

Zielhorizont von Leitlinien- was können sie leisten

Prof. Dr. R. Kreienberg
Universitätsfrauenklinik Ulm

**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

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

Victoria White, Ph.D.¹
Myee Pruden, Dip.Rad¹
Graham Giles, Ph.D.²
John Collins, M.B.B.S.³
Konrad Jamrozik, D.Phil.^{4,5}
Graeme Inglis, M.Appl.Sc. (Stats)¹
John Boyages, Ph.D.⁶
David Hill, Ph.D.¹

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

ER: estrogen receptor; NS: not significant.

^a *P* value was determined using the chi-square test.

^b 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?**

BMBF-Projekt Versorgungsforschung beim Mammkarzinom

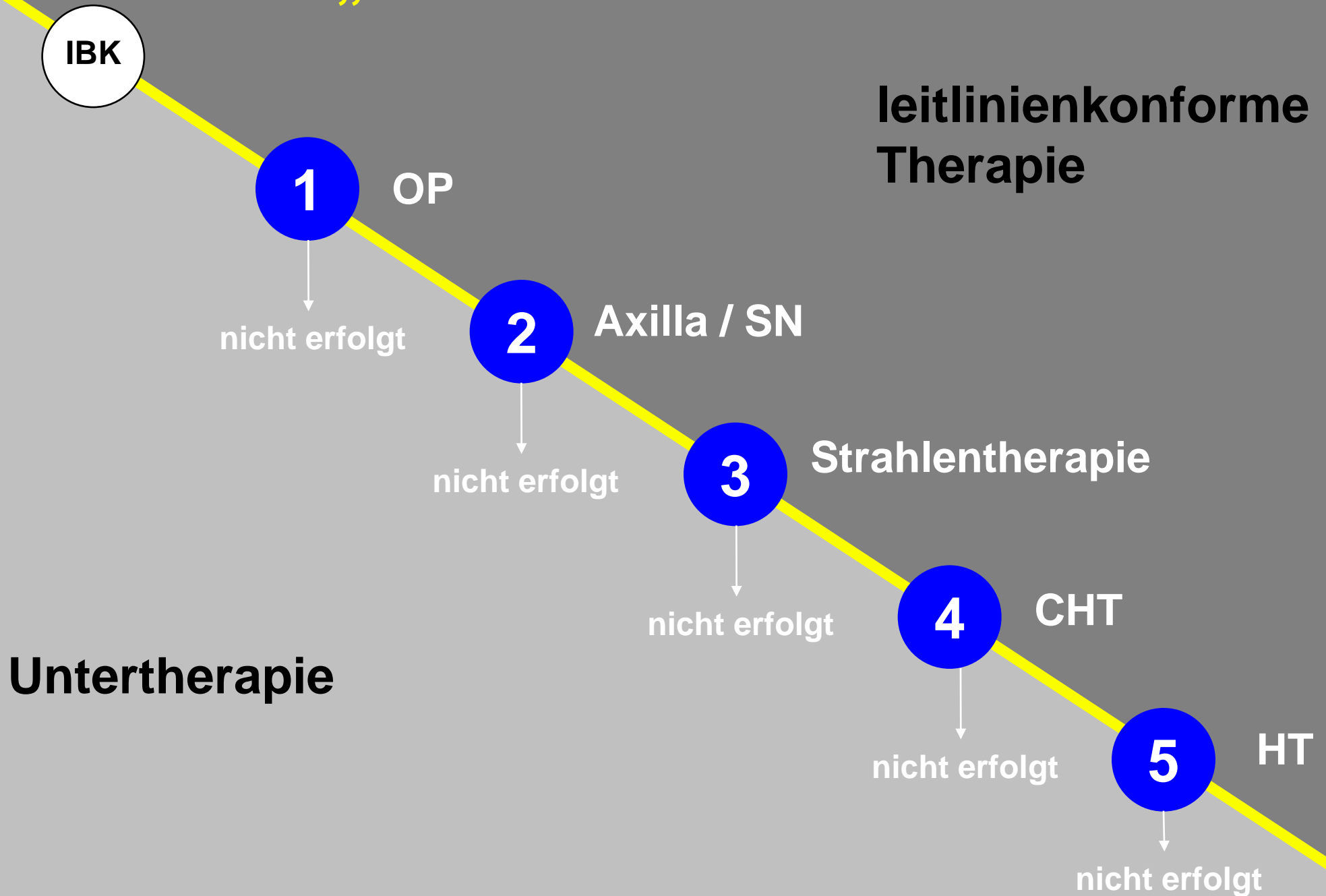
	Ulm	14 Netzwerk- kliniken
Erstdiagnose MaCa zwischen	1992-2005	2003-2005
dokumentierte Patienten gesamt	3283	3871
Vitalstatus bekannt bei	99%	99%
aktueller Krankheitsverlauf bekannt bei	86%	86,5%
- Rezidiv/Metastase bekannt	13%	8,5%
- bisher kein Rezidiv/Metastase bekannt	73%	78%
auswertbare Patienten bzgl. Leitlinienkonformität	6720	4587

BMBF-Projekt Versorgungsforschung beim Mammkarzinom

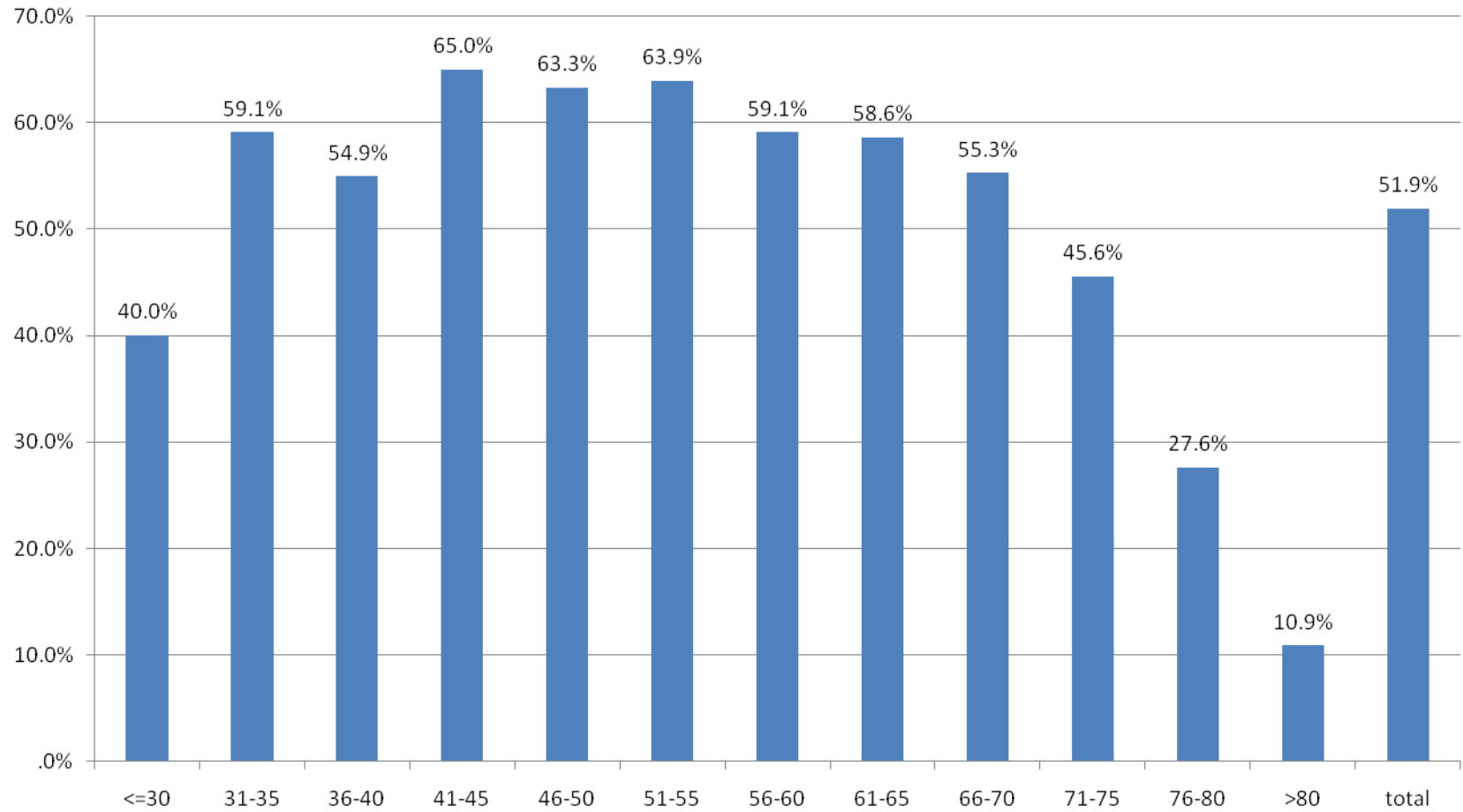
BMBF-Antragskennzeichen: 01ZP0301/B
2006-2008

