocrine therapy <sup>b</sup>	69	90	< 0.01	39	17	< 0.01
Received adjuvant chemotherapy <sup>c</sup>	25	33	< 0.01	39	67	< 0.01
Women age < 50 yrs						
Received endocrine therapy <sup>b</sup>	29	81	< 0.01	18	5	NS
Received adjuvant chemotherapy <sup>c</sup>	56	65	NS	65	89	< 0.01
Women age ≥ 50 yrs						
Received endocrine therapy <sup>b</sup>	79	92	< 0.01	47	22	< 0.01
Received adjuvant chemotherapy <sup>c</sup>	17	22	< 0.05	32	56	< 0.01

ER: estrogen receptor; NS: not significant.

<sup>a</sup> *P* value was determined using the chi-square test.

<sup>b</sup> In both 1999 and 1995 tamoxifen was the endocrine therapy of choice (96% of patients receiving endocrine therapy received tamoxifen).

# Einfluss von Leitlinien auf ärztliches Handeln

**TABLE 6**  
**Adjuvant Systemic Therapy Related to ER Status, Age, and Year.**

	ER positive status % patients			ER negative status % patients		
	1995	1999	<i>P</i> value <sup>a</sup>	1995	1999	<i>P</i> value <sup>a</sup>
All women						
Received endocrine therapy <sup>b</sup>	69	90	< 0.01	39	17	< 0.01
Received adjuvant chemotherapy <sup>c</sup>	25	33	< 0.01	39	67	< 0.01
Women age < 50 yrs						
Received endocrine therapy <sup>b</sup>	29	81	< 0.01	18	5	NS
Received adjuvant chemotherapy <sup>c</sup>	56	65	NS	65	89	< 0.01
Women age ≥ 50 yrs						
Received endocrine therapy <sup>b</sup>	79	92	< 0.01	47	22	< 0.01
Received adjuvant chemotherapy <sup>c</sup>	17	22	< 0.05	32	56	< 0.01

ER: estrogen receptor; NS: not significant.

<sup>a</sup> *P* value was determined using the chi-square test.

<sup>b</sup> In both 1999 and 1995 tamoxifen was the endocrine therapy of choice (96% of patients receiving endocrine therapy received tamoxifen).

---

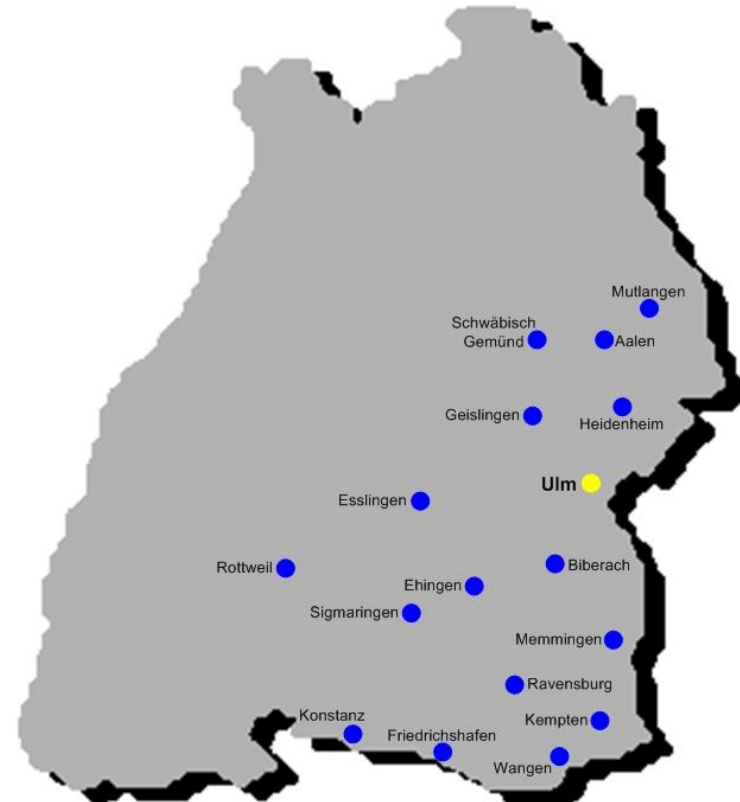
Verbessert die Einhaltung von  
Leitlinien überhaupt das  
Outcome?

---



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

**BREASTCARE**  **DA** Breast Cancer Care  
under Evidence-based  
Guidelines



# BMBF-Projekt Versorgungsforschung beim Mammakarzinom: **BRENDA**

---

	Ulm	Netzwerkkliniken (16)
Erstdiagnose MaCa zwischen	1992-2010	2003-2010
Vitalstatus bekannt bei	99%	99%
aktueller Krankheitsverlauf bekannt bei	86%	86,5%
- Rezidiv/Metastase bekannt	13%	8,5%
- bisher kein Rezidiv/Metastase bekannt	73%	78%
auswertbare Patienten bzgl. Leitlinienkonformität	7720	5587

# „Leitlinienkonformität“

IBK

leitlinienkonforme  
Therapie

1

OP

nicht erfolgt

2

Axilla / SN

nicht erfolgt

3

Strahlentherapie

nicht erfolgt

4

CHT

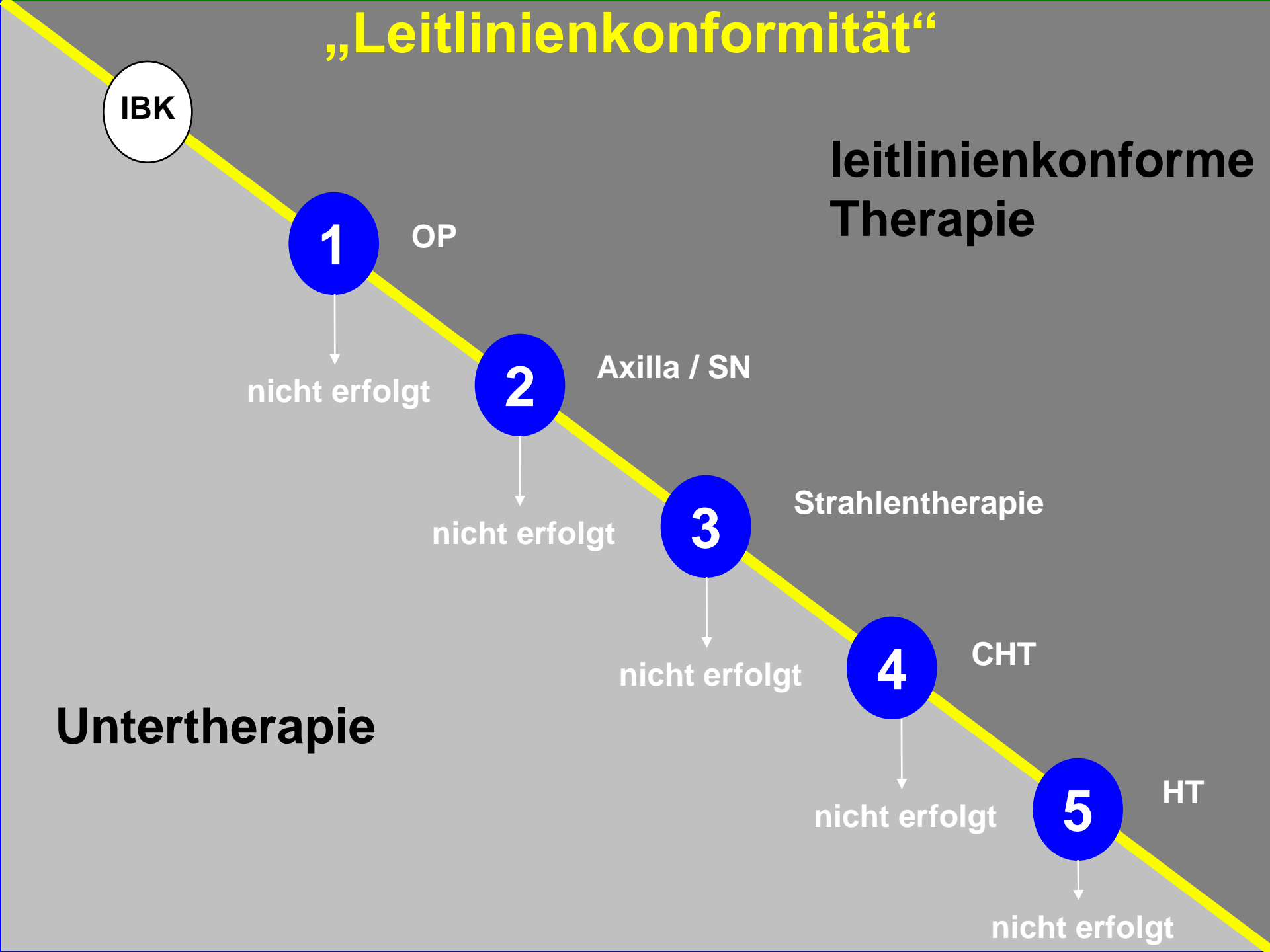
nicht erfolgt

5

HT

nicht erfolgt

Untertherapie



# BMBF-Projekt Versorgungsforschung beim Mammkarzinom

Gruppe A – Operative Therapie	
<b>Brusterhaltende Therapie</b> (Referenz: Statements 7, 8)	
<b>LL-konform</b>	<b>Nicht LL-konform</b>
<input type="checkbox"/> <b>BET bei R0</b>	<input type="checkbox"/> <b>BET bei R1</b> <input type="checkbox"/> BET bei Multizentrität <input type="checkbox"/> BET bei inflammatorischem Karzinom
<b>Mastektomie</b> (Referenz: Statement 9)	
<b>LL-konform</b>	<b>Nicht LL-konform</b>
<input type="checkbox"/> Mastektomie und Mikrokalzifikation vom malignen Typ <input type="checkbox"/> Mastektomie und intraduktales Karzinom und Tumorgröße > 4cm <input type="checkbox"/> Mastektomie und Multizentrität <input type="checkbox"/> Mastektomie und inflammatorisches Mammakarzinom	Keine Mastektomie bei Mikrokalzifikation vom malignen Typ <input type="checkbox"/> Keine Mastektomie bei Multizentrität <input type="checkbox"/> Mastektomie bei intraduktalem Karzinom und Tumorgröße < 4cm <input type="checkbox"/> Keine Mastektomie bei inflammatorischem Mammakarzinom

