



**ZENTRALINSTITUT  
für die kassenärztliche Versorgung  
in der Bundesrepublik Deutschland**

Stiftung der Kassenärztlichen Vereinigungen der Bundesländer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung  
Herbert-Lewin-Platz 3, 10623 Berlin - Tel.: (030) 4005-2428 - Fax: (030) 4005-2490 - Email: ZI@Kbv.de

**Endbericht**



## **Endbericht**

Projekt: Konzepte zur Evaluation der Brustkrebsmortalität  
im Deutschen Mammographie-Screening-Programm

**Dr. P.H. Abdel Moniem Mukhtar, MPH, BDS**  
**Lena Burbach, Dipl.-Ges.-Ök**  
**Dr. rer. pol. Dominik Graf von Stillfried**

**Stand: 26.05.2010**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Projektbeschreibung und Entwicklungsansatz.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Hintergrund.....</b>	<b>6</b>
2.1    Verbreitung des Mammakarzinoms .....	6
2.2    Grundlagen der Evaluation des zum Mammographie-Screenings .....	7
2.3    Internationaler Sachstand.....	10
2.4    Mammographie-Screening in Deutschland.....	10
2.4.1    Historie des Mammographie-Screenings in Deutschland.....	10
2.4.1.1    Modellprojekte .....	10
2.4.1.2    Einführung des qualitätsgesicherten flächendeckenden Screenings.....	11
2.4.1.3    Problem „Graues Screening“ .....	13
2.4.2    Implementierung des Mammographie-Screenings in Deutschland .....	13
2.4.3    Bisherige Evaluationen des deutschen Mammographie-Screenings.....	16
2.4.3.1    Prozess-Parameter.....	17
2.4.3.2    Surrogat-Parameter .....	18
2.5    Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und Datenfluss .....	20
<b>3 Evaluationskonzepte.....</b>	<b>24</b>
3.1    Zielsetzung und Fragestellungen.....	24
3.2    Mögliche Evaluationskonzepte für Deutschland .....	25
3.3    Fall-Kontroll-Studie.....	27
3.3.1    Studien-Design .....	27
3.3.2    Fallzahlkalkulation.....	31
3.3.3    Analyseplan .....	33
3.4    Prospektive Kohorten-Studie .....	35
3.4.1    Studien-Design .....	35
3.4.2    Fallzahlkalkulation.....	38
3.4.3    Analyseplan .....	39
3.5    Kontrolle der systematischen Verzerrungen (Bias).....	41
3.5.1    Lead-Time-Bias.....	41
3.5.2    Self-Selection-Bias .....	41
3.5.3    Overdiagnosis-Bias .....	42
3.5.4    Time-of-Diagnosis-Bias .....	42
3.5.5    Setup-Bias .....	43
<b>4 Fachgespräch.....</b>	<b>43</b>
<b>Literatur.....</b>	<b>49</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität für Brustkrebs in Deutschland .....	6
Abbildung 2: Bevölkerungszahlen und brustkrebsbedingte Sterbefälle 2007 .....	7
Abbildung 3: Übersicht über die Einführung des Mammographie-Screenings.....	12
Abbildung 4: Ablauf Screening-Kette .....	15
Abbildung 5: Übersicht über die Datenflüsse des Mammographie-Screenings .....	23
Abbildung 6: Fallzahlkalkulationen für die Fall-Kontroll-Studie.....	32
Abbildung 7: Weitere Fallzahlkalkulationen für die Fall-Kontroll-Studie .....	33
Abbildung 8: Fallzahlkalkulationen für die Kohorten-Studie .....	39
Abbildung 9: Liste der Teilnehmer am Fachgespräch.....	44

## 1. Projektbeschreibung und Entwicklungsansatz

Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland (ZI) wurde vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit und dem Bundesamt für Strahlenschutz beauftragt, Konzepte zur Evaluation des Deutschen Mammographie-Screenings und dessen Auswirkung auf die Brustkrebsmortalität zu entwickeln. Dazu hat das ZI (i) ein Systematisches Review (SR) der internationalen Evaluationskonzepte in Zusammenarbeit mit dem „Fachgebiet Management im Gesundheitswesen der Technischen Universität Berlin“ konzipiert und durchgeführt, (ii) mehrere Evaluationskonzepte erarbeitet und diese (iii) im Rahmen eines Fachgespräches mit Experten diskutiert. Ziel des SR ist es, eine systematische und kritische Abbildung vergleichbarer Evaluationskonzepte zu liefern. Das ZI baute auf die Ergebnisse des SR, um evidenz-basierte Studien-Designs zu entwickeln, wobei mehrere Evaluationskonzepte, mehrere methodische Optionen und Strategien gegen mehrere Bias-Arten vorgeschlagen und die Besonderheiten des Deutschen Programms berücksichtigt werden.