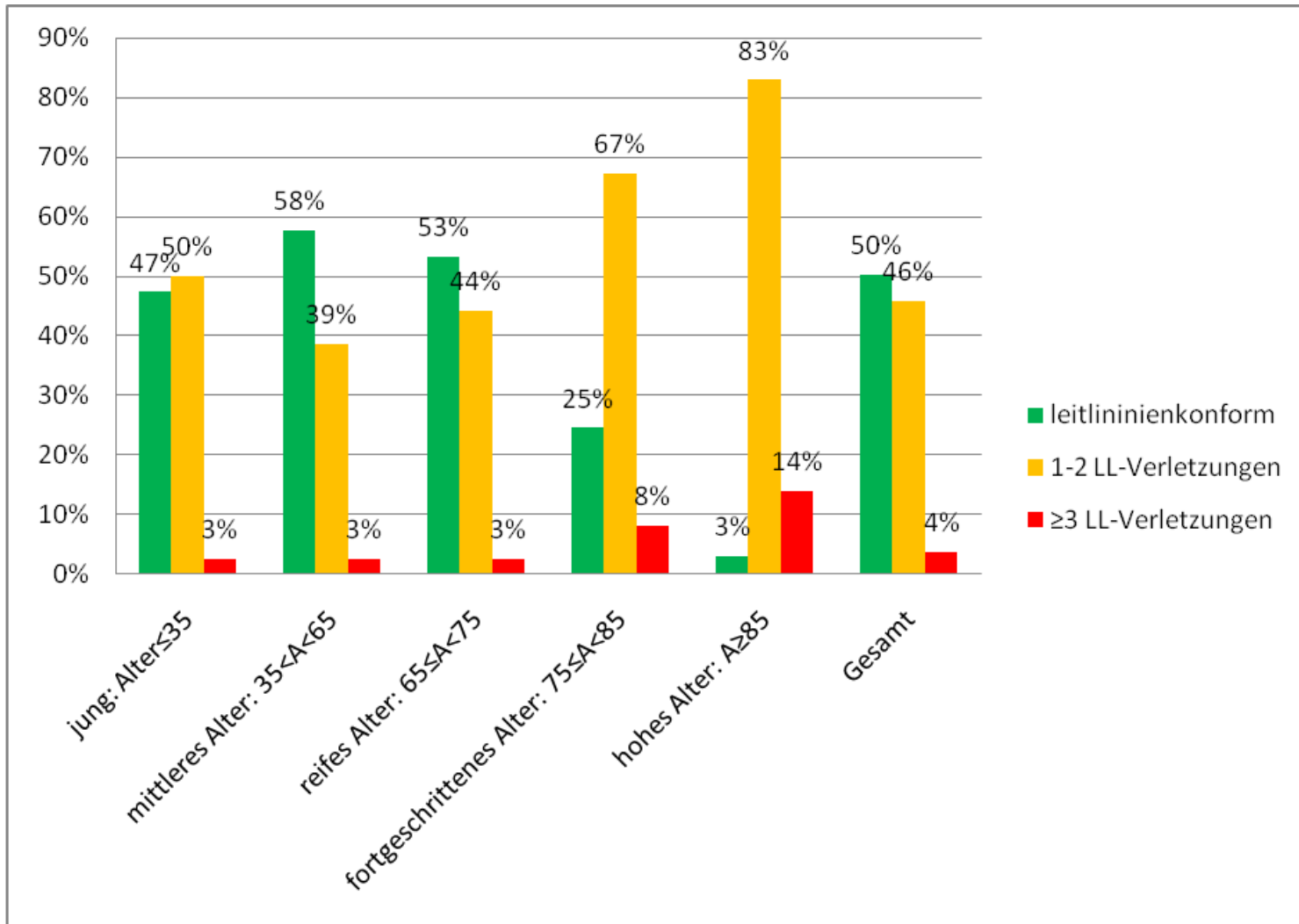
Gruppe A – Operative Therapie	
Brusterhaltende Therapie (Referenz: Statements 7, 8)	
LL-konform	Nicht LL-konform
<input type="checkbox"/> BET bei DCIS und LCIS < 4cm <input type="checkbox"/> BET bei R0	<input type="checkbox"/> BET bei Tumorgröße > 4 cm <input type="checkbox"/> BET bei R1 <input type="checkbox"/> BET bei Multizentrität <input type="checkbox"/> BET bei inflammatorischem Karzinom
Mastektomie (Referenz: Statement 9)	
LL-konform	Nicht LL-konform
<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	<input type="checkbox"/> 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
Axilladissektion (Referenz: Statements 12, 13)	
LL-konform	Nicht LL-konform
<input type="checkbox"/> Invasives Karzinom und Ausräumung mindestens Level I/II und mindestens 10 Lymphknoten entnommen	<input type="checkbox"/> Entfernung der Lymphknoten bei nicht-invasivem Karzinom <input type="checkbox"/> Invasives Karzinom und (nur Ausräumung Level I oder weniger als 10 Lymphknoten entnommen)