# Hohe Konformitätsraten der einzelnen Therapiebereiche

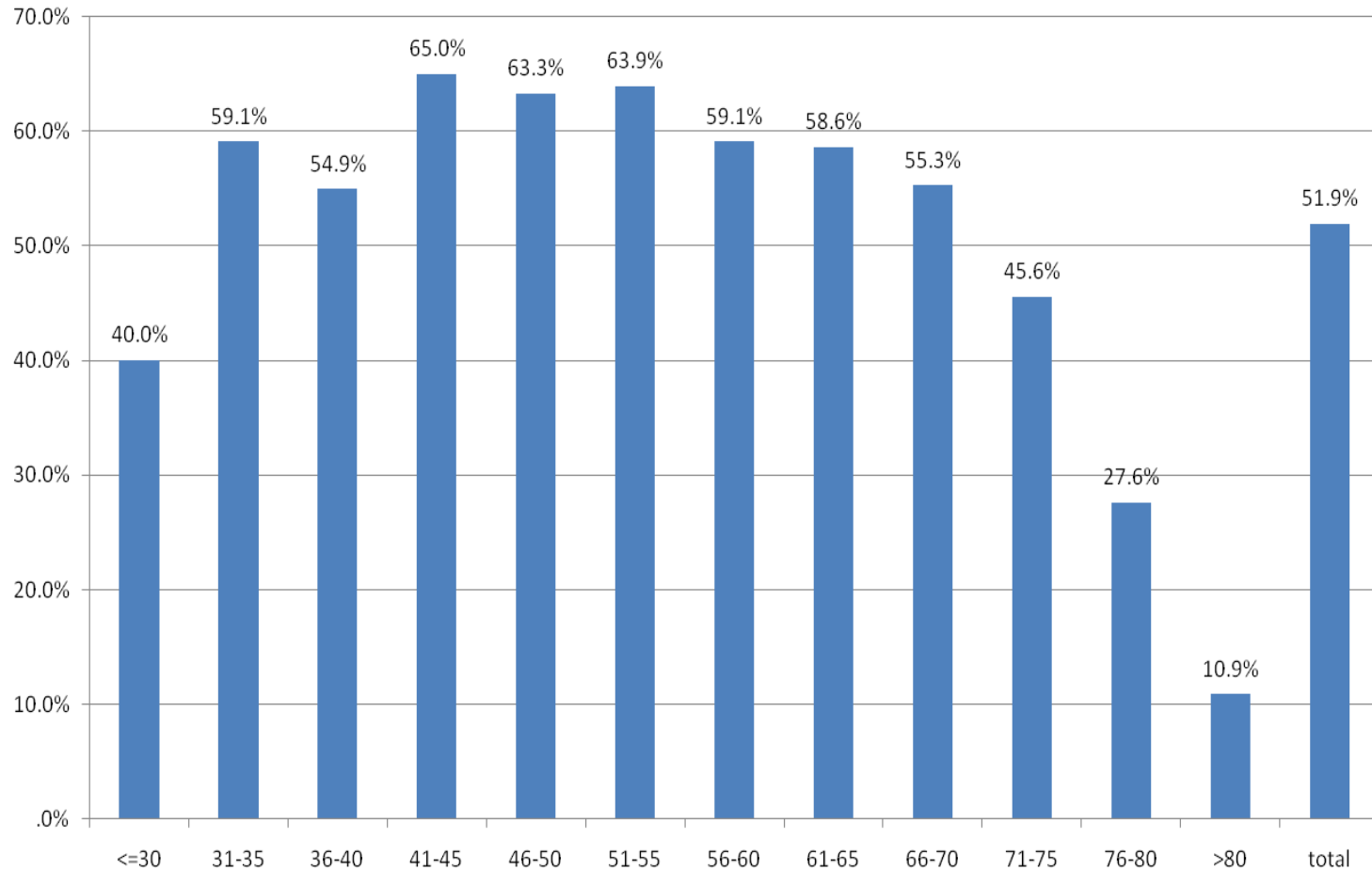
---

	durchgeführt leitlinienkonform	durchgeführt nicht leitlinienkonform	nicht durchgeführt leitlinienkonform	nicht durchgeführt nicht leitlinienkonform	leitlinienkonform (Gesamt)	nicht auswertbar
<b>BET</b>	66,0%	4,4%	18,8%	9,1%	<b>84,8%</b>	1,7%
<b>Ablatio</b>	18,8%	0%	66,0	4,4%	<b>84,8%</b>	10,8%
<b>Axillaresektion</b>	87,3%	12,5%	0%	0,1%	<b>87,3%</b>	0,1%
<b>Radiatio</b>	73,8%	4,1%	9,8%	11,4%	<b>83,5%</b>	1,0%
<b>Hormontherapie</b>	70,2%	0%	14,9%	10,3%	<b>85,1%</b>	4,6%
<b>Chemotherapie</b>	38,1%	8,7%	33,3%	15,2%	<b>71,4%</b>	4,7%