Die Methodik des SR zu den internationalen Evaluationen der Brustkrebsmortalität beim Mammographie-Screening wurde vom ZI entwickelt. Dies schließt die Präzisierung der Fragestellung, die Entwicklung der Suchstrategie, die Vorbestimmung der Ein- und Ausschlusskriterien, die Selektion der Studien und die Konzipierung der Evidenzextraktion und Evidenzsynthese mit ein. Das auf Health Technology Assessment spezialisierte Fachgebiet Management im Gesundheitswesen der Technischen Universität Berlin, unter der Leitung von Prof. Dr. med. Reinhard Busse, führte die Evidenzextraktion und Evidenzsynthese im Auftrag des ZI durch. Die Methodik und die Ergebnisse des SR sind in einem gesonderten Bericht: „Internationale Evaluationen von Mammographie-Screening-Programmen: Strategien zur Kontrolle von Bias“ dokumentiert (vgl. Anlage 1).

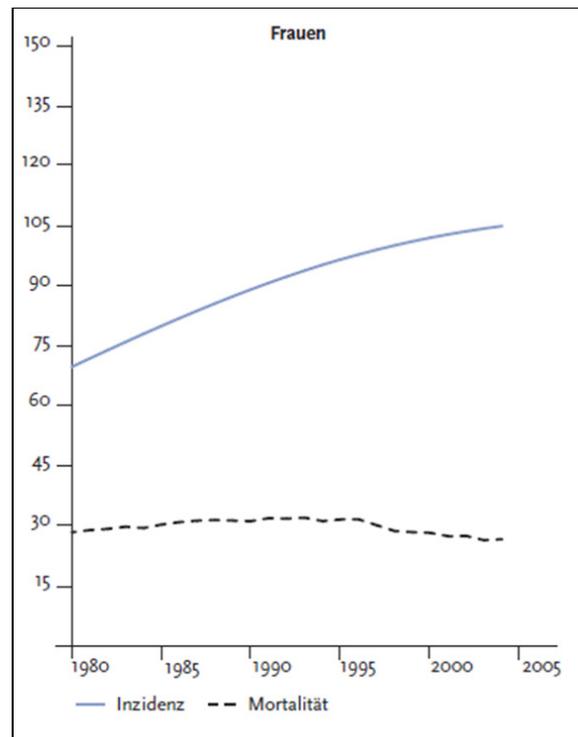
Die Entwicklung möglicher Evaluationskonzepte berücksichtigt nicht nur die Ergebnisse der systematischen Literatursuche nach vergleichbaren Evaluationen aus dem Ausland sondern auch ihre Übertragbarkeit auf das deutsche Programm. Hierfür werden die (i) aktuellen Änderungen der deutschen Krebsfrüherkennungs-Richtlinie, (ii) die regionalen Unterschiede bei der Krebsregistrierung, insbesondere zur Vollzähligkeit und (iii) die regionalen Unterschiede bei der Teilnehmerate zum deutschen Mammographie-Screening-Programm berücksichtigt.

## 2. Hintergrund

### 2.1 Verbreitung des Mammakarzinoms

Von allen Krebsarten hat Brustkrebs sowohl die höchste Inzidenz als auch die höchste Mortalität bei Frauen. Dies ist nicht nur in Deutschland, sondern auch international zu beobachten. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts erkranken deutschlandweit derzeit (2004) jährlich über 57.000 Frauen an Brustkrebs. Brustkrebs ist die häufigste Krebsneuerkrankung bei Frauen und für mehr als ein Viertel aller Krebserkrankungen in dieser Patientengruppe verantwortlich. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren [RKI, 2008].

Wie in Abbildung 1 dargestellt, steigen die Neuerkrankungen seit 1980 altersstandardisiert stetig an. Dagegen sinkt die Mortalität seit den 1990er Jahren leicht<sup>1</sup>. Im Jahr 2004 sind insgesamt 17.592 Frauen an Brustkrebs verstorben [RKI, 2008]. Die Erkrankung ist damit die häufigste Krebstodesursache bei Frauen in Deutschland.



**Abbildung 1: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität für Brustkrebs in Deutschland**  
Fälle pro 100.000, altersstandardisiert  
Quelle: RKI, 2008

Innerhalb der Altersklassen, die zur Zielbevölkerung des Mammographie-Screenings gehören (Alter zwischen 50 und 69 Jahren) verstarben im Jahr 2007 insgesamt 6.101 Frauen an Brustkrebs [Statistisches Bundesamt, 2009]. Eine Darstellung der Bevölkerungszahlen und der brustkrebsbedingten Sterbefälle ist in Abbildung 2 enthalten.

<sup>1</sup> Aufgrund der Altersstandardisierung ist dieser Effekt nicht auf die steigende Lebenserwartung bzw. die alternden Bevölkerung zurück zu führen.