„Leitlinienkonformität“



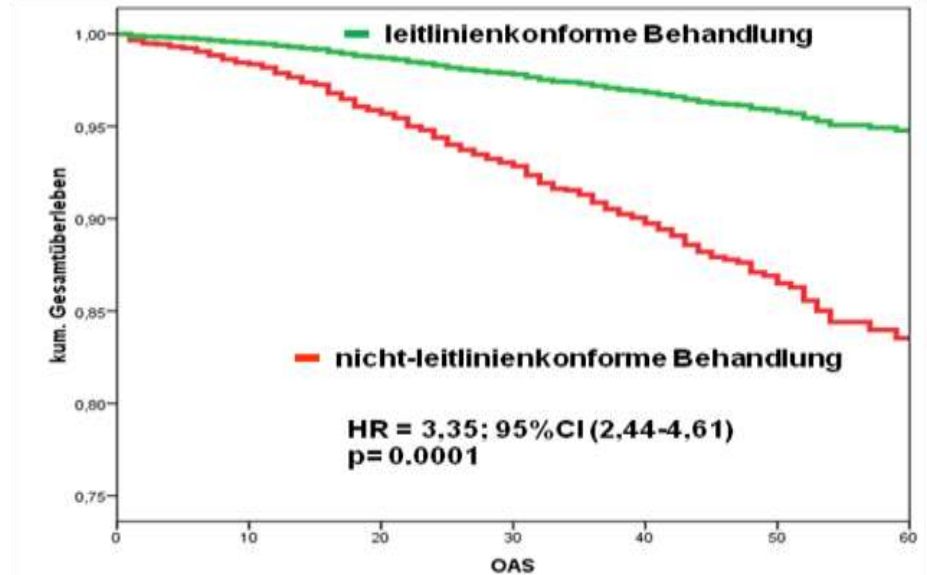
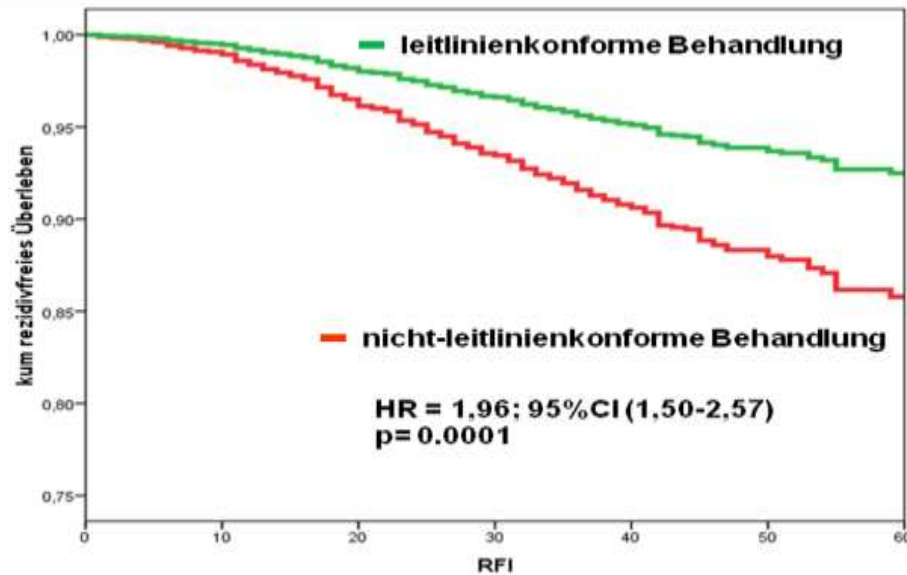
	durchgeführt, leitlinienien- konform	durchgeführt, nicht leitlinienien- konform	nicht durchgeführt, leitlinien- konform	nicht durchgeführt, nicht leitlinien- konform	leitlinien- konform (Gesamt)	nicht auswertbar
BET	66,0%	4,4%	18,8%	9,1%	84,8%	1,7%
Ablatio	18,8%	0%	66,0	4,4%	84,8%	10,8%
Axillaresektion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





Leitlinienkonformität (Ulm)

5 years recurrence free analysis*

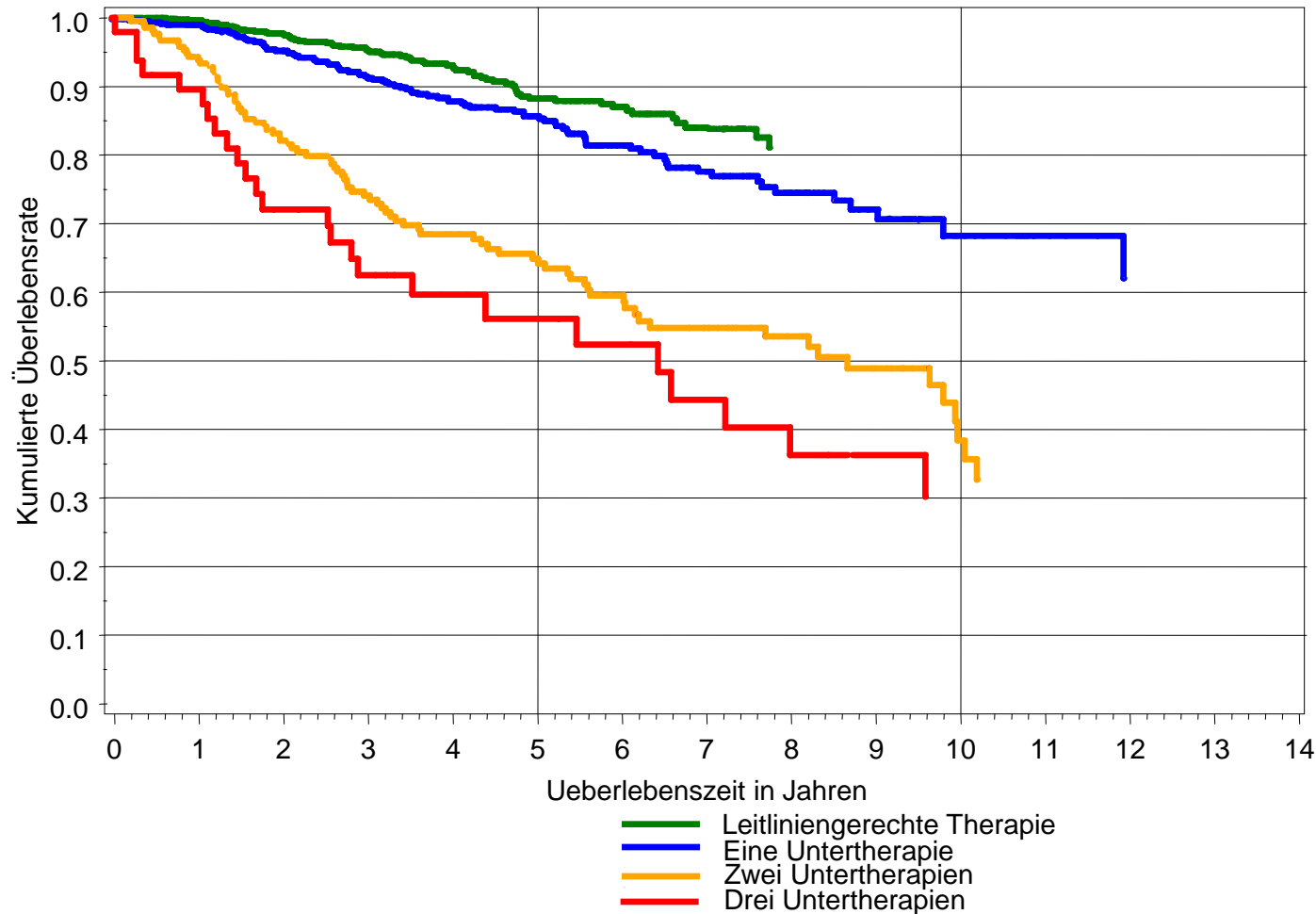


Cox-Regression: Überlebenskurven zum a) rezidivfreien- und b) Gesamt- Überleben bei leitlinien-konformer versus nicht konformer Therapie, adjustiert nach Tumorgröße, Nodalstatus und Grading

BRENDA

Erste Ergebnisse der Leitlinienüberprüfung an der UFK (1992-2005)

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



Gruppen mit mehr als drei Untertherapien werden aufgrund geringer Fallzahlen nicht dargestellt

BRENDA

Nur ein Leitlinienverstoß (Untertherapie) bei einer Therapie im Vergleich zur leitliniengerechten Therapie - rezidivfreies Überleben