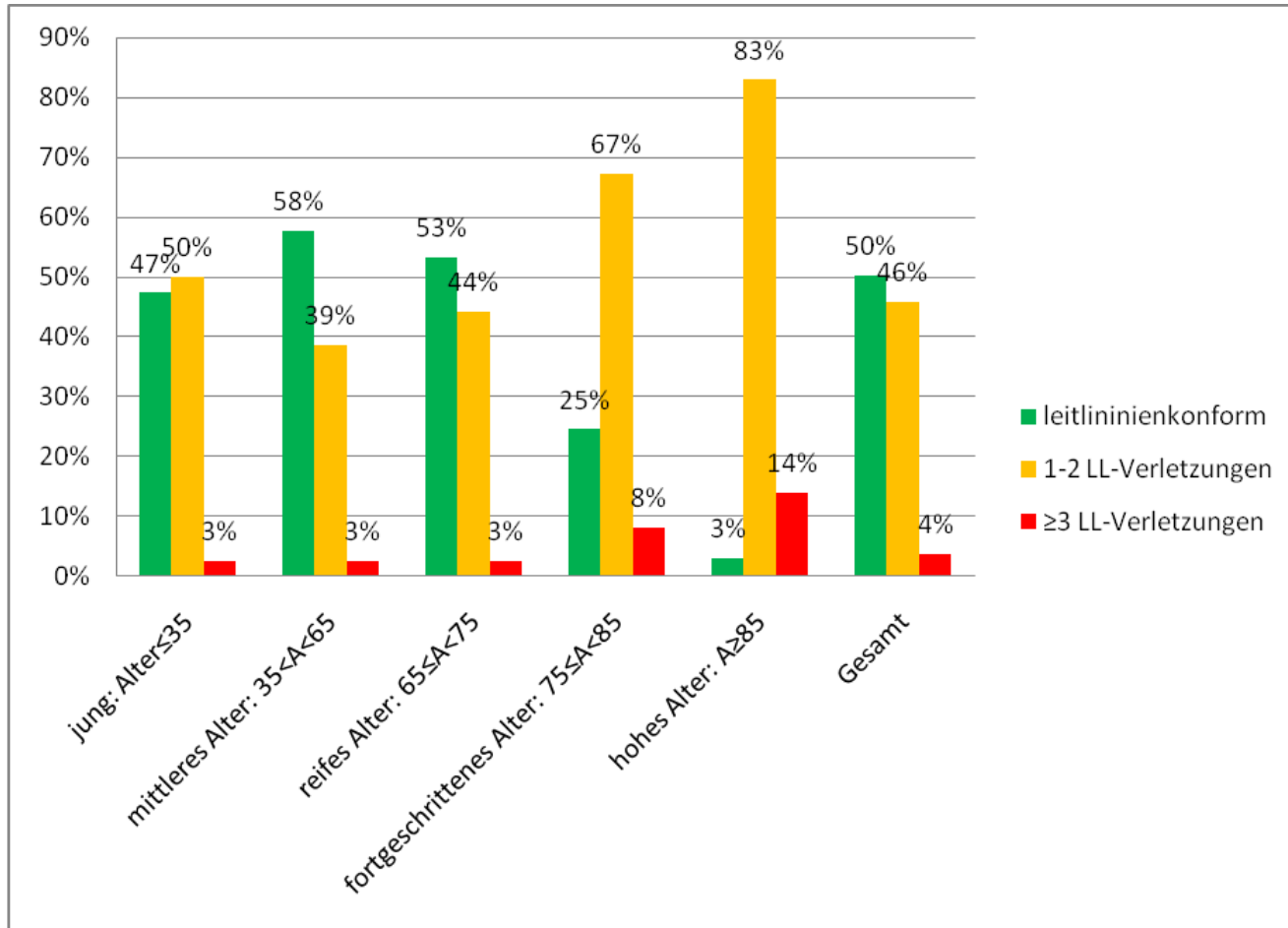
---



# Konformitätsraten über die gesamten Therapiebereiche



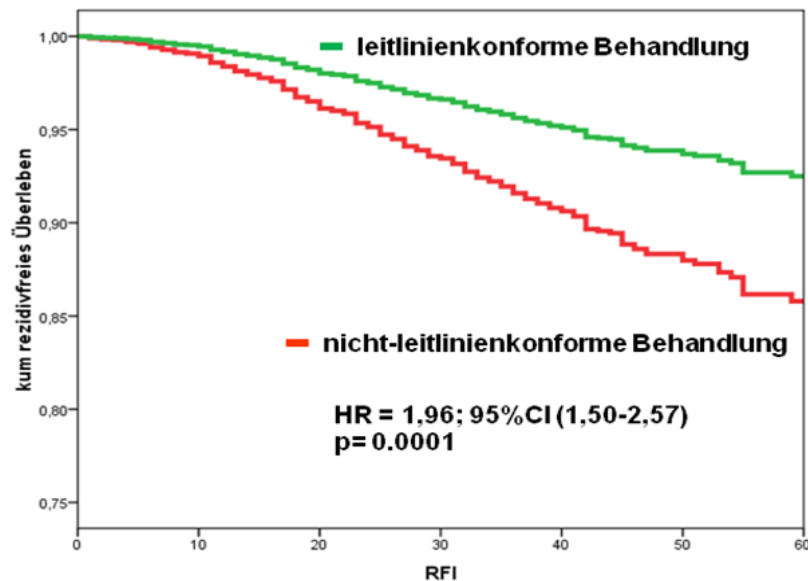
# Anzahl der Leitlinienverletzungen in Abhängigkeit vom Alter



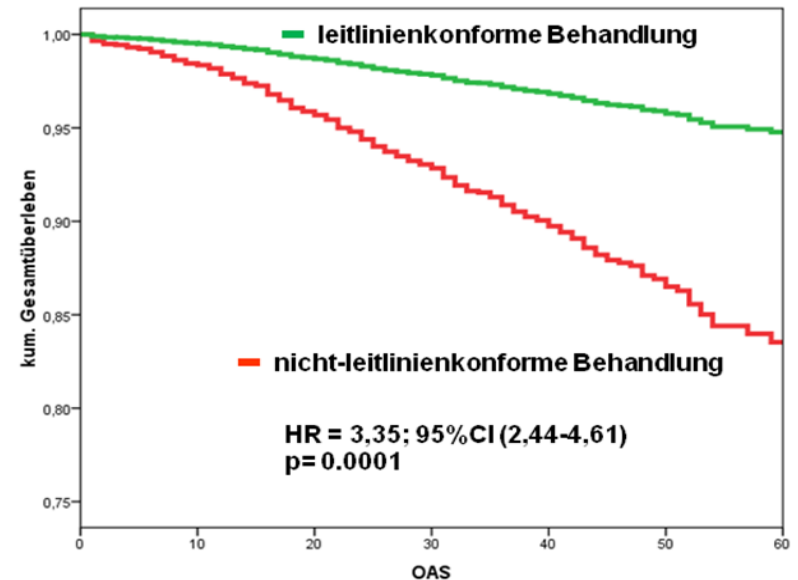
# Leitlinienkonformität ist assoziiert mit einem signifikant besseren Gesamtüberleben

Cox-Regression: Überlebenskurven zum rezidivfreien- Gesamtüberleben bei leitlinien-konformer versus nicht konformer Therapie, adjustiert nach Tumorgröße, Nodalstatus und Grading

## Rezidivfreies Überleben



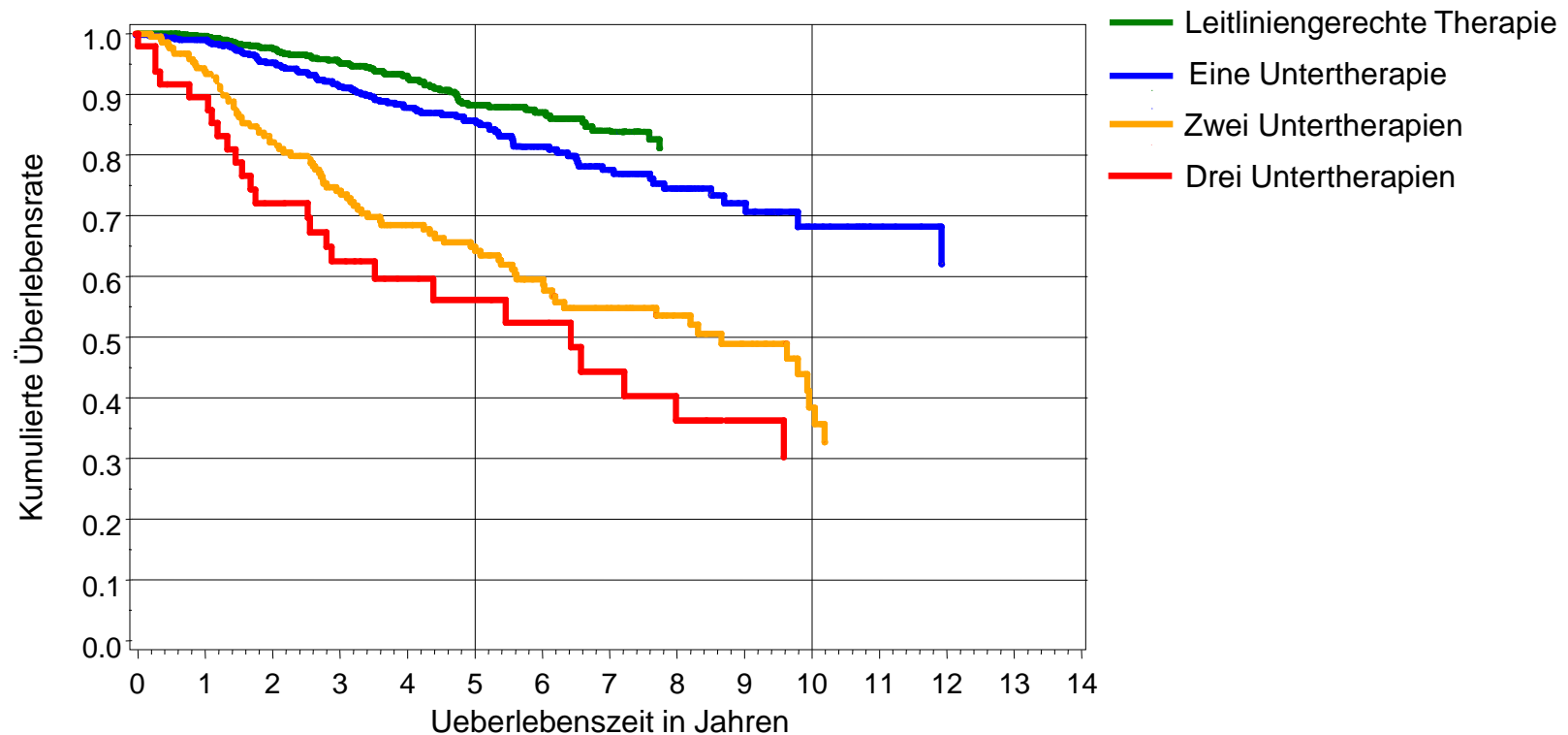
## Gesamtüberleben



# Potenzierung der Negativeffekte bei Addition von Leitlinienverletzungen

---

Anzahl der Untertherapien über alle Therapiegruppen im Vergleich zur leitliniengerechten Therapie - Gesamtüberleben



