

## **Kurzfassung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) im Gesundheitswesen beauftragt, eine Recherche nach aktuellen Leitlinien zum Thema Brustkrebs durchzuführen. Die hierbei aus evidenzbasierten Leitlinien extrahierten Kernempfehlungen sollen als Basis für die gesetzlich festgelegte, regelmäßige Aktualisierung des Disease-Management-Programms Brustkrebs dienen.

### **Fragestellung**

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, durch eine systematische Recherche nach evidenzbasierten Leitlinien und eine Synthese der Kernempfehlungen einen möglichen Überarbeitungsbedarf des bestehenden Disease-Management-Programms Brustkrebs (DMP 2005) zu spezifizieren. Die Untersuchung gliederte sich in folgende Arbeitsschritte:

- Recherche und Auswahl evidenzbasierter aktueller Leitlinien zum Thema Brustkrebs
- Bewertung der methodischen Qualität der ausgewählten Leitlinien
- Synthese der Kernempfehlungen und Extraktion von Empfehlungen, die für das bestehende DMP Brustkrebs relevant sind
- Dokumentation der Evidenz, auf der die Kernempfehlungen laut Leitlinien beruhen

Ziel der Untersuchung war es nicht, Empfehlungen im Sinne einer Nutzenbewertung des IQWiG abzugeben. Die Empfehlungen aus den Leitlinien sind somit als Zitate zu verstehen, deren zugrunde liegende Evidenz als solche nicht erneut geprüft wurde.

### **Methoden**

Über die Leitliniendatenbanken Leitlinien.de und Guidelines International Network (G-I-N) sowie in den bibliografischen Datenbanken Medline und EMBASE erfolgte eine systematische Recherche nach Brustkrebs-Leitlinien. Durch den G-BA-Auftrag vorgegebenes Einschlusskriterium war der Publikationszeitraum 2002 bis Oktober 2007. Darüber hinaus waren die wesentlichsten Einschlusskriterien die Publikationssprachen Deutsch, Englisch und Französisch sowie die dokumentierte Evidenzbasierung der Leitlinie. Die Evidenzbasierung der Leitlinie stützte sich auf die folgenden 3 Kriterien: Es musste für die Erstellung der Leitlinie eine systematische Recherche nach Primär- / Sekundärliteratur erfolgt sein, die Kernempfehlungen mussten in ihrer Mehrheit mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- / Sekundärliteratur hinterlegt sein und mit einer Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung (Level of Evidence [LoE] und / oder Grade of Recommendation [GoR]) verbunden sein. Die eingeschlossenen Leitlinien wurden mithilfe des Deutschen

Instrumentes zur methodischen Leitlinienbewertung (DELBI) bewertet und die Kernempfehlungen extrahiert. Als Kernempfehlungen wurden diejenigen Empfehlungen identifiziert, welche als solche von den Autoren der Leitlinie gekennzeichnet waren. Wenn die Kernempfehlungen nicht eindeutig gekennzeichnet waren, wurden alle Empfehlungen extrahiert. Nach Abgleich mit den in der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSAV) beschriebenen DMP-Grundlagen wurden Empfehlungen hervorgehoben, die einen möglichen Änderungsbedarf des DMP 2005 implizieren.

## **Ergebnisse**

Insgesamt wurden 23 evidenzbasierte Leitlinien eingeschlossen, bewertet und deren Empfehlungen extrahiert. 4 der 23 eingeschlossenen Leitlinien sind in Deutschland nach einer systematischen Aufarbeitung der wissenschaftlichen Evidenz entwickelt worden. Die Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und die Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) decken dabei sehr umfangreich fast alle Bereiche der Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms ab.

Die DELBI-Bewertungen haben gezeigt, dass es durchaus Potenzial für Verbesserungen in der Dokumentation der Leitlinienerstellung gibt, insbesondere in den Bereichen „Beteiligung von Interessengruppen“ (DELBI-Domäne 2) und „Generelle Anwendbarkeit der Leitlinie“ (DELBI-Domäne 5), aber auch im Bereich der methodologischen Exaktheit der Leitlinienentwicklung (DELBI-Domäne 3). Obwohl Leitlinien den eigenen Angaben zufolge auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen und Kriterien zum Einschluss der Primärliteratur vorliegen, so sind häufig weder die Recherche (z. B. durch die Angabe eines Rechercheprotokolls) noch die Einschlusskriterien ausreichend dokumentiert. Auch das methodische Vorgehen bei der Adaptation anderer Leitlinien ist oft unzureichend beschrieben. Auffällig ist zudem, dass fast alle Leitlinienersteller unterschiedliche Systeme zur Evidenz- und / oder Empfehlungsgraduierung verwenden, wodurch eine vergleichende Betrachtung von Kernempfehlungen aus unterschiedlichen Leitlinien erschwert wird.