Altersklassen	Bevölkerungszahl (Frauen)	Brustkrebstodesfälle (Frauen)	Mortalitätsrate
50-54 Jahre	2.882.426	994	0,00034
55-59 Jahre	2.654.857	1.353	0,00051
60-64 Jahre	2.162.027	1.517	0,00070
65-69 Jahre	2.771.752	2.237	0,00081
<b>50-69 Jahre</b>	<b>10.471.062</b>	<b>6.101</b>	<b>0,00058</b>
<b>Deutschland gesamt (Frauen)</b>	<b>41.943.545</b>	<b>16.780</b>	<b>0,00040</b>

**Abbildung 2: Bevölkerungszahlen und brustkrebsbedingte Sterbefälle 2007 (Deutschland, Frauen, nach Altersklassen)**

Quelle: Eigene Berechnungen nach Angaben des Statistischen Bundesamtes<sup>2</sup>

International ergibt sich ein vergleichbares Bild: Weltweit stellt Brustkrebs bei Frauen die häufigste Krebsart, bezogen auf Inzidenz und Prävalenz, mit der höchsten Mortalität bei Frauen dar. Dabei sind Inzidenz und Mortalität in den westlichen Industrienationen höher als in weniger entwickelten Ländern. In Europa ist die Verteilung der Inzidenz und Mortalität ebenfalls sehr unterschiedlich: In den nord- und westeuropäischen Ländern tritt Brustkrebs häufiger auf als in den süd-, mittel- und osteuropäischen Ländern. Unterschiede zwischen den europäischen Ländern können zum Teil aus einer unterschiedlichen diagnostischen Intensität resultieren. So können hohe Inzidenzwerte auch auf Grund von Brustkrebs-Screening-Programmen entstehen.

## 2.2 Grundlagen der Evaluation des zum Mammographie-Screenings

Mammographie-Screening ist ein Reihenuntersuchungsprogramm zur Früherkennung von Brustkrebs mit Hilfe von Röntgenuntersuchungen. Mammographie-Screening-Programme haben das Ziel, die Brustkrebsmortalität bei Frauen zu senken, indem durch die frühzeitige Diagnose bessere Behandlungsmöglichkeiten erreicht werden. In einem früheren Stadium sind schonendere Therapien und zusätzlich günstigere Heilungschancen möglich. In klinischen Studien wurde die Effizienz des Mammographie-Screenings bereits mehrfach gezeigt. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2006 geht von einer Reduzierung der Brustkrebsmortalität durch Screening-Maßnahmen bei Studien niedriger methodischer

<sup>2</sup> Die Berechnungen basieren auf den Bevölkerungszahlen zum Stichtag 31.12.2007 der GENESIS-Datenbank (Sachgebiets-Code: 12411-0012) des Statistischen Bundesamtes (Abruf: 03.02.2010). Auswahlkriterien waren: (i) Stichtag 31.12.2007, (ii) Geschlecht weiblich, (iii) alle Bundesländer, (iv) Altersjahre 50-69. Die Sterbefälle sind der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes entnommen [Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 – 2007, Statistisches Bundesamt, 2009]. Dabei wurde die Anzahl aller durch Brustkrebs verursachten Todesfälle bei Frauen der jeweiligen Altersklassen aus dem Jahr 2007 verwendet.

Qualität von bis zu 25 % und bei qualitativ hochwertigen Studien von 7 % aus. Die gesamte relative Reduzierung über alle Studien hinweg liegt bei 20 % [Gøtzsche, 2006]. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) schätzt für Frauen zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr die durchschnittliche Reduktion der Brustkrebsmortalität durch ein Mammographie-Screening-Programm auf 25% [IARC, 2002]. Das entspricht einer absoluten Risikoreduktion (*absolute risk reduction*) von 0,05 % durch das Screening. Die Number needed to treat (NNT) variiert je nach Studie [Gigerenzer, 2008] und beläuft sich nach einer Studie von 2002 auf 1000 Frauen, die über einen Zeitraum von 10 Jahren gescreent werden müssen [Mühlhauser, 2002] und in dem erwähnten Cochrane-Review auf 2000 Frauen, die gescreent werden müssen, um einen Todesfall zu verhindern.

Durch das Mammographie-Screening entstehen jedoch auch unterschiedliche Risiken und Nachteile. Das sind zum einen typische Risiken, die mit Röntgenuntersuchungen einhergehen und welche durch die Strahlenbelastung bei Erstellung der Röntgenaufnahmen auftreten. Bei der Erstellung der Mammographien werden grundsätzlich ionisierende Strahlen verwendet. Das Mammographie-Screening unterliegt in Deutschland somit den Bestimmungen der Röntgenverordnung. Danach bedarf der Einsatz von Röntgenstrahlen bei Reihenuntersuchungen (zu denen das Screening gehört) der Zulassung durch die obersten Landesgesundheitsbehörden, welche die ansonsten notwendige individuelle rechtfertigende Indikationsstellung zum Einsatz von Röntgenstrahlen ersetzt. Beim Mammographie-Screening-Programm ist die Voraussetzung der Zulassung erfüllt, wenn es den Vorgaben der Anlage 9.2 des Bundesmantelvertrages und der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien folgt [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009]. Insbesondere im deutschen Mammographie-Screening-Programm wird jedoch auf eine geringe Strahlenbelastung geachtet, um die Schäden, die durch diese Früherkennungsmaßnahme entstehen können, möglichst gering zu halten.