# Größter Einfluss auf das Therapieergebnis durch Leitlinienkonformität bei der Strahlentherapie

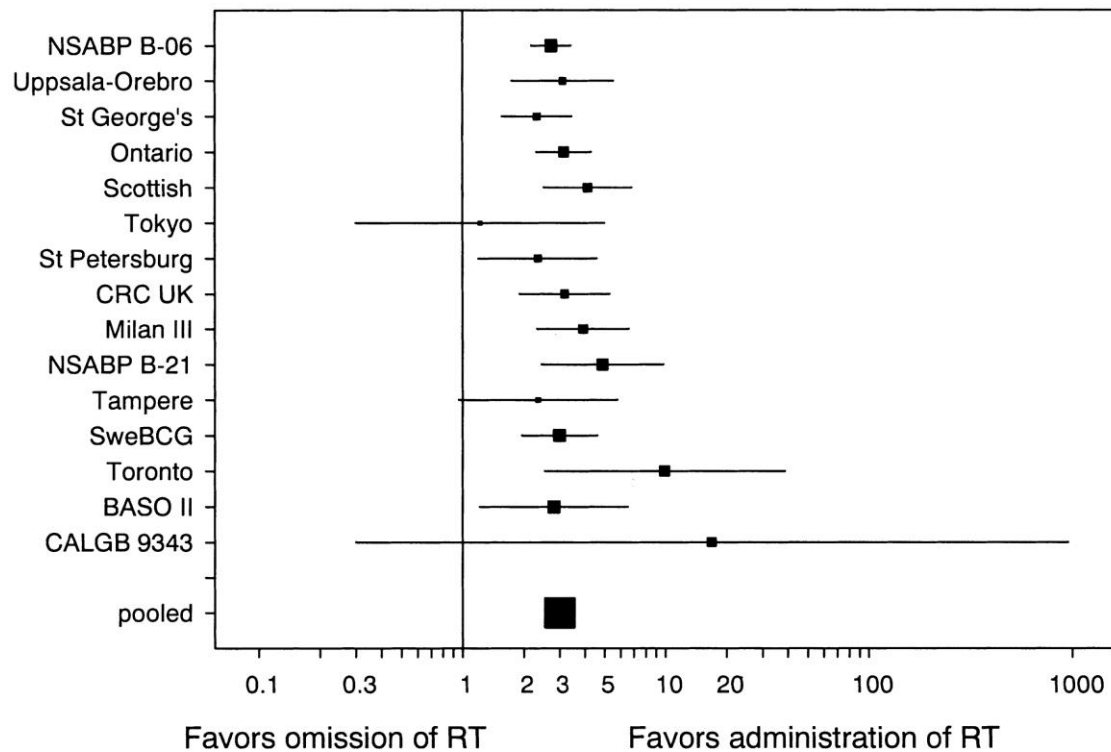
Guideline conformity	Disease-free survival				Overall survival			
	p Value	HR	95.0% CI for HR		p Value	HR	95.0% CI for HR	
			Lower	Upper			Lower	Upper
Radiotherapy	< 0.001	2.39	1.84	3.12	< 0.001	3.68	2.92	4.64
Chemotherapy	< 0.001	2.22	1.79	2.75	< 0.001	2.15	1.74	2.65
Endocrine therapy	< 0.001	1.72	1.33	2.21	0.046	1.30	1.01	1.68
BCT	0.003	1.64	1.18	2.27	0.019	1.49	1.07	2.07

BCT = Breast-conserving therapy; CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

<sup>a</sup>Guideline conformity for axillary dissection and mastectomy are no longer significant in this multivariate model.

# BRENDA bestätigt Ergebnisse von Metaanalysen

Omission versus administration of radiotherapy (RT) after breast-conserving surgery

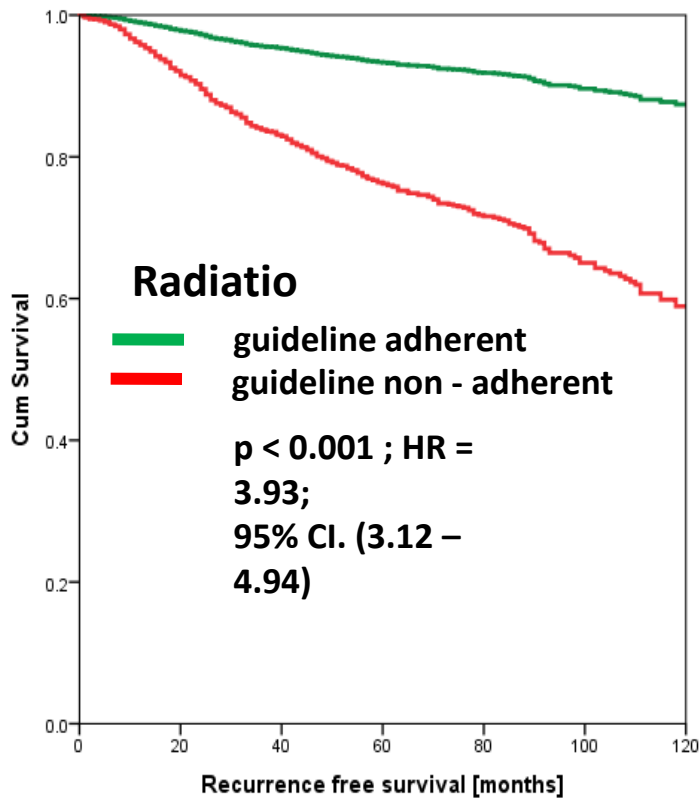


The pooled relative risk of ipsilateral breast tumor recurrence with no radiotherapy versus radiotherapy based on all 15 trials was 3.00 (95% CI = 2.65 to 3.40)

# Kann eine leitlinienkonforme Strahlentherapie eine suboptimale BET kompensieren?

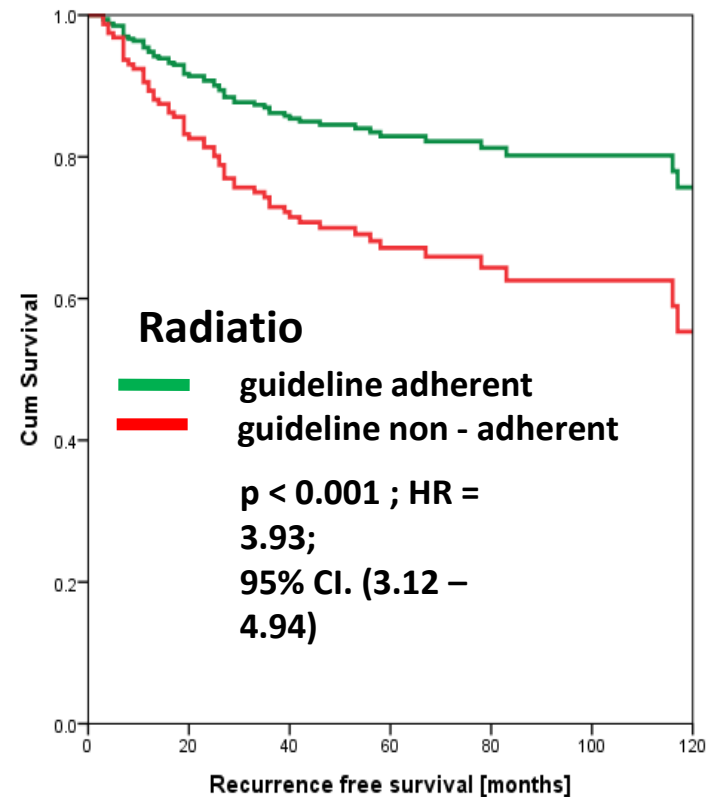
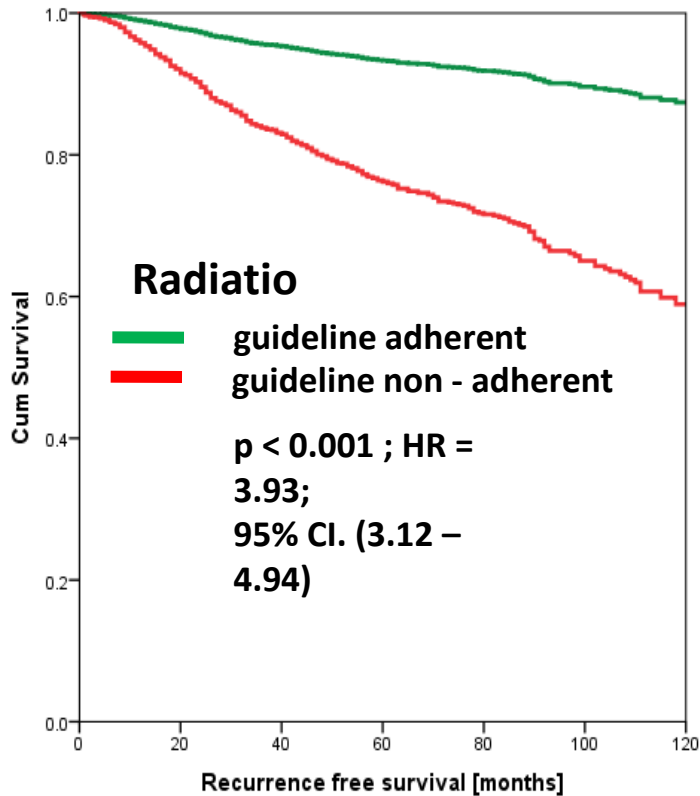
---