Bei allen eingeschlossenen Leitlinien wurden die (Kern-)Empfehlungen einschließlich Empfehlungsgrad und / oder Evidenzgrad sowie zur Empfehlung zitierter Literatur extrahiert und den Empfehlungen der Anlage 3 der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (RSAV) gegenübergestellt. Die Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien sind im Vergleich zu denen der Anlage 3 der RSAV überwiegend spezifischer und konkreter ausgeführt. Für einige Bereiche wurden darüber hinaus auch grundsätzlich neue Empfehlungen identifiziert. Unter neuen Empfehlungen wurden dabei zum einen Empfehlungen verstanden, die auf neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen beruhen, zum anderen Empfehlungen zu Themen, die bisher nicht Gegenstand des DMP Brustkrebs waren oder deren Inhalt sich grundsätzlich von den Empfehlungen des DMP 2005 unterscheidet.

## Neue Empfehlungen

- Die eingeschlossenen Leitlinien beinhalten Empfehlungen zu bislang vom DMP nicht thematisierten bildgebenden Verfahren in der Primärdiagnostik. Die Magnetresonanztomografie (MRT) wird für spezifische Einzelfallindikationen empfohlen, die Computertomografie (CT) wird nicht empfohlen. Die Positronenemissionstomografie (PET) wird ebenfalls nicht empfohlen. Die Mammasonografie wird als Basisuntersuchung zusätzlich zur Mammografie empfohlen. Diese wurde im DMP bisher optional genannt. Zur Diagnosesicherung wird die im DMP 2005 nicht genannte minimalinvasive Biopsie empfohlen.
- Die Her2-Bestimmung wird in den eingeschlossenen Leitlinien für jedes Mammakarzinom empfohlen. Die Bestimmung des Her2-Status wurde im DMP 2005 nur im Einzelfall empfohlen. Weiterhin wird die Bestimmung der prognostischen Marker Urokinaseplasminogenaktivator und Plasminogenaktivatorinhibitor für das primäre nodalnegative Mammakarzinom empfohlen.
- Der Einsatz einer „Breast Care Nurse“ wird von einer britischen Leitlinie, aber auch – im Einzelfall – von einer deutschen Leitlinie empfohlen.
- In einer Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass ein Verzicht auf einen axillären Eingriff bei Patientinnen aufgrund von Alter oder Komorbiditäten möglich ist.
- Neu sind Empfehlungen zur Indikationsstellung und Techniken zur Detektierung des Sentinel-Lymphknotens. Eine Leitlinie empfiehlt die Sentinel-Lymphknotentechnik grundsätzlich als axillären Eingriff der ersten Wahl.
- In einer Leitlinie wird im Unterschied zum DMP 2005 empfohlen, die Entscheidung für eine Radiatio nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung zu fällen. Für die Axilla empfiehlt eine Leitlinie keine zusätzliche Bestrahlung, wenn mindestens 10 Lymphknoten entfernt wurden. Die eingeschlossenen Leitlinien enthalten Empfehlungen zur Bestrahlung infra- und supraklavikulärer Lymphknoten. Dies wurde im bisherigen DMP nicht thematisiert.
- Über die bisherigen Empfehlungen des DMP Brustkrebs hinausgehend stellt eine Leitlinie fest, dass auch Patientinnen mit nur 1 bis 3 befallenen Lymphknoten, die eine Mastektomie erhalten haben, von einer Bestrahlung der Brustwand profitieren können.
- Neue Empfehlungen im Bereich der Systemtherapie betreffen vor allem die Therapie mit Trastuzumab, das für die adjuvante Therapie und für die Therapie bei Fernmetastasen im Falle Her2-positiver Patientinnen empfohlen wird. Im DMP 2005 wird Trastuzumab in Einzelfällen beim metastasierten Mammakarzinom empfohlen. In den eingeschlossenen Leitlinien wird zum Teil sowohl die endokrine Therapie hormonrezeptorpositiver prä- und

postmenopausaler Frauen als auch die Chemotherapie generell empfohlen. Im Unterschied dazu empfiehlt das DMP 2005 eine Indikationsstellung nach klassischen Prognosefaktoren anhand von zwei Risikogruppen. Die Leitlinien beinhalten des Weiteren Empfehlungen für die adjuvante Indikationsstellung zur Bisphosphonattherapie, die im DMP 2005 nicht enthalten sind.