Ein Nachteil des Mammographie-Screenings ist, dass – wie grundsätzlich bei allen Früherkennungsuntersuchungen – Überdiagnosen und Übertherapien resultieren können. Dies kann nicht nur finanziell aufwändig sein, sondern belastet die betroffenen Patientinnen auch körperlich und seelisch.

Bei falsch-negativen Diagnosen wännen sich Patienten in falscher Sicherheit. Dies kann dazu führen, dass klinische Anzeichen bei Manifestierung der Krankheit ignoriert oder unterschätzt werden.

Aus falsch-positiven Diagnosen kann eine massive psychische Belastung der Untersuchten resultieren. Die in diesem Fall überflüssigen Folgeuntersuchungen sind zudem oftmals auch

körperlich belastend. Bei Screening-Methoden wird regelmäßig größerer Wert auf die Sensitivität des Verfahrens gelegt, um möglichst viele Fälle zu entdecken. Dies zieht naturgemäß eine geringere Spezifität des Verfahrens mit sich. Somit besteht grundsätzlich eher die Möglichkeit der Überdiagnose und Überbehandlung. Jedoch sind die Folgen der falsch-negativen Diagnosen und die daraus folgenden unterlassenen Behandlungen für die Patientinnen stets dramatischer. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2009 geht von 30 % Überdiagnosen und Übertherapien aus [Gøtzsche, 2006]. Das entspricht einer absoluten Risikosteigerung (*absolute risk increase*) von 0,5 % für Übertherapien beim Vergleich von Screening zu Nicht-Screening [Gøtzsche, 2006]. Insgesamt kommt das Review zu dem Schluss, dass es nicht klar ist, ob Mammographie-Screenings eher Nutzen bringen oder eher Schäden bewirken.

Insgesamt unterliegt das Deutsche Mammographie-Screening-Programm besonderen Anforderungen bezüglich Organisation und Durchführung, so dass die Belastungen der Frauen möglichst gering gehalten werden [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009]. Umfangreiche Organisations- und Qualitätsanforderungen sind in den europäischen Leitlinien zu Mammographie-Screenings (European guidelines for quality assurance in mammography screening) niedergeschrieben. Ziel dieser Guidelines ist, den größtmöglichen Nutzen bei kleinstmöglichem Schaden zu erreichen. Das deutsche Mammographie-Screening folgt diesen Leitlinien.

Nicht zuletzt entstehen durch flächendeckende Screenings nicht unerhebliche Kosten, die in Deutschland durch den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung abgedeckt sind, und somit zu Lasten der Krankenkassen gehen. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass die finanziellen Mittel, die für das Mammographie-Screening aufgewendet werden, anderen gesundheitsbezogenen Leistungen nicht mehr zur Verfügung stehen. Wie bei allen Entscheidungen über die sinnvolle Mittelverwendung im Gesundheitswesen muss die Frage gestellt werden, an welcher Stelle die Mittel den größten Nutzen erzielen. Die Evaluation der Mortalitätsveränderung durch das Mammographie-Screening ist daher aus mehreren Gründen von besonderer Bedeutung. In der geänderten Fassung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien wurde daher ein Absatz aufgenommen, der den gesundheitlichen Nutzen (Senkung der Brustkrebsmortalität durch das Screening-Programm) als Grundlage zum Fortbestehen des Mammographie-Screening-Programms definiert [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009a].

## 2.3 Internationaler Sachstand

Auch international ist es das Ziel von Mammographie-Screening-Programmen, die Brustkrebsmorbidity, bzw. -mortalität zu senken. Die Senkung der Mortalität durch Mammographie-Screenings wurde bereits in zahlreichen randomisierten Studien nachgewiesen<sup>3</sup>. Darauf hin wurden in vielen Ländern – vor allem in Europa – populationsbezogene qualitätsgesicherte Mammographie-Screening-Programme eingeführt. Das erste Land war Schweden, welches im Jahr 1986 das organisierte Mammographie-Screening implementierte. 1998 hatten bereits 22 Länder nationale, regionale oder zumindest pilotpopulationsbezogene Mammographie-Screenings eingeführt oder geplant [Shapiro, 1998]. Die Deckungsrate der 19 Länder, in denen das flächendeckende Screening-Programm bereits eingeführt wurde, war bis zum Jahr 1995 unterschiedlich hoch: Mehr als 1/3 der Länder wiesen eine Deckungsrate von < 25 % auf. Fast 1/3 der Länder erzielten jedoch eine Deckung von 75 % bis 100 % [Shapiro, 1998]. Für weitere Evaluationen siehe Anlage 1.