RFS nach BET – stratifiziert nach Leitlinienkonformität bei der Strahlentherapie



# Kann eine leitlinienkonforme Strahlentherapie eine suboptimale BET kompensieren?

RFS nach BET und nach suboptimaler BET (R1)– stratifiziert nach Leitlinienkonformität bei der Strahlentherapie





# Was kann Versorgungsforschung leisten?

---

- Hohe Fallzahlen
- „Realbedingungen“ abseits abstrakter Studiendesigns
- Möglichkeit multipler Subgruppenanalysen
- Generierung von Hypothesen

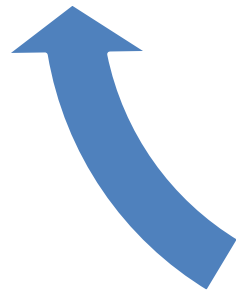


# Schlussfolgerungen

---

Studienlage

Leitlinie

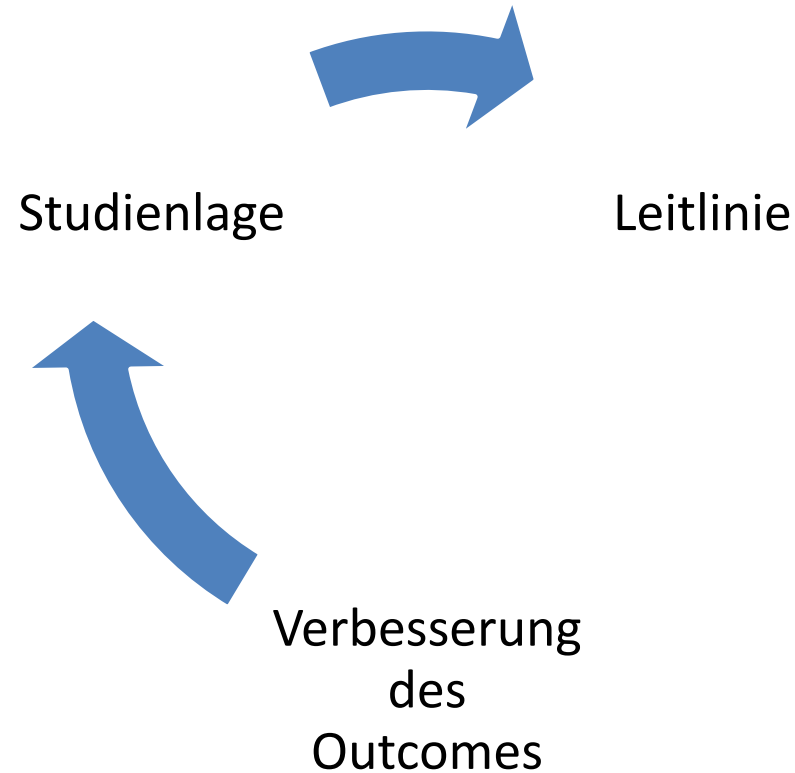


Verbesserung  
des  
Outcomes

---

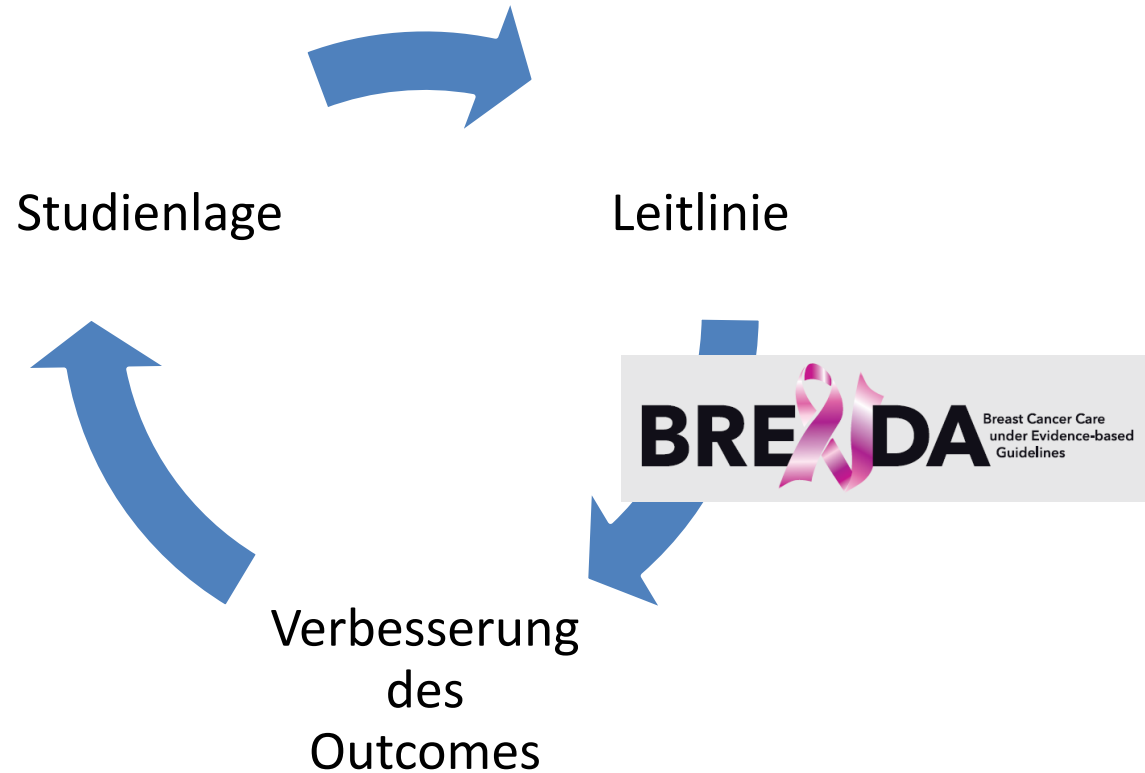
# Schlussfolgerungen

---



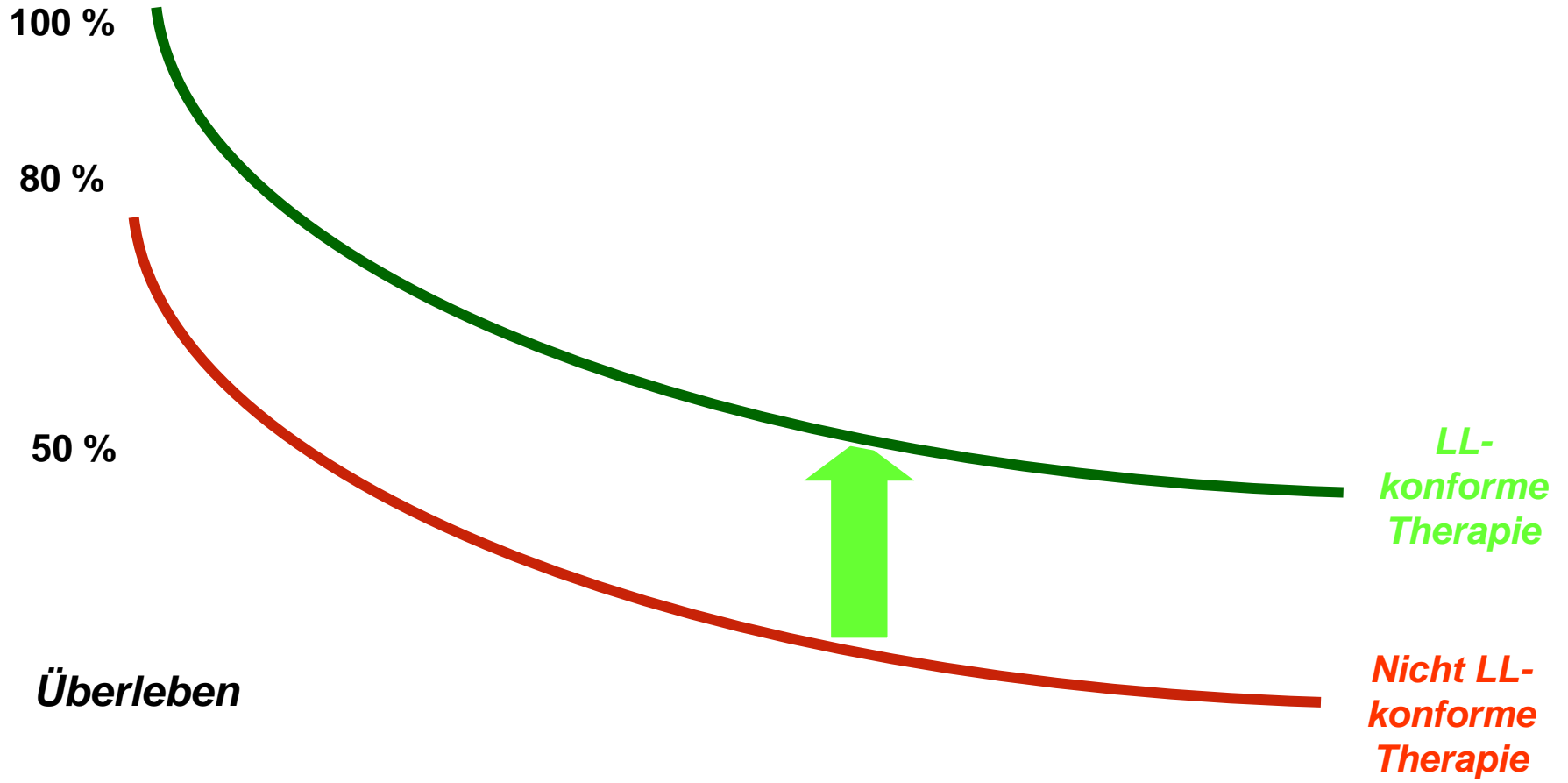
# Schlussfolgerungen

---



# Ist-Soll-Vergleich

---



---

- **Barrierefaktoren**

---

# Gründe für die mangelnde Leitlinienkonformität

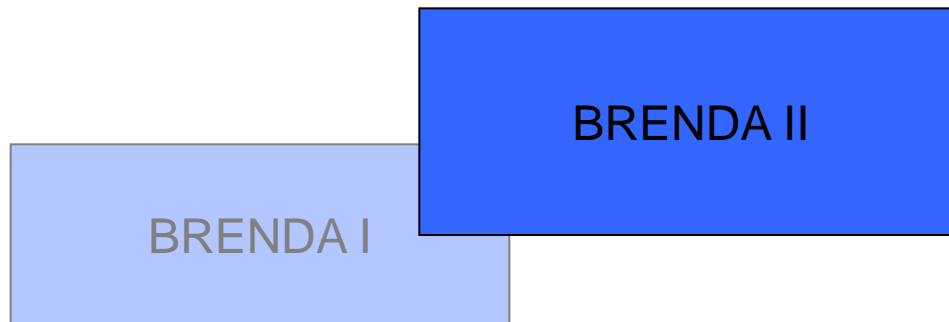
---

- Wunsch der Patientin
    - generelle Therapieverweigerung
    - Angst vor Nebenwirkungen
    - falsche Aufklärung
  - Therapiefreiheit oder mangelnde Information des Arztes?
  - Ko-Morbiditäten vor Therapie
  - Nebenwirkungen unter Therapie
-

# BRENDA II

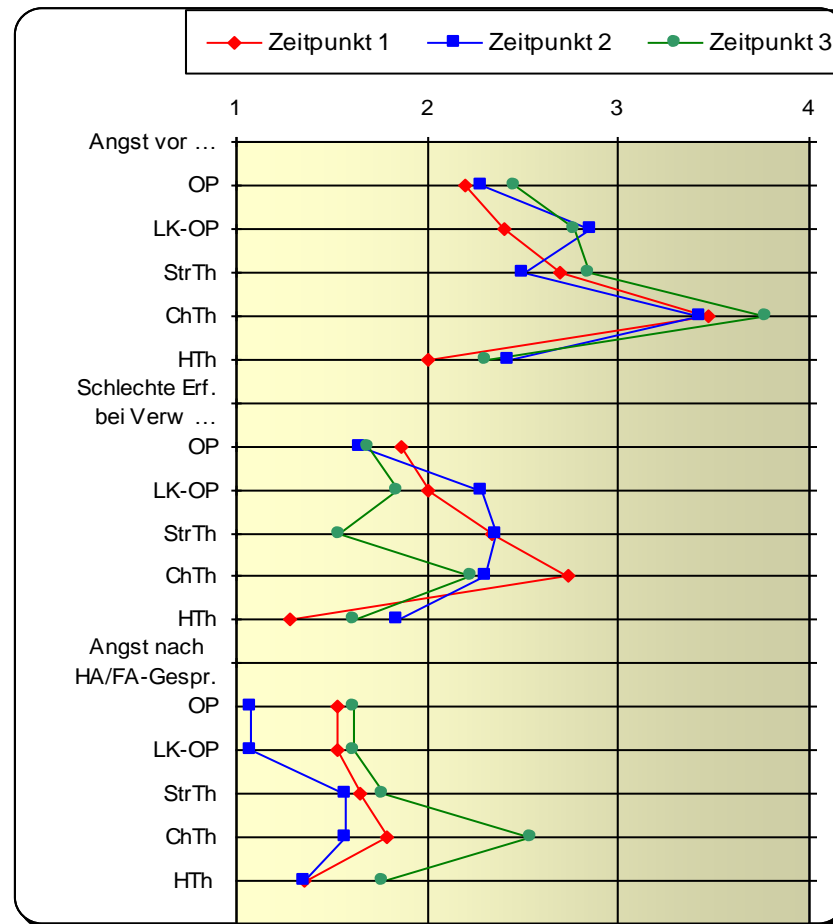
---

- Prospektive Weiterführung von BRENDA I
- Erfassung der Barrierefaktoren als Grund für Leitlinienverletzungen
- Methodisch: Longitudinalstudie mit mehreren Querschnitten
- Somatisches und psychosomatisches Assessment