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

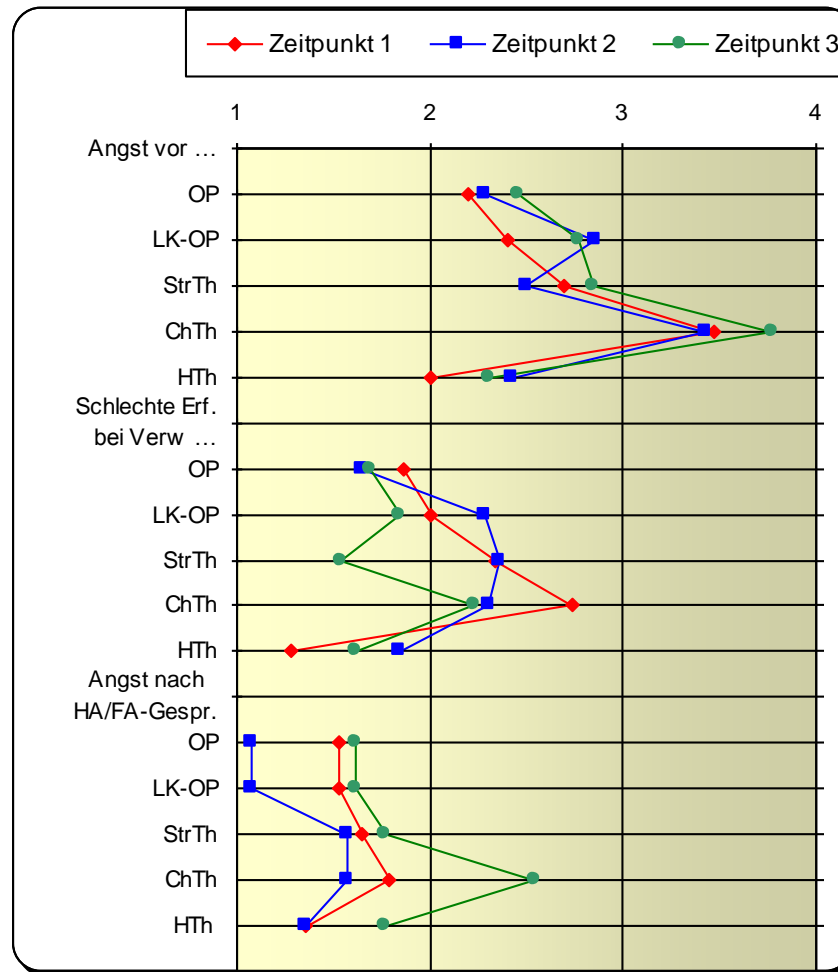
BCT = Breast-conserving therapy; CI = confidence interval; HR = hazard ratio.

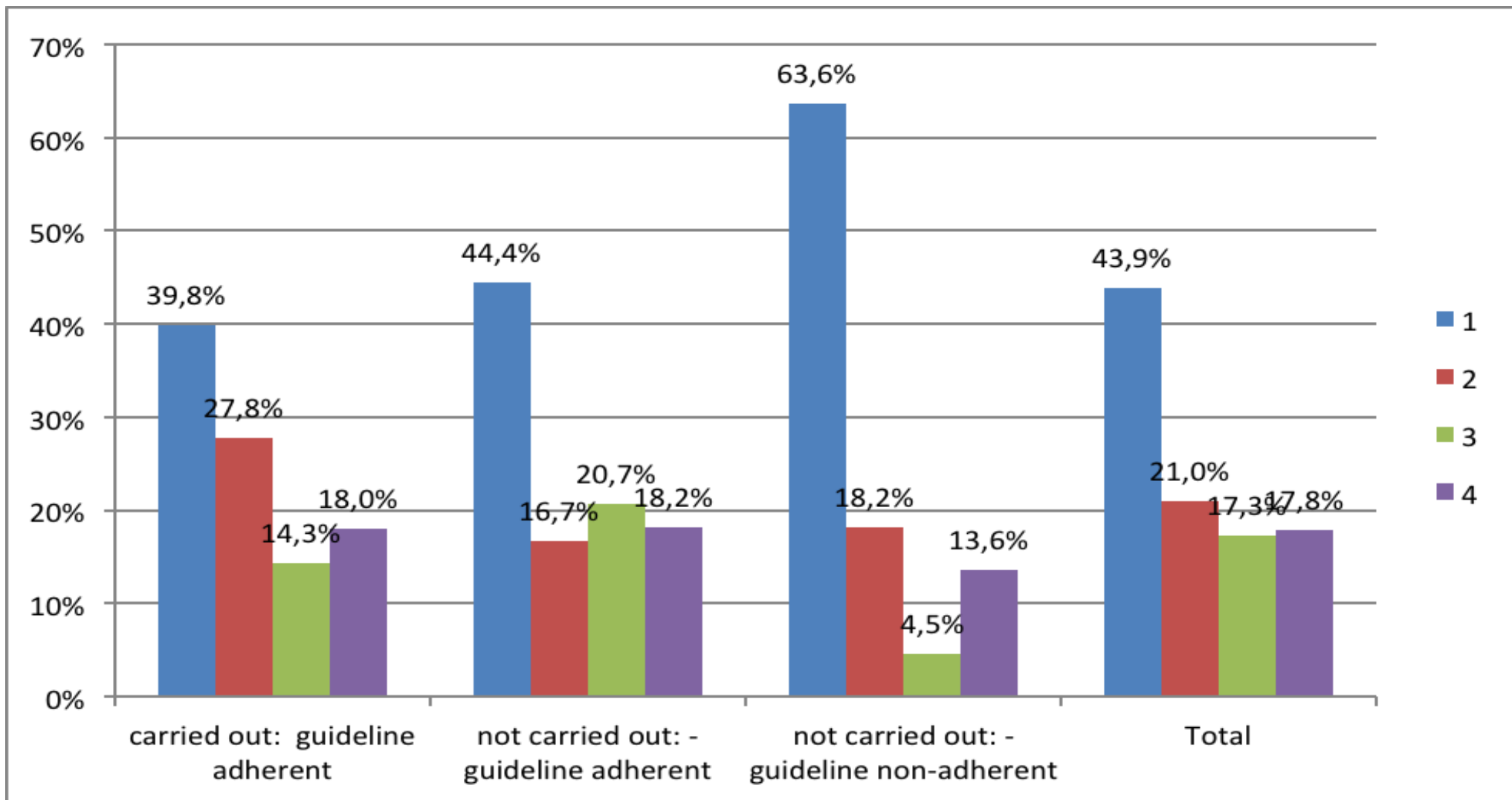
^aGuideline conformity for axillary dissection and mastectomy are no longer significant in this multivariate model.

Gründe für die mangelnde Leitlinienkonformität

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

Gründe für die mangelnde Leitlinienkonformität BRENDA II





Einstellung des Hausarztes bzw. niedergelassenen Gynäkologen zu einzelnen
Therapieschritten –

Auslösen von Ängsten vor der Therapie

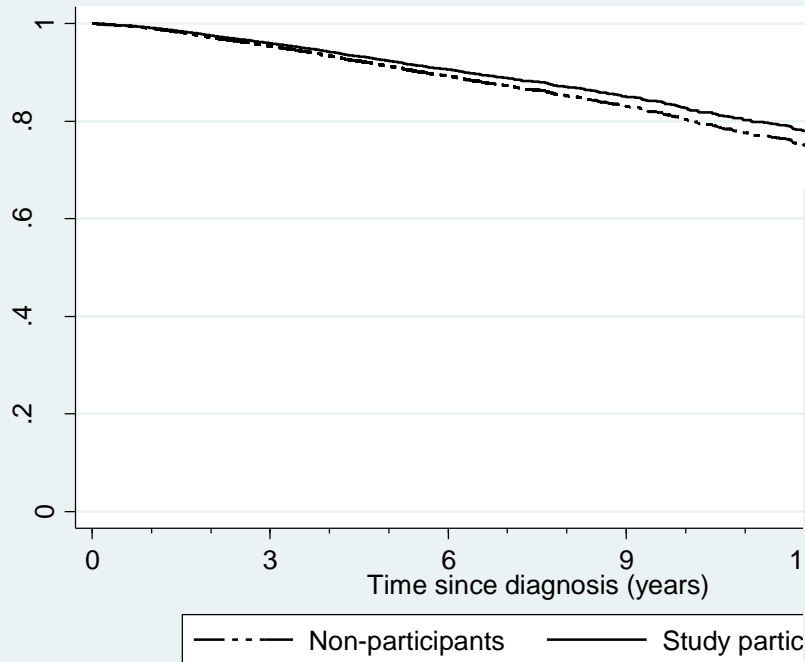
Participation in adjuvant clinical breast cancer trials: Does study participation improve survival compared to guideline adherent adjuvant treatment?