## 2.4 Mammographie-Screening in Deutschland

### 2.4.1 Historie des Mammographie-Screenings in Deutschland

Das deutsche flächendeckende und qualitätsgesicherte Mammographie-Screening wurde im Vergleich zu anderen europäischen Ländern eher spät eingeführt. Der flächendeckenden Implementierung des Screenings gingen zunächst Modellprojekte voraus.

#### 2.4.1.1 Modellprojekte

1996 wurde von der gemeinsamen Selbstverwaltung festgelegt, dass im Rahmen von Modellprojekten die Bedingungen zur Implementierung eines Mammographie-Screenings in die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie beurteilt werden sollen [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2006]. Die Einführung unter Beachtung der EU-Guidelines<sup>4</sup> und der Besonderheiten des deutschen Gesundheitssystems sollte zunächst in Modellregionen erprobt werden. 2001 wurde das Screening in den ersten beiden Modellregionen (Bremen und Wiesbaden/Rheingau-Taunus-Kreis) begonnen. 2002 folgte dann mit dem Weser-Ems-

---

<sup>3</sup> Zu beachten ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass die Ergebnisse aus den randomisierten klinischen Studien bezüglich der Reduzierung der Brustkrebsmortalität nicht gleichermaßen auch auf die Reduzierung unter Populationsbedingungen übertragbar sind. Effizienz und Effektivität gehen bei solcherlei Interventionen regelmäßig auseinander.

<sup>4</sup> EU-Guidelines steht für die *European Guidelines for Quality Assurance in Mammography Screening*.

Gebiet die dritte Region. Damit wurden sowohl ländliche, städtische, als auch gemischt städtisch/ländliche Regionen betrachtet.

Bei diesen Modellprojekten wurde die gesamte Screening-Kette umgesetzt. Dies umfasst im Einzelnen die Erstellung der Aufnahmen, die Doppelbefundung mit Konsensuskonferenz, die Abklärungsdiagnostik und – falls erforderlich – minimal-invasive Intervention und operative Behandlung in Kliniken [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2006].

Bezüglich der Teilnahmequote lagen die Modellregionen mit 53 % in der ersten Screening-Runde unter dem geforderten Wert der EU-Guidelines von 70 %. Dieses Nichterreichen der Teilnahmequote deckt sich mit anderen europäischen Ländern (u.a. Luxemburg, Frankreich und Belgien). Auch in der zweiten Screening-Runde konnte mit 59 % die guideline-konforme Teilnahmequote nicht erreicht werden [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2006]. Die Wiederholungsquote der Mammographie-Aufnahmen und auch die Wiedereinbestellungsquote betragen jedoch weniger als 3 % bzw. 7 % (für Erst-Screening-Runden) und erreichten damit die Mindestanforderungen der EU-Guidelines. Die Brustkrebsentdeckungsraten<sup>5</sup> wurden ebenfalls in allen drei Regionen erfüllt [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2006].

#### **2.4.1.2 Einführung des qualitätsgesicherten flächendeckenden Screenings**

Bundestag und Bundesrat haben im Juni 2002 die Einführung eines Mammographie-Screening-Programms, welches sich an den EU-Guidelines orientiert, beschlossen. Die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und die Spitzenverbände der Krankenkassen gründeten 2003 die Kooperationsgemeinschaft Mammographie, welche für die Koordination, Qualitätssicherung und Evaluation des Mammographie-Screening-Programms verantwortlich ist. Zusätzlich übernehmen die fünf Referenzzentren der Kooperationsgemeinschaft die Fortbildung der am Programm teilnehmenden Ärzte und Ärztinnen sowie der radiologischen Fachkräfte. Die Referenzzentren betreuen und überwachen zudem die Arbeit der Screening-Einheiten. Die notwendigen vertraglichen Grundlagen der Leistungserbringung wurden zwischen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und den Spitzenverbänden der Krankenkassen vereinbart. Die Änderungen des Bundesmantelvertrages traten 2004 in Kraft. In den folgenden Jahren (2005-2007) wurde das flächendeckende Screening-Programm in

---

<sup>5</sup> Die Brustkrebsentdeckungsraten werden anhand der Hintergrundinzidenz errechnet. In den EU-Guidelines wird das Dreifache der Hintergrundinzidenz als Entdeckungsrate für Erst-Screening-Runden gefordert. Grundlage der Berechnung für die Modellprojekte waren Daten des saarländischen Krebsregisters.

Deutschland eingeführt. Insgesamt haben bundesweit alle 94 Screening-Einheiten ihre Arbeit aufgenommen [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009]. Eine Übersicht über die Einführung des Screenings in den unterschiedlichen Regionen enthält Abbildung 3.