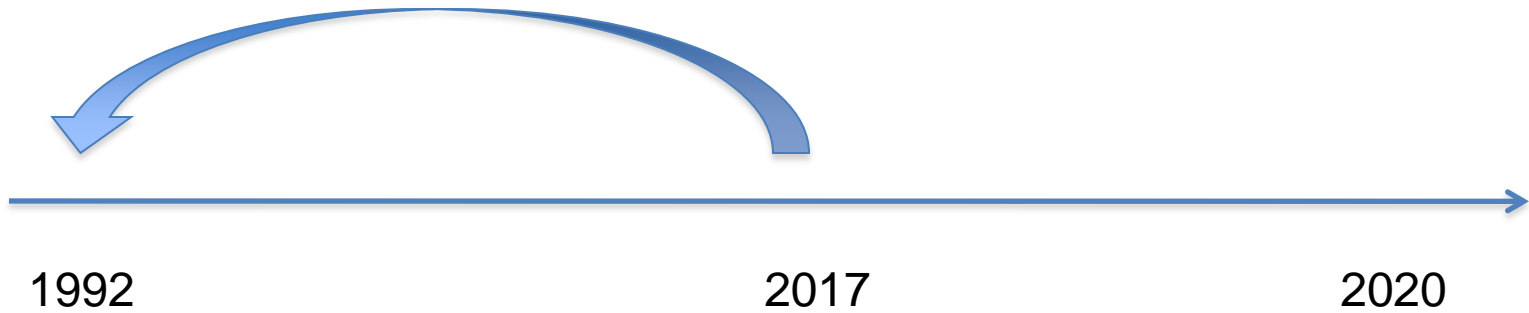


# Führt eine ablehnende Haltung der Patientin zu Leitlinienabweichungen?



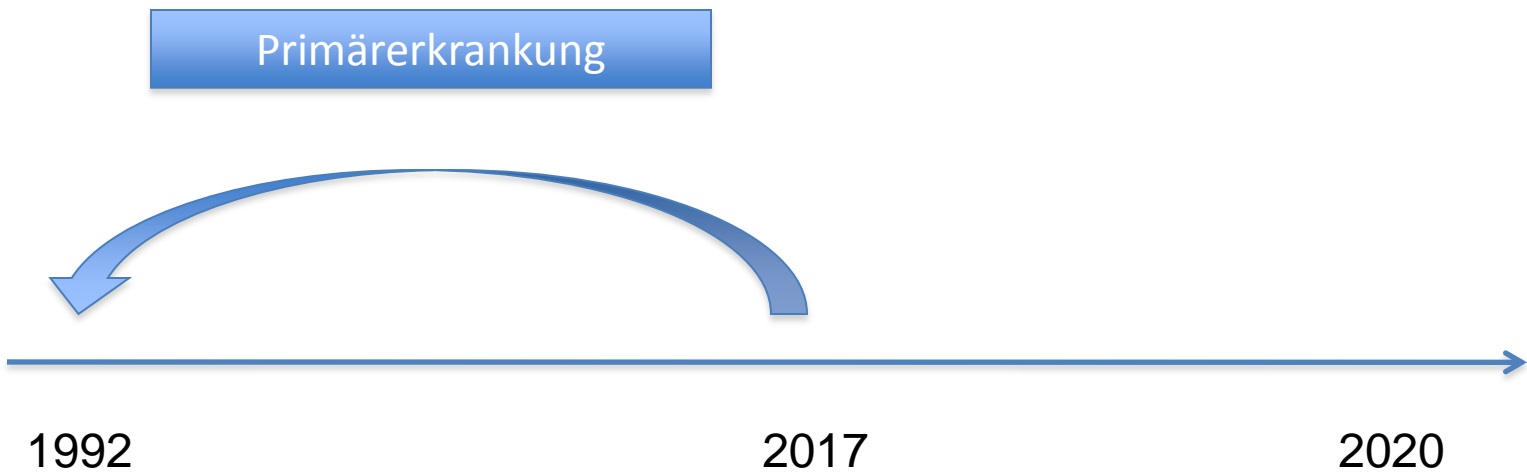
# Weiterentwicklung von BRENDA

---



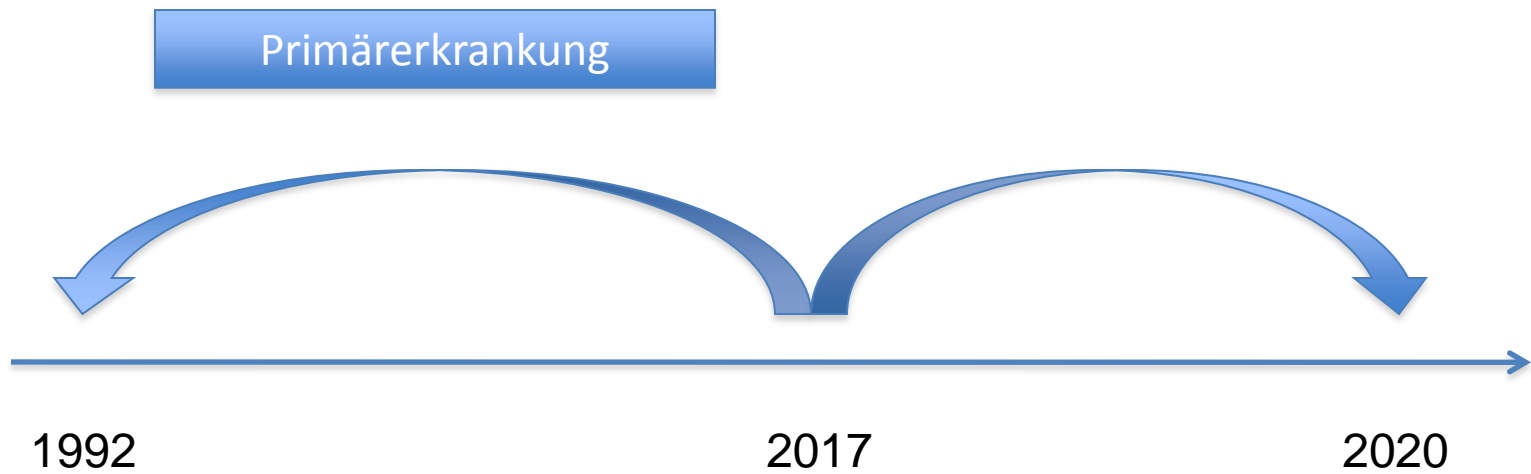
# Weiterentwicklung von BRENDA

---



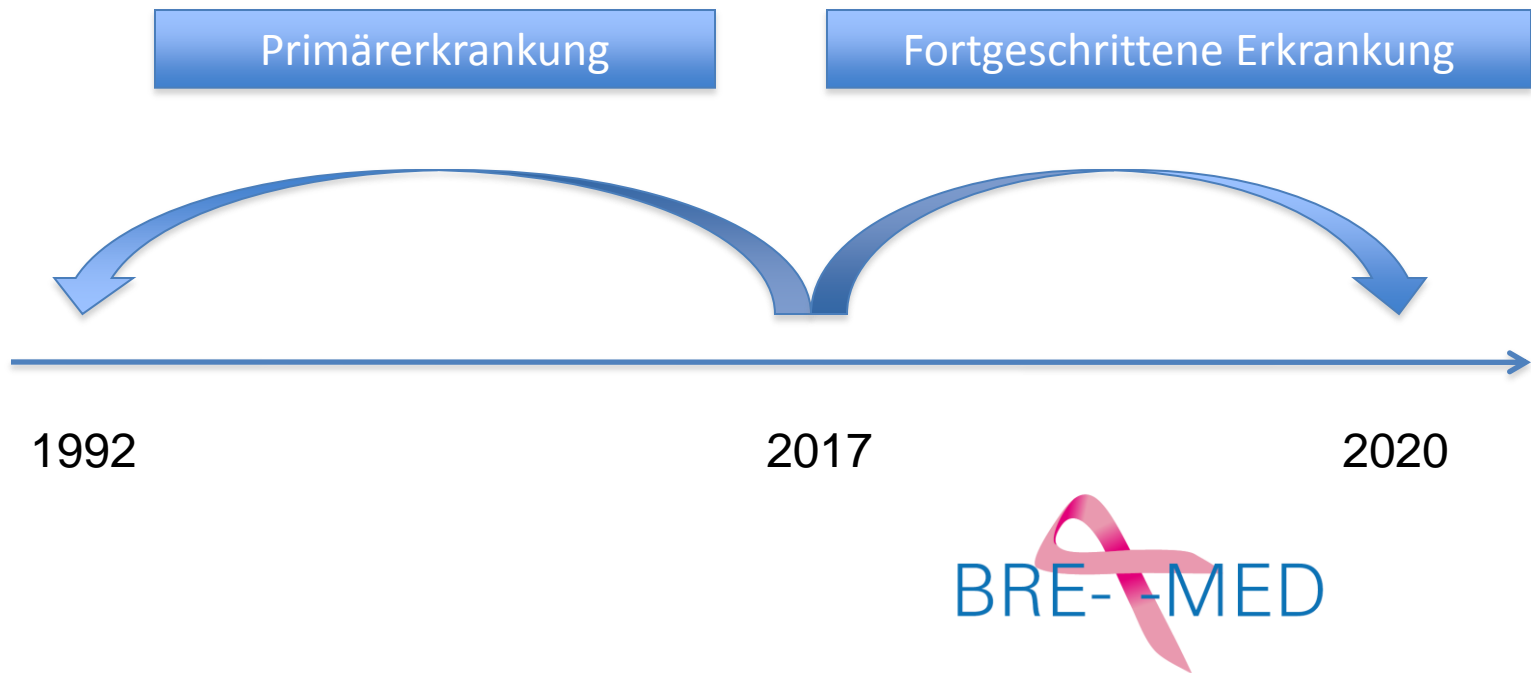
# Weiterentwicklung von BRENDA

---



# BRE-4-MED: Breast Cancer Care For Patients with Metastatic Disease

---



# International Treatment Guidelines for HR+, HER2– ABC: Emphasizing the Position of Endocrine Therapy

## ESMO treatment guidelines for HR+, HER2– ABC<sup>1</sup>

In HR+, HER2– disease, ET is the treatment of first choice independent of metastatic site, unless rapid response is needed. Limited visceral metastases are not a contraindication for ET