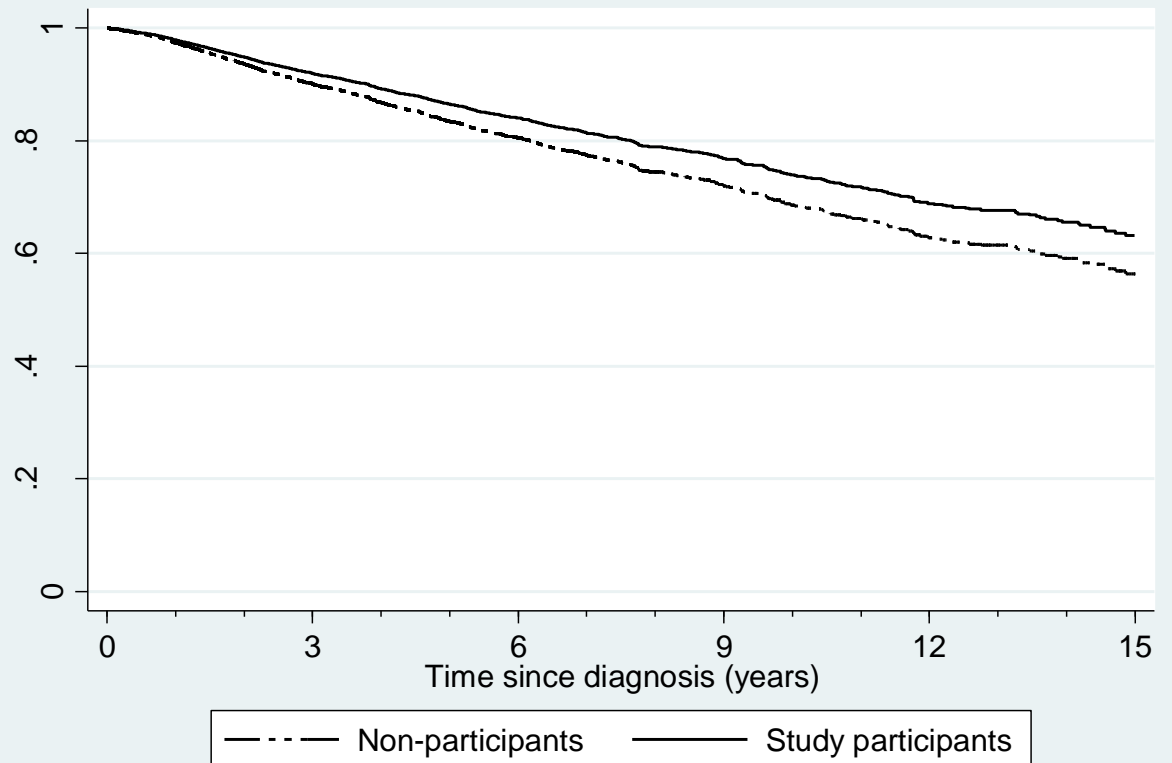
Schwentner et al., Eur J Cancer 2012

Participant, GL conform N = 889 (9.4%)	Participant, non-conform N = 366 (3.9%)	Non-participant, GL conform N = 4,888 (51.8%)	Non-participant, non-conform N = 3,290 (34.9%)
---	--	--	---

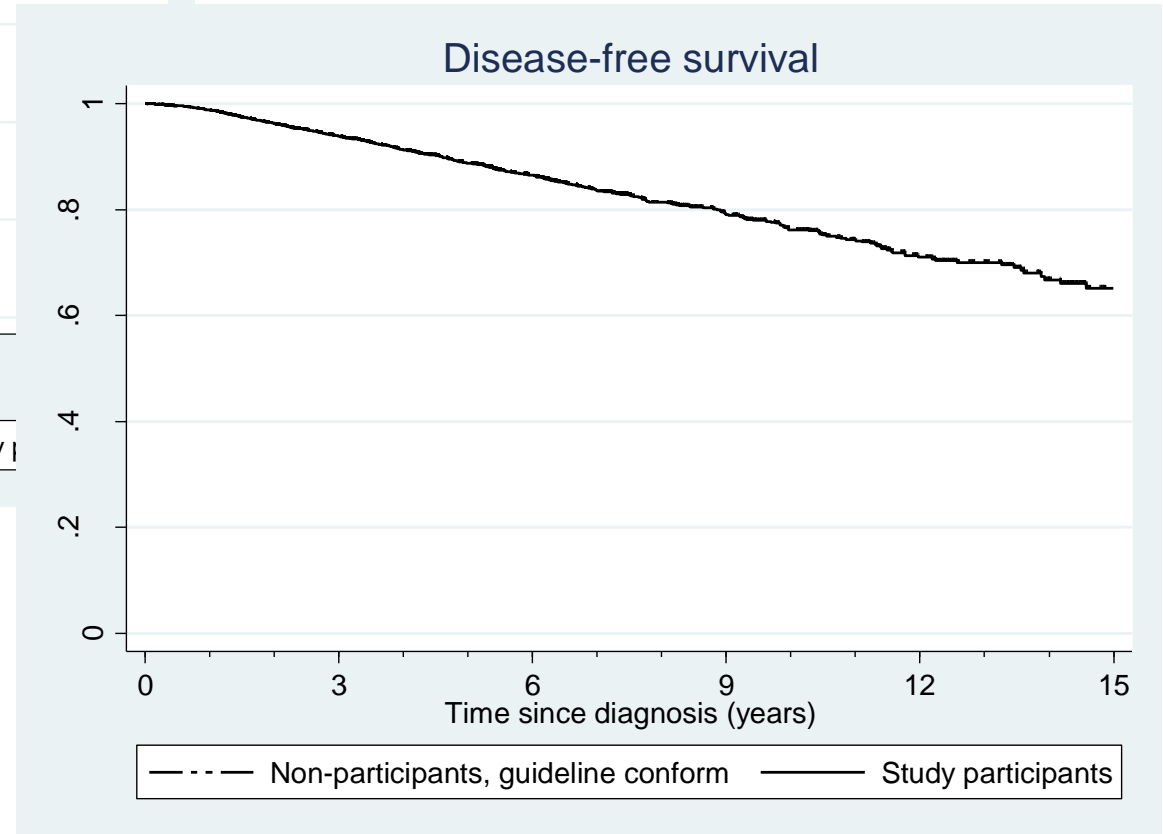
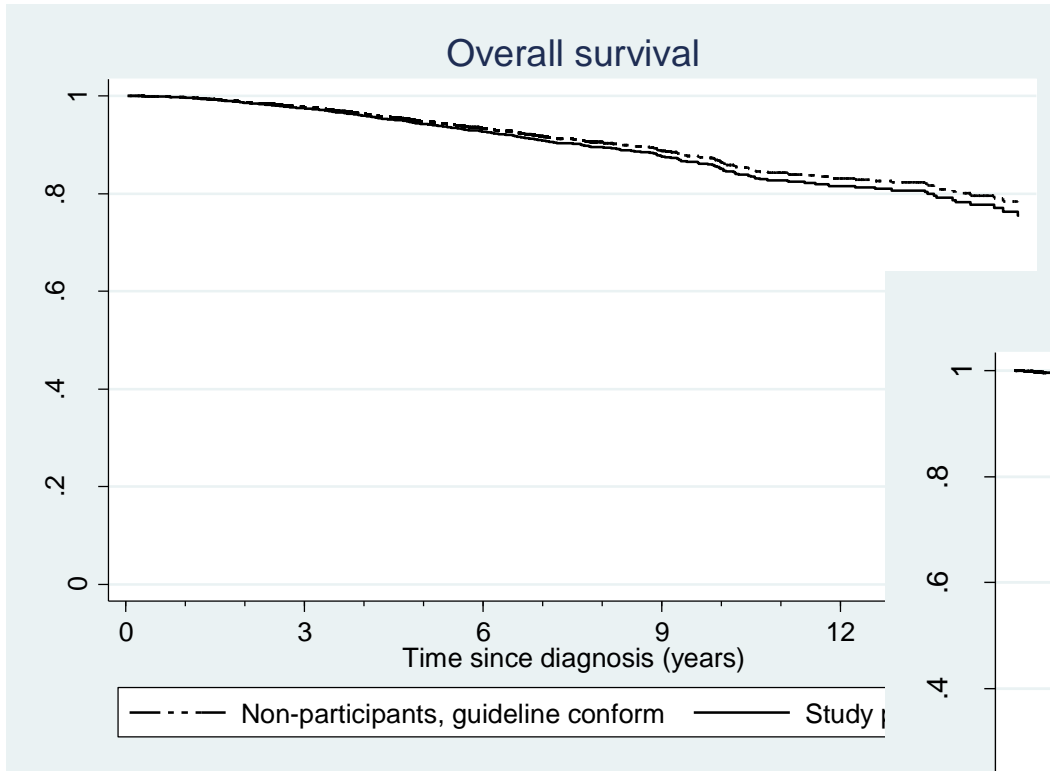
Overall survival