<b>Region</b>	<b>Einführung des Screenings</b>
<b>Baden-Württemberg</b>	Dezember 2006
<b>Bayern</b>	November 2006
<b>Berlin</b>	Juli 2006
<b>Brandenburg</b>	Januar 2008
<b>Bremen</b>	April 2005
<b>Hamburg</b>	April 2008
<b>Hessen</b>	März 2006
<b>Mecklenburg-Vorpommern</b>	Mai 2006
<b>Niedersachsen</b>	Februar 2006
<b>Nordrhein</b>	Februar 2006
<b>Rheinland-Pfalz</b>	Mai 2007
<b>Saarland</b>	Dezember 06
<b>Sachsen</b>	Juli 2007
<b>Sachsen-Anhalt</b>	Oktober 2007
<b>Schleswig-Holstein</b>	Mai 2007
<b>Thüringen</b>	Mai 2007
<b>Westfalen-Lippe</b>	Februar 2006

**Abbildung 3: Übersicht über die Einführung des Mammographie-Screenings**

Quelle: Presseberichte der Kooperationsgemeinschaft Mammographie und der DAK

Das deutsche Mammographie-Screening-Programm unterliegt besonderen Qualitätsanforderungen. Qualitätssicherungs- und Qualitätsmanagementinstrumente sollen die Sicherstellung der Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität gewährleisten. Dies ist insbesondere relevant, weil das Screening eine Intervention darstellt, die auf potentiell gesunde Personen abzielt. Der mögliche Schaden soll im Vergleich zum Nutzen klein gehalten werden. Im Rahmen der Qualitätssicherung werden folgende Aspekte im deutschen Mammographie-Screening beachtet:

- Technische Qualitätssicherung (tägliche Überprüfung der Geräte)
- Fortbildung (spezielle Kurse und Trainingsprogramme der Fachkräfte und Ärzte)
- Mindestfallzahlen (bei Befundung, Untersuchungen und Operationen)
- Doppelbefundung (zur Steigerung der Sensitivität)

- Konsensuskonferenz (zur Steigerung der Spezifität)
- Multidisziplinarität (Qualität der gesamten Versorgungskette)
- Betreuung (Unterstützung der Screening-Einheiten durch Referenzzentren).

#### **2.4.1.3 Problem „Graues Screening“**

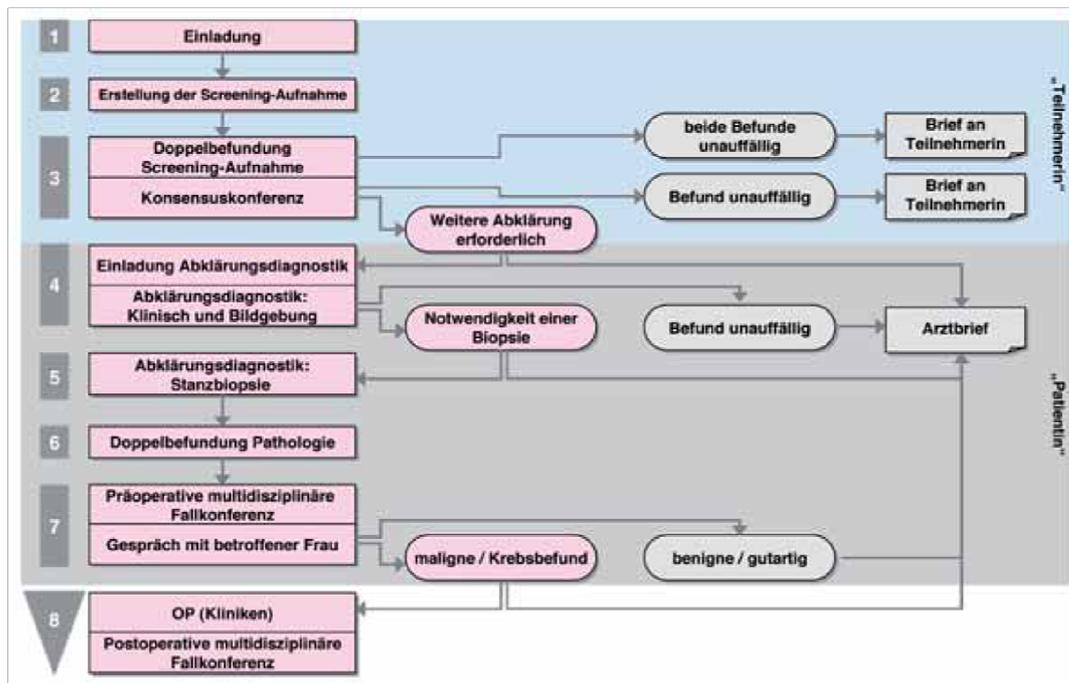
Vor dem organisierten Mammographie-Screening existierte in Deutschland schon die Möglichkeit der fakultativen Durchführung der Mammographie. Da dies von einigen Frauen in Anspruch genommen wurde, ist die Grundpopulation der Frauen in Deutschland nicht mehr vergleichbar mit anderen Ländern, in denen es vorher kein Screening gab. Dies ist relevant bei der Erarbeitung von Evaluationskonzepten und beispielsweise der Bildung von Kontrollgruppen. So müssen bei der Berechnung der Hintergrundinzidenz (ohne Screening zu erwartende Inzidenz) Daten ausgeschlossen werden, die sich auf einen Zeitraum beziehen, indem es bereits das sog. „graue Screening“ gab [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009]. Das graue Screening bezieht sich auf eine Früherkennungs-Mammographie ohne organisiertes Programm und wird im Bereich der kurativen Versorgung oder als individuelle Gesundheitsleistung durchgeführt.