- Eine Leitlinie nennt komplementärmedizinische systemische Therapien, die generell nicht angewendet werden sollen.
- Die eingeschlossenen Leitlinien beinhalten neue Empfehlungen zur Diagnostik des In-situ-Karzinoms mittels Mammografie und zur Diagnosesicherung durch minimalinvasive Biopsie. Ebenso beinhalten die Leitlinien neue Empfehlungen zu axillären Eingriffen bei In-situ-Karzinom. Diese Aspekte werden im DMP 2005 nicht thematisiert. Weitere neue Empfehlungen betreffen die grundsätzlich indizierte Bestrahlung nach brusterhaltend operiertem In-situ-Karzinom sowie Empfehlungen zur endokrinen Therapie bei In-situ-Karzinom. Hier reichen die Empfehlungen von einer generellen Indikationsstellung über eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung nach ausführlicher Information bis zu einer Therapie nur im Rahmen von Studien. Die Leitlinien enthalten ergänzend zum DMP 2005 Empfehlungen zur Therapie des Lokalrezidivs nach In-situ-Karzinom. 2 Leitlinien beinhalten differenzierte Empfehlungen zur Diagnosestellung und Therapie von Brustkrebs in der Schwangerschaft. Das DMP 2005 enthält keine Empfehlungen zu Brustkrebs in der Schwangerschaft. Eine Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zur Therapie des genetisch bedingten, BRCA-positiven Mammakarzinoms.
- Die in den Leitlinien empfohlenen Zeitabstände für die Nachsorgeuntersuchungen weichen von denen im DMP 2005 ab. In den Bereich Nachsorge fallen ebenfalls Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Postmastektomiesyndroms. Das Postmastektomiesyndrom wird im DMP bisher nicht thematisiert.
- Ergänzend zum DMP 2005 wurden Empfehlungen zur Diagnostik bzw. Staging des Lokalrezidivs identifiziert. Eine Chemotherapie bzw. eine Therapie mit Trastuzumab wird bei inoperablem oder nicht im Gesunden zu resezierendem Lokalrezidiv empfohlen. Hormonrezeptorpositive Patientinnen nach Brustwandrezidiv sollen eine endokrine Therapie erhalten. Die Systemtherapie bei Lokalrezidiv ist nicht Gegenstand des DMP 2005.
- Bei nachgewiesener Fernmetastasierung wird die Gabe von Trastuzumab generell für Her2-positive Patientinnen empfohlen. Das DMP 2005 sieht die Trastuzumabgabe nur in Einzelfällen vor. Die eingeschlossenen Leitlinien beinhalten darüber hinaus Empfehlungen zur spezifischen Therapie von Knochen-, Leber-, Lungen- und von solitären sowie multiplen Hirnmetastasen. Das DMP 2005 enthält allein Empfehlungen zur Systemtherapie bei Fernmetastasen.

## Spezifischere Empfehlungen

- Für den Bereich Diagnostik werden Empfehlungen zum Einsatz bildgebender Verfahren beim Staging spezifiziert. Die Techniken zur Bestimmung des Her2-Status werden spezifiziert. Eine Leitlinie beinhaltet Empfehlungen zur Untersuchung und Klassifizierung des Tumorpräparats nach neoadjuvanter Therapie.
- In Ergänzung zum DMP 2005 beinhalten die Leitlinien für die Bereiche Patientinneninformation und psychosoziale Betreuung konkrete Empfehlungen zur Art der Kommunikation und zu unterstützenden Materialien. Darüber hinaus werden in den Empfehlungen bestimmte Betreuungs- oder Psychotherapieformen genannt.
- Eine Leitlinie empfiehlt die Integration der psychoonkologischen Betreuung in das onkologische Gesamtkonzept.
- Die Leitlinien enthalten spezifische Empfehlungen zur operativen Therapie, insbesondere hinsichtlich der Indikationsstellung und Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie, zu plastisch-rekonstruktiven Verfahren sowie zur Größe des tumorfreien Randsaums für das invasive Karzinom.
- Für die Bestrahlung wurden spezifischere Empfehlungen in Bezug auf Volumen, Dosis und die Applikation eines Boosts identifiziert.
- Für die (neo-)adjuvante Systemtherapie wird in den Leitlinien differenziert nach Empfehlungen zur Chemotherapie nodalnegativer und nodalpositiver Patientinnen, prä- und postmenopausaler endokriner Therapie und Antikörpertherapie. Dabei werden jeweils spezifische einzusetzende Substanzen genannt.
- Die Leitlinien enthalten spezifischere Empfehlungen zur Operation und histologischen Aufarbeitung des ductalen In-situ-Karzinoms (DCIS). Weiterhin wurden spezifischere Empfehlungen für die Gruppe der sehr jungen und der älteren Patientinnen identifiziert.
- In den Empfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien werden nicht nur die Anamneseinhalte, sondern auch die Beratungsinhalte im Rahmen der Nachsorge differenzierter als im DMP 2005 dargestellt.
- Eine Leitlinie spezifiziert prognostische Faktoren für das ggf. auch wiederholte Auftreten eines Lokalrezidivs. In den extrahierten Empfehlungen zum Lokalrezidiv wird in Ergänzung zum DMP 2005 eine Chemotherapie mit hohem Evidenzgrad nur für Einzelfälle empfohlen.
- In den Kernempfehlungen der eingeschlossenen Leitlinien zu Fernmetastasen werden sowohl die bildgebende Therapiekontrolle als auch die einzusetzenden Substanzen für die Systemtherapie differenzierter dargestellt, als dies im DMP 2005 der Fall ist. Die

Systemtherapie wird dabei getrennt nach Chemotherapie, endokriner Therapie und Antikörpertherapie dargestellt. Darüber hinaus beinhalten die Leitlinien spezifischere Empfehlungen zur lokalen Therapie der Fernmetastasen.