Disease-free survival



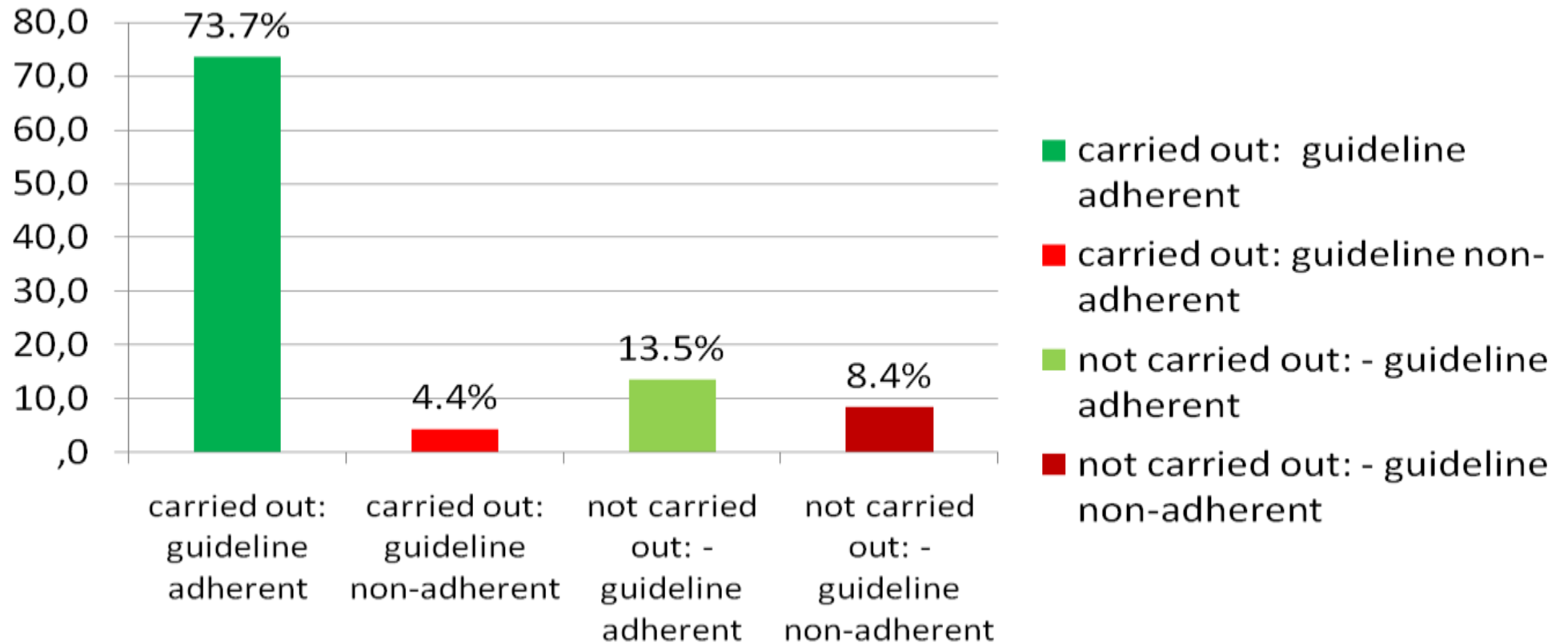
Adjusted (for age, year of diagnosis, nodal status, grading, hormone receptor status, menopausal status, erb-2-status and comorbidity) overall survival (OAS) ($p=0.15$) and recurrence free survival (RFS) ($p=0.006$) for study participants (PA) versus non-participants (NPA)



Adjusted (for age, year of diagnosis, nodal status, grading, hormone receptor status, menopausal status, erb-2-status and comorbidity, as well as for missing data on the latter two variables) overall survival (OAS) ($p=0.37$) and recurrence free survival (RFS) ($P=0.88$) for study participants (PA) versus guideline conform non-participants (NPA-non-conform).