#### **2.4.2 Implementierung des Mammographie-Screenings in Deutschland**

Das Mammographie-Screening richtet sich gemäß der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie an alle Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren. Derzeit gehören somit über 10 Mio. Frauen zur Zielbevölkerung [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2008]. Die Teilnahmequote beträgt inzwischen 54 % (1,45 Mio. Teilnehmerinnen bei 2,68 Mio. eingeladenen Frauen) [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2008]. Das deutsche Mammographie-Screening-Programm ist damit das größte in Europa.

Die Frauen der Zielgruppe haben alle zwei Jahre Anspruch auf Leistungen im Rahmen des Brustkrebsfrüherkennungsprogramms. Der Anspruch richtet sich nach verschiedenen Kriterien: Die Frau muss der entsprechenden Altersgruppe angehören, innerhalb der letzten 12 Monate keine Mammographie erhalten haben, sich nicht aufgrund einer bereits bestehenden Brustkrebserkrankung in Behandlung oder Nachsorge befinden und keine Symptome der Krankheit aufweisen (in diesen Fällen haben die Frauen Anspruch auf die Durchführung von Mammographien und Behandlung im Rahmen der kurativen Versorgung). Die Zentrale Stelle (ZS) lädt die anspruchsberechtigten Frauen persönlich ein. Dies geschieht für die zweite Screening-Runde in einem Zeitraum von 22 bis 26 Monaten nach der letzten Mammographie. Es ist zusätzlich möglich, dass die Frauen vor ihrer

systematischen Einladung selbst einen Termin bei der Zentralen Stelle vereinbaren (Selbsteinladung). Eine lebenslang gültige verschlüsselte Screening-Identifikationsnummer (Screening-ID) wird auf Basis der Daten aus den jeweiligen Landesmeldeämtern für jede Frau vergeben. Bei Nichtinanspruchnahme wird den Frauen eine Erinnerungseinladung zugesendet. Innerhalb einer Untersuchung werden 4 Röntgenaufnahmen erstellt (von jeder Brust zwei Aufnahmen, jeweils in zwei verschiedenen Ebenen). Ein wesentliches Merkmal des deutschen Mammographie-Screenings ist die strenge Qualitätssicherung, die sich sowohl auf die technische als auch fachliche Seite bezieht. Dies äußert sich beispielsweise in der Doppelbefundung der Aufnahmen. Die Mammographien werden von zwei räumlich voneinander getrennten Ärzten, ohne Angabe des Befundergebnisses des jeweils anderen Arztes, durchgeführt. Bei auffälligen Befunden wird im Rahmen einer Konsensuskonferenz mit einem zusätzlichen dritten Arzt abschließend beurteilt. Bei Indikation für eine weitere Abklärung wird die Frau zur Abklärungsdiagnostik einbestellt. Dabei stehen folgende Verfahren zur Verfügung: Klinische Untersuchung, Ultraschall, mammographische Zusatzaufnahmen, bei besonderer Indikation auch eine Kernspintomographie. Bei fehlender Entkräftung der Diagnose durch diese nicht-invasiven Verfahren, wird eine minimal-invasive Biopsie durchgeführt. Die Biopsien werden innerhalb einer multidisziplinären Fallkonferenz, in die auch besonders geschulte Pathologen eingebunden sind, beurteilt. [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009]. Eine Darstellung der Screening-Kette findet sich in Abbildung 4.



**Abbildung 4: Ablauf Screening-Kette**

Quelle: Kooperationsgemeinschaft Mammographie (2009)

Im deutschen Mammographie-Screening-Programm kommen derzeit zwei unterschiedliche Softwaresysteme zur Anwendung, die zur Datenübertragung zwischen den Screening-Einheiten und der Zentralen Stelle verwendet werden. Die Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein und Westfalen-Lippe und die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns haben unterschiedliche und nicht kompatible Dokumentationssysteme entwickelt (MaSc und MammaSoft). Da beide Systeme innerhalb des Mammographie-Screenings in Deutschland verwendet werden und keine entsprechenden Schnittstellen vorliegen, kann keine automatisierte Meldung zwischen Screening-Einheiten, Zentraler Stelle und den epidemiologischen Krebsregistern erfolgen. Dazu müssten alle beteiligten Stellen das gleiche System verwenden, oder entsprechende Schnittstellen entwickelt werden. Die durch die beiden Systeme erhobenen Daten sind zudem teilweise nicht vergleichbar. Die Kooperationsgemeinschaft hat inzwischen Lastenhefte vorgelegt (bzgl. der Kennzahlen zum Einladungswesen im Juni 2007 und bzgl. des Berichtswesens der medizinischen Angaben im Januar 2008), welche die Dokumentationsvorgaben konkretisieren. Die Überprüfung im Rahmen einer Zertifizierung begann im April 2009. Dabei wurde den Herstellern der Software eine einheitliche Schnittstelle vorgegeben, so dass der Datenfluss zukünftig übergreifend stattfinden kann.