## ABC treatment guidelines for HR+, HER2– ABC<sup>2</sup>

ET is the preferred option for HR+ disease, **even in the presence of visceral disease**, unless there is concern or proof of endocrine resistance or rapidly progressive disease needing a fast response

## AGO treatment guidelines for HR+, HER2– ABC<sup>3</sup>

Endocrine therapy represents the first choice for HR+ metastatic breast cancer except for acute, life-threatening disease

## S3 treatment guidelines for HR+, HER2– ABC<sup>4</sup>

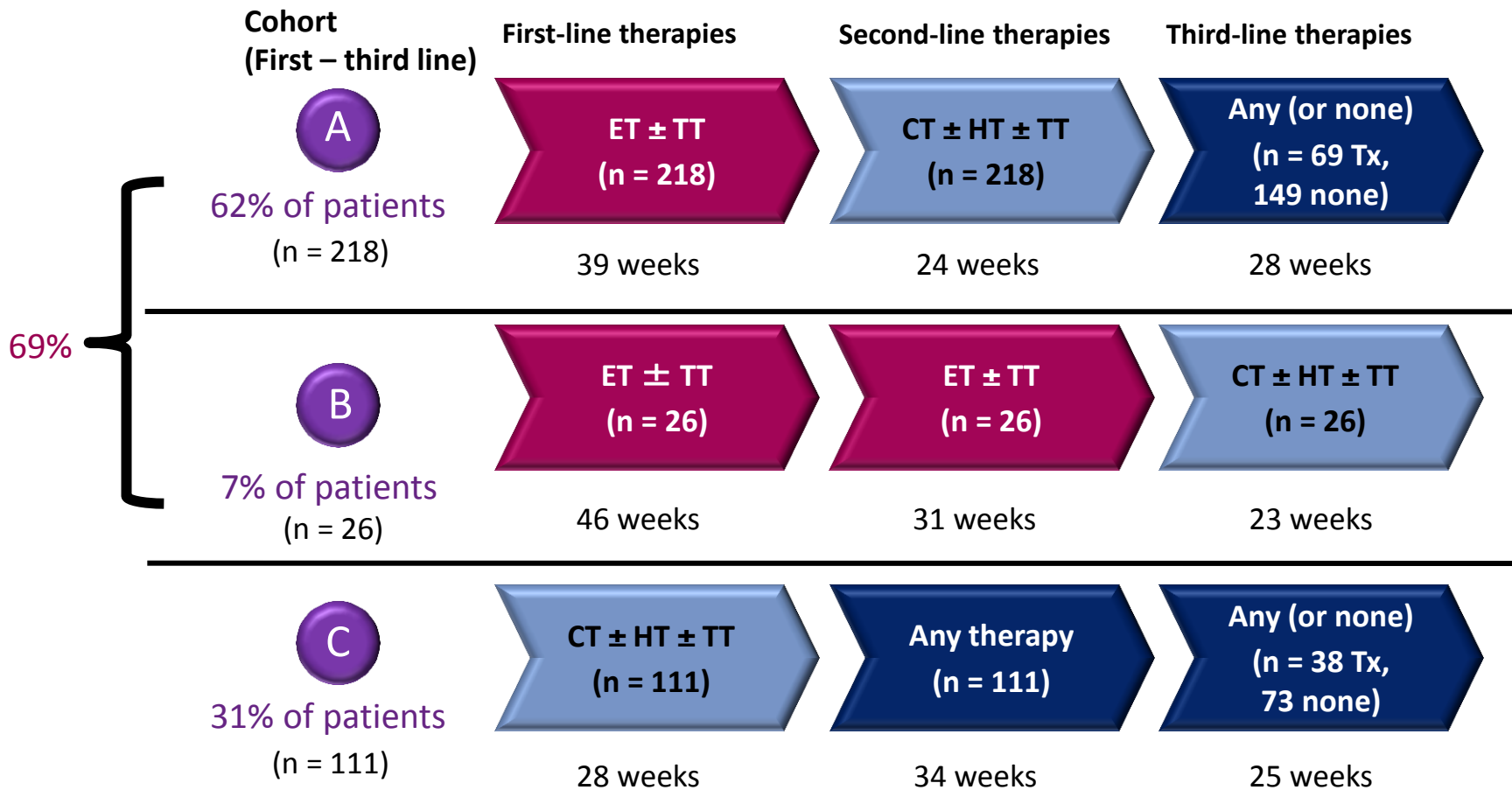
Die endokrine Therapie ist die Therapie der Wahl bei positivem Hormonrezeptorstatus, außer bei der Notwendigkeit des Erreichens einer schnellen Remission zur Abwendung ausgeprägter Symptome des betroffenen Organs