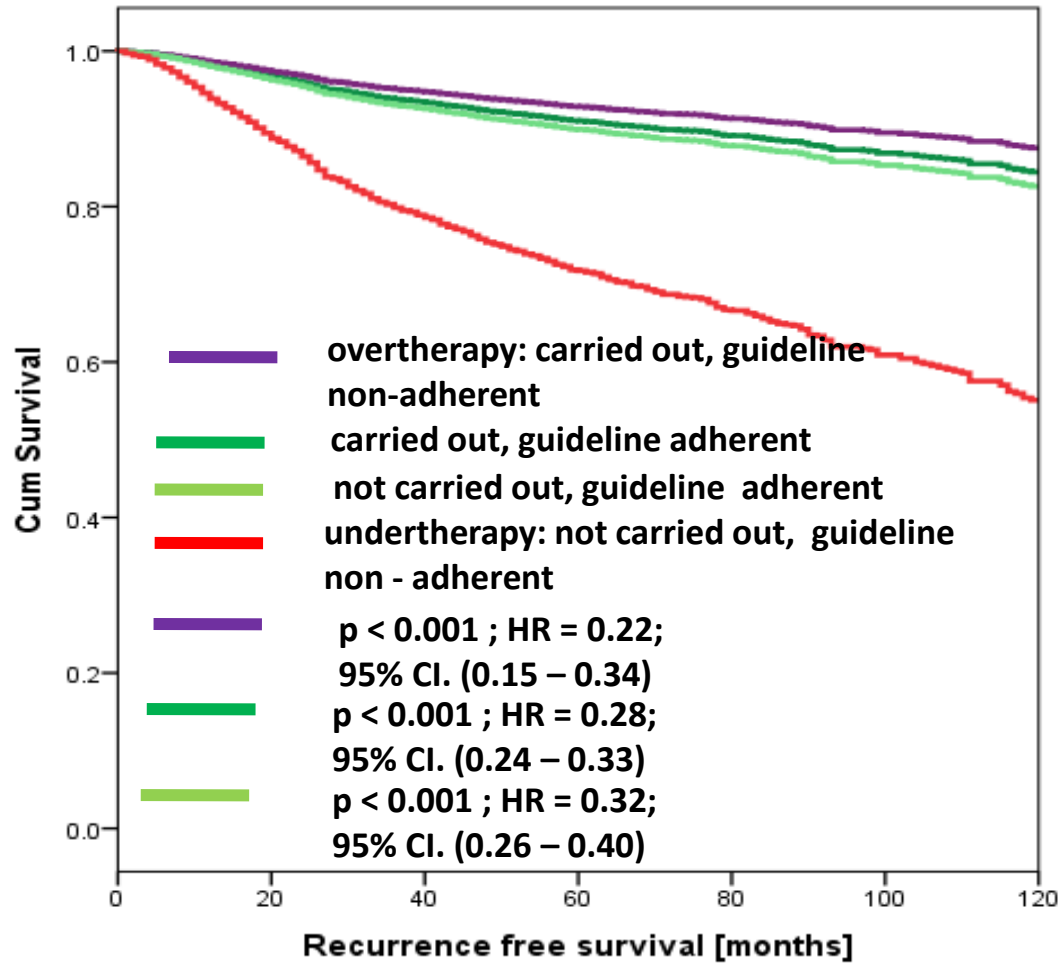
Auswirkungen der Strahlentherapie

n=8935



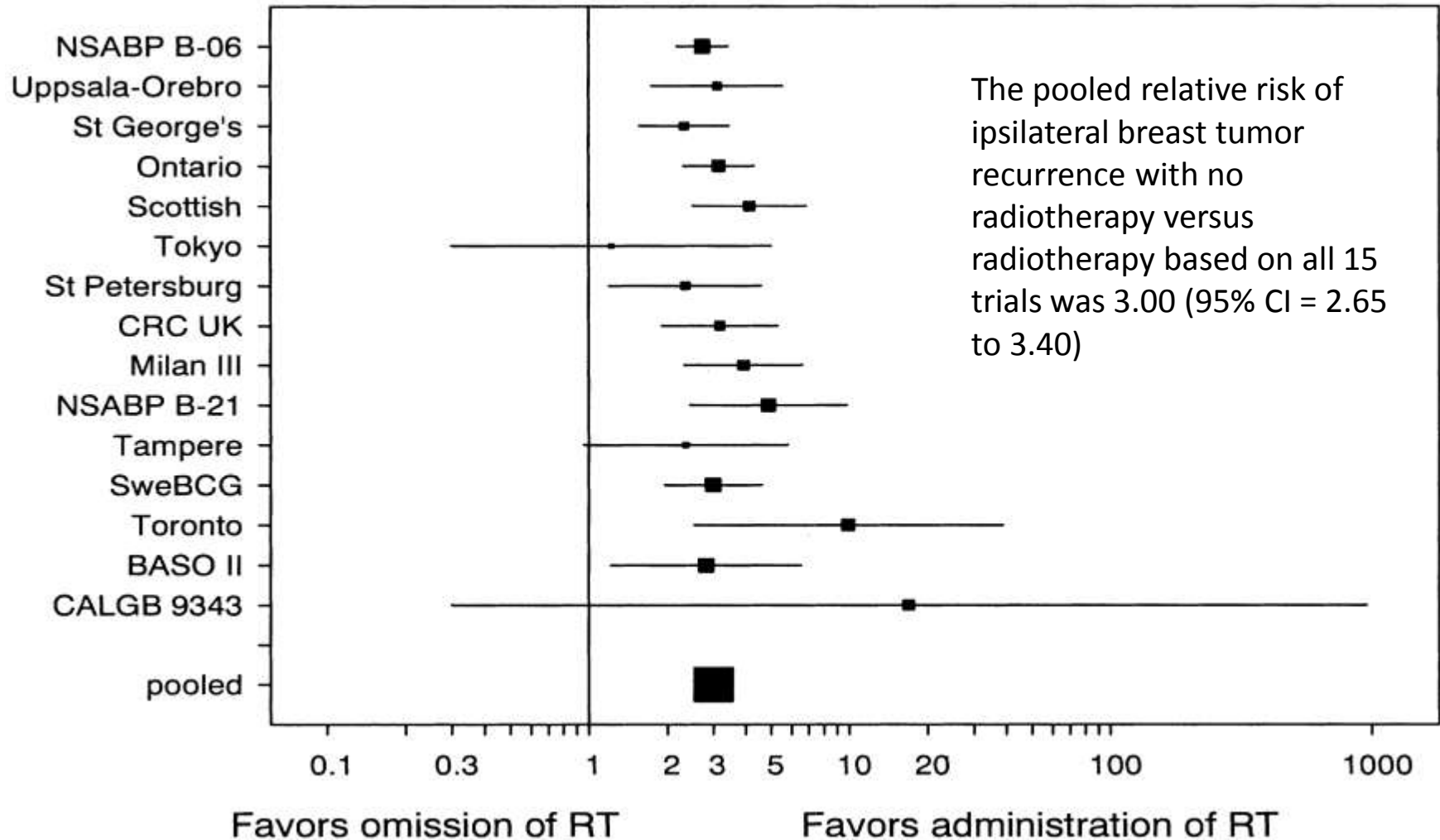
Recurrence Free Survival

stratified by Guideline Adherence of Radiatio
n=8935



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

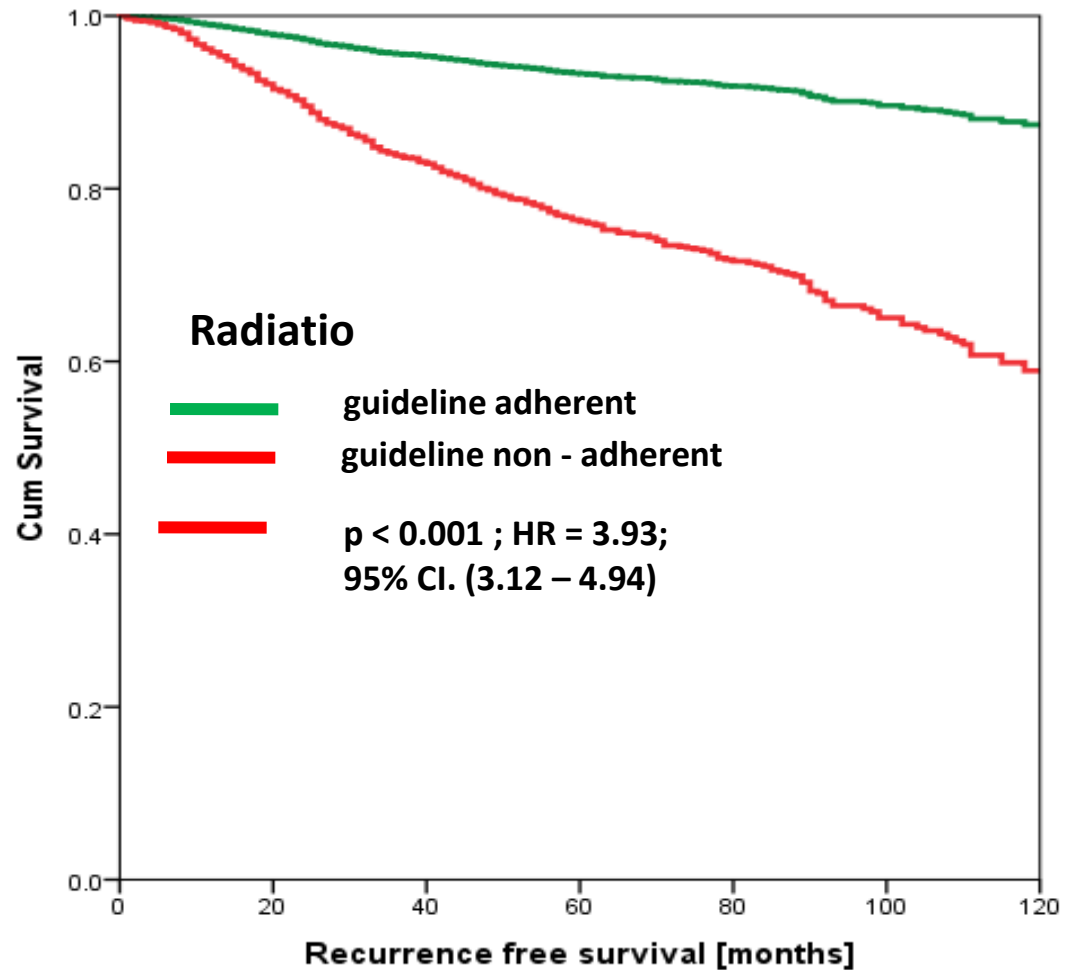
Vinh-Hung V , Verschraegen C JNCI J Natl Cancer Inst 2004;96:115-121



* Plot of relative risk of ipsilateral breast tumor recurrence (1 = no difference) and 95% confidence intervals. The size of each box is scaled as a square-root function of trial size. Due to the scale, the 95% confidence interval for the pooled relative risk is smaller than the size of the corresponding box.