### 2.4.3 Bisherige Evaluationen des deutschen Mammographie-Screenings

Ziel des Mammographie-Screening-Programms ist die langfristige Reduzierung der Brustkrebs-Mortalität. Nach den EU-Guidelines kann eine Mortalitätsevaluation nur auf Basis von Langzeitstudien und mittels eines Datenabgleichs zwischen Krebsregistern und Mammographie-Screening-Programm unter Beachtung einer flächendeckenden Mortalitätsstatistik durchgeführt werden. Auswirkungen auf die Mortalität können frühestens nach fünf bis sieben Jahren festgestellt werden<sup>6</sup> [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2008]. Bei der Konzeption der Evaluation müssen die Dauer der Implementierung und der ersten Screening-Runde und zusätzlich die durchschnittlichen Langzeitüberlebensraten der Brustkrebserkrankung berücksichtigt werden.

Bisher können auf Grund der kurzen Laufzeit jedoch nur Surrogat-Zielgrößen verwendet werden, um auch zeitnah Effekte des Mammographie-Screenings zu beurteilen. Die verwendeten Indikatoren (Leistungsparameter) sind den EU-Guidelines entnommen. Zu den wichtigsten Surrogat-Parametern gehören die Brustkrebsentdeckungsrate und der Anteil der Tumoren, die in einem frühen Stadium entdeckt werden. Die Brustkrebsentdeckungsrate errechnet sich aus dem Verhältnis der Frauen mit entdecktem Karzinom zu der Gesamtzahl der untersuchten Frauen [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009].

Erste Evaluationsansätze wurden im Evaluationsbericht 2005-2007 der Kooperationsgemeinschaft Mammographie veröffentlicht [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009]. Dieser verwendet die oben erwähnten Surrogat-Parameter und sog. Performance-Parameter zur Beurteilung des Nutzens des Mammographie-Screenings. Aus den ersten drei Jahren (2005-2007) liegen folgende Daten vor:

- Daten zu den Screening-Untersuchungen
- Daten zur Abklärungsdiagnostik
- Daten der Zentralen Stellen zum Einladungswesen
- Epidemiologische Daten aus den Krebsregistern.

Es fehlen Daten zu Altersgruppen und zum Auftreten von Intervallkarzinomen<sup>7</sup>. Eine von den EU-Guidelines dringend empfohlene Evaluation nach 5-Jahres-Altersgruppen und die darauf aufbauende Vorgabe zur Unterscheidung von Altergruppen in der Datenerhebung wurde bisher nicht in die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie aufgenommen. Somit sind

---

<sup>6</sup> Unter Verwendung von Routinedaten sind Aussagen zur Sterblichkeitsänderung sogar erst nach zehn Jahren zu treffen [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2008].

<sup>7</sup> Intervallkarzinome sind definiert als Brustkrebsfälle, die nach einer negativen Screening-Untersuchung und vor dem nächsten regulären Screening-Termin auftreten.

altersgruppenspezifische Auswertungen derzeit nicht möglich. Für die Evaluation der Intervallkarzinome ist ein Abgleich der Daten aus den Screening-Einheiten mit denen der epidemiologischen Krebsregister notwendig. Eine diesbezügliche Datenerhebung ist jedoch nur durch eine Vereinheitlichung und Vervollständigung der Erhebungen in den Landeskrebsregistern und durch den verbesserten Datenfluss zwischen den Screening-Einheiten und Zentralen Stellen möglich. Erhebungen der Intervallkarzinome sind vor allem wegen der Einschätzung der falsch-negativen Screening-Ergebnisse von besonderer Bedeutung. Häufig auftretende Intervallkarzinome verringern die Effektivität des Screenings in Bezug auf die Mortalitätsreduktion [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009b]. Durch die Änderung der Krebsfrüherkennungsrichtlinien ist jedoch die gesetzliche Grundlage zur Umsetzung der benötigten Datenflüsse geschaffen worden. Nach der technischen Umsetzung und der erforderlichen Änderung der Landeskrebsregistergesetze können die geplanten Auswertungen durchgeführt werden.

#### **2.4.3.1 Prozess-Parameter**

Die Prozess-Parameter beziehen sich auf die einzelnen Glieder der Screening-Kette [s. Abbildung 4] und umfassen im Einzelnen das Einladungswesen, die Wiedereinbestellungsrate und Parameter der weiteren Abklärungsdiagnostik und Behandlung [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009]. Eine flächendeckende