- Die eingeschlossenen Leitlinien enthalten nur wenige explizite Empfehlungen zur Palliativtherapie. Spezifischere Empfehlungen betreffen die Indikation zu palliativen chirurgischen Eingriffen und zur systemischen Therapie. Empfehlungen zur Schmerztherapie wurden nicht identifiziert.
- Die Kernempfehlungen nennen, in Ergänzung zum DMP 2005, konkrete Inhalte der Rehabilitation bei Brustkrebspatientinnen. Darüber hinaus empfiehlt eine Leitlinie, die Patientinnen zwischen ambulanter und stationärer Rehabilitation wählen zu lassen.
- Die eingeschlossenen Leitlinien enthalten spezifischere Empfehlungen zur Kooperation der Versorgungssektoren, insbesondere zur Einhaltung rascher Abklärungswege bei bestimmten klinischen Symptomen und zur Durchführung interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

## **Fazit**

Durch den Vergleich der extrahierten Kernempfehlungen aktueller evidenzbasierter Leitlinien mit den Inhalten des DMP Brustkrebs konnten neue Aspekte identifiziert werden, die eine notwendige Veränderung des DMP implizieren. Dies betrifft vor allem die Empfehlung zur Antikörpertherapie mit Trastuzumab als generelle Indikation beim Her2-positiven primären und metastasierten Mammakarzinom. Diese Therapieoption bedingt die Notwendigkeit der Her2-Bestimmung bei jedem neu diagnostizierten Mammakarzinom.

Darüber hinaus konnten im Themenbereich Diagnostik / Maßnahmen im Rahmen der Primärtherapie Empfehlungen zu bildgebenden Verfahren, minimalinvasiver Biopsie und zur Bestimmung prognostischer Marker identifiziert werden, für die eine Ergänzung des DMP zu diskutieren ist.

Ergänzende Empfehlungen zur operativen Therapie betreffen die Empfehlungen zur Indikationsstellung und Durchführung der Sentinel-Lymphknotenbiopsie und eines axillären Eingriffs bei alten und morbidem Patientinnen.

Weitere Empfehlungen beziehen sich auf die Entscheidung für eine Radiatio nach brusterhaltender Therapie oder Mastektomie, die Bestrahlung der Axilla sowie der infra- und supraklavikulären Lymphknoten.

Potenzieller Ergänzungs- und Spezifizierungsbedarf besteht für den gesamten Bereich der Systemtherapie. Dies betrifft insbesondere die Empfehlungen zur endokrinen Therapie hormonrezeptorpositiver prä- und postmenopausaler Frauen, zur Chemotherapie und zur Bisphosphonattherapie.

Weiterer potenzieller Ergänzungsbedarf ergibt sich im Themenbereich Sonderformen des Brustkrebses hinsichtlich des Vorgehens bei Diagnostik und Therapie des DCIS. Weitere Empfehlungen beziehen sich auf die Therapie des Brustkrebses in der Schwangerschaft und die Therapie des genetisch bedingten, BRCA-positiven Mammakarzinoms.

Hinsichtlich des Themenbereichs der Nachsorge beinhalten die Leitlinien vom DMP Brustkrebs abweichende Aussagen zu den Zeitabständen der Nachsorgeuntersuchungen sowie ergänzende Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Postmastektomiesyndroms.

Ebenso kann eine ausführlichere Darstellung der Diagnostik und Therapie fortgeschrittener Erkrankungen, beispielsweise der Diagnostik und gegebenenfalls der Systemtherapie bei Auftreten eines Lokalrezidivs sowie zur spezifischen Therapie von Metastasen, erwogen werden.

Für den Themenbereich Patientinneninformation / psychosoziale Betreuung besteht potenzieller Spezifizierungsbedarf im Bereich Patientinnenkommunikation und psychosozialer Betreuung. Als neuer Aspekt kann zudem der Einsatz einer „Breast Care Nurse“ diskutiert werden.

Die Leitlinien enthalten darüber hinaus weitere spezifischere Empfehlungen zu allen Themenbereichen des DMP.

### **Schlüsselworte**

Disease-Management-Programm (DMP), Brustkrebs, methodische Leitlinienbewertung, evidenzbasierte Leitlinien