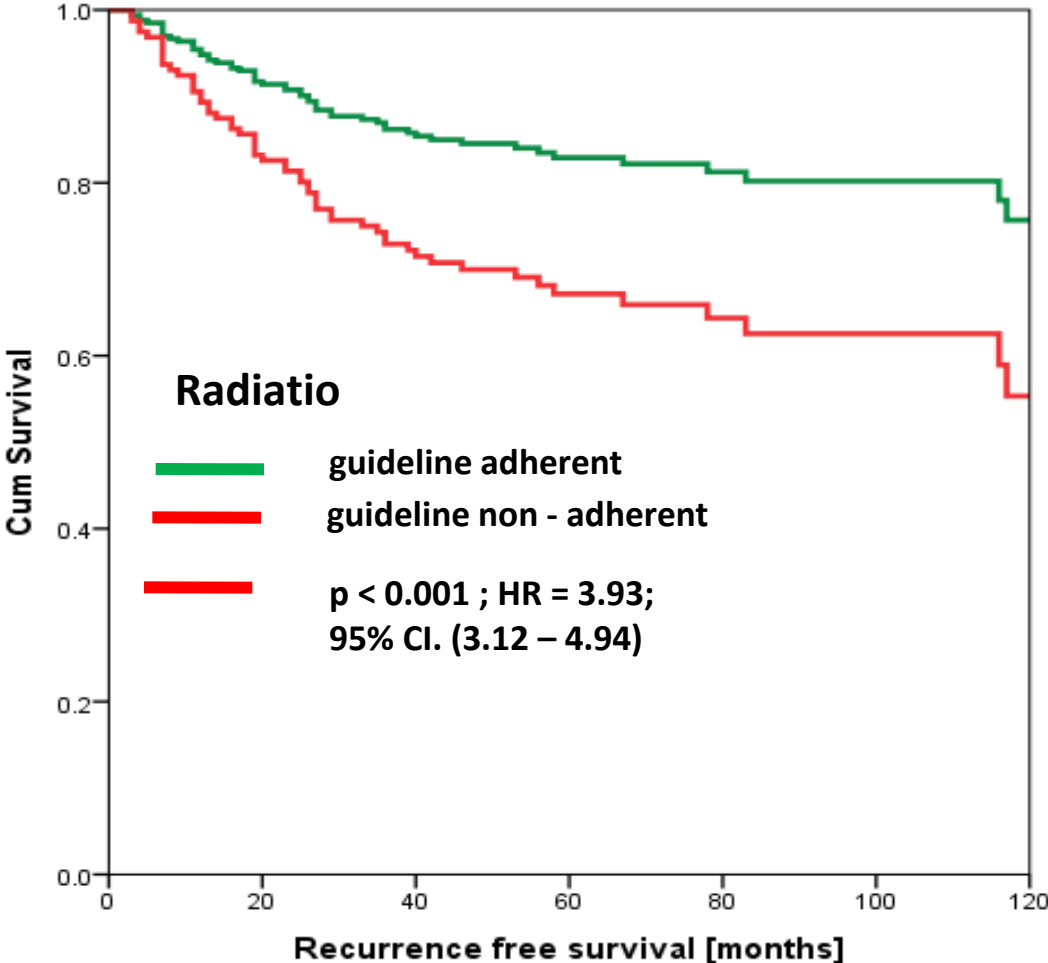
Recurrence Free Survival of Patients with Guideline Adherent Breast Conserving Therapy

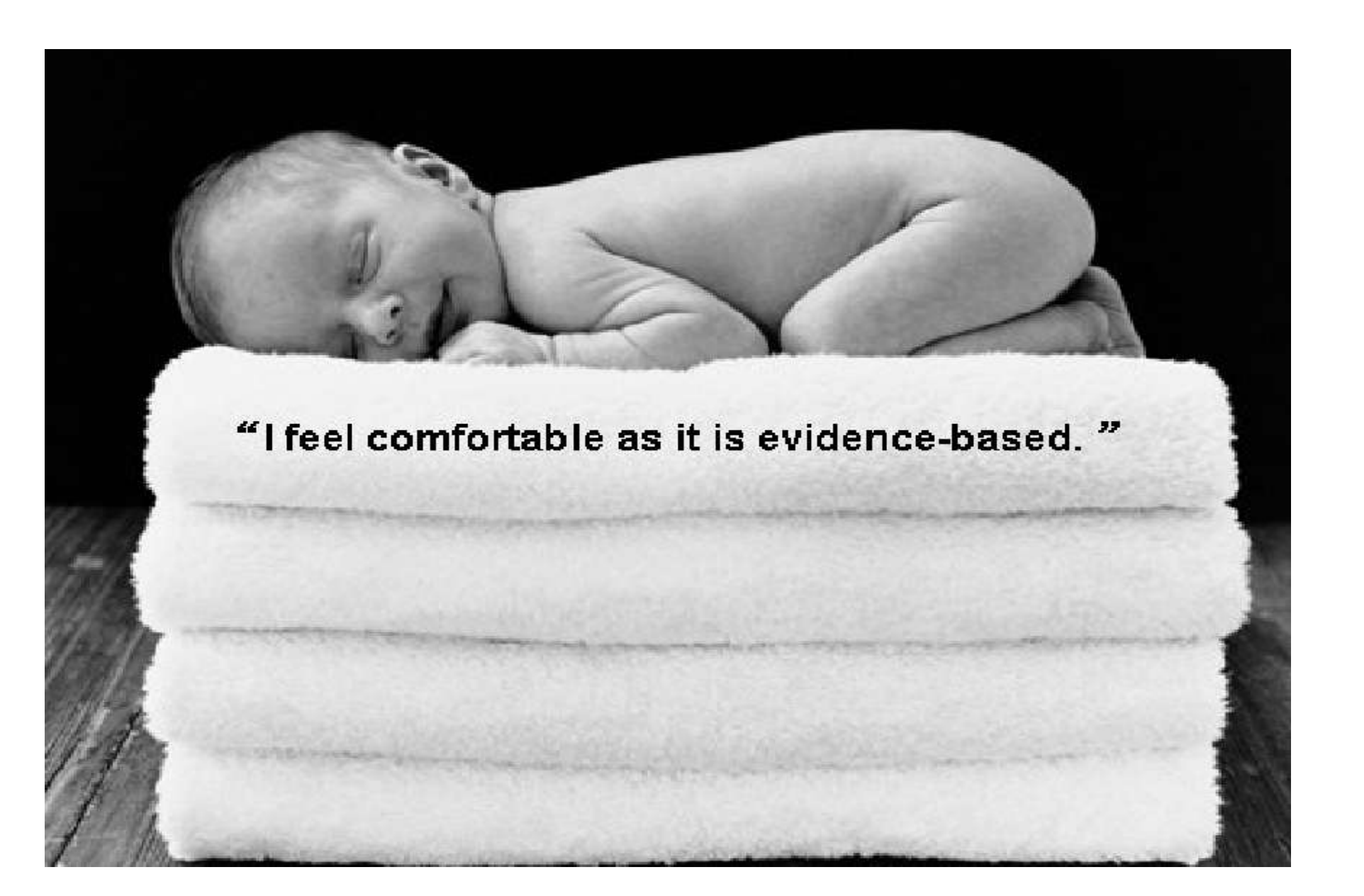
stratified by Guideline Adherence of Adjuvant Radiation
n= 6052



Recurrence Free Survival of Patients with Guideline Non-Adherent Breast Conserving Therapy (BCT)

stratified by Guideline Adherence of Adjuvant Radiotherapy
n= 292





“I feel comfortable as it is evidence-based.”