## NCCN treatment guidelines for HR+, HER2– ABC<sup>5</sup>

Endocrine therapy represents the first choice for HR+ metastatic breast cancer except for visceral crisis

1. Cardoso F, et al. *Ann Oncol.* 2012;23(suppl 7):vii11-vii19; 2. Cardoso F, et al. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1871-1888; 3. AGO Breast Committee. [www.ago-online.de](http://www.ago-online.de). (AGO, Association of Gynecological Oncology); 4. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-045OL\\_k\\_S3\\_Brustkrebs\\_Mammakarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Nachsorge\\_2012-07.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf); 5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#site](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site)

# Real-World Patterns of Use of Chemotherapy vs Endocrine Therapy (n = 355, 5 European countries)



- Majority (69%) of patients received HT in the first-line setting
- Substantial use of chemotherapy (31%) in the first-line setting is critical



# Global Status of Advanced / Metastatic Breast Cancer

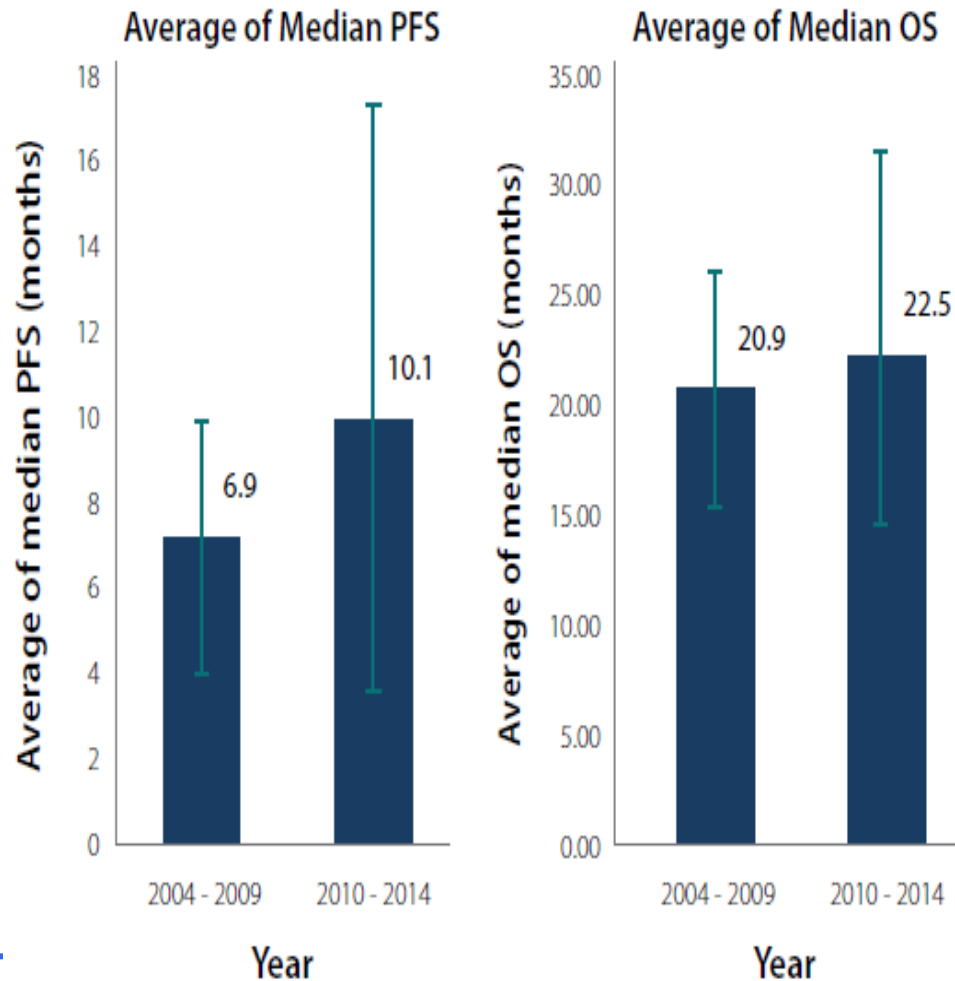
2005 - 2015 Decade Report





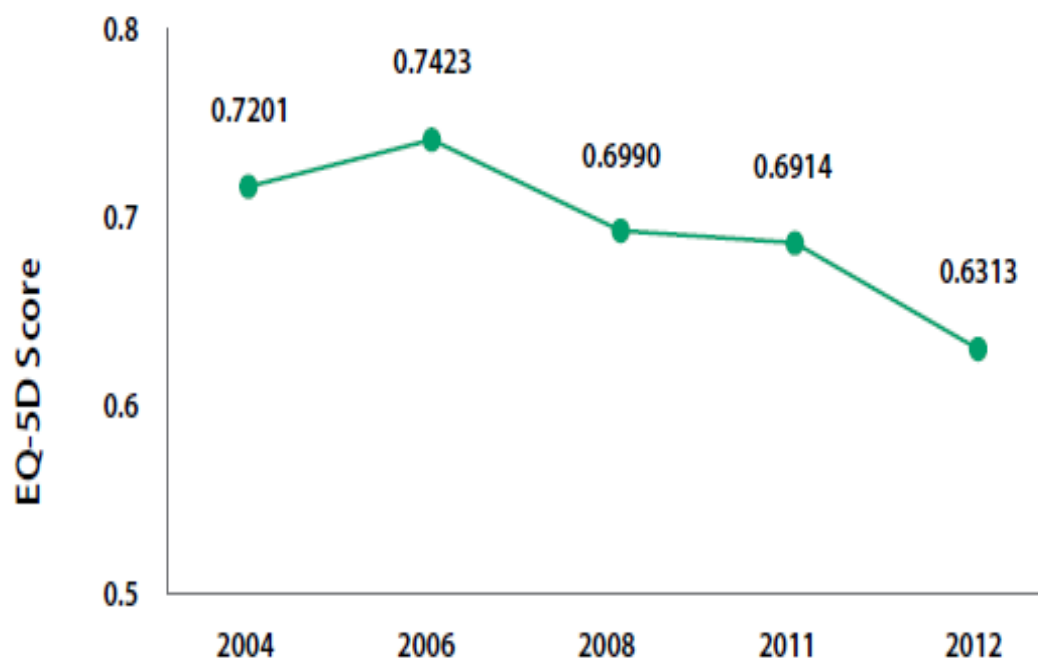
Figure 3.7

Statistically Significant Advances in the Average of the Median PFS or OS in Pivotal Phase III Registrational Studies for FDA New Approvals for the Treatment of mBC, Through 2014



## Quality of Life in Patients with mBC as Assessed by EQ-5D, 2004-2012, Generic (non-Cancer Specific) Health Utility Score

Research from Appendix 1.3



Analysis was based on a review of 132 articles, of which a quantitative analysis was conducted of 14 studies reporting QoL measure values for mBC. Values are weighted based on sample size.

This analysis indicates a numerical decrease over time. It does not intend to demonstrate statistical significance.

## Zusammenfassung:

---

- Methodische Belastbarkeit von Leitlinien ist unumgänglich.
  - Wert und Nutzen von (S3-) Leitlinien sind belegbar!
  - Leitlinienkonformität ist assoziiert mit einem höherem Gesamtüberleben und einer geringeren brustkrebspezifischen Mortalität.
  - Barrierefaktoren treten v.a. an der Schnittstelle zwischen stationärem und ambulanten Sektor auf.
-

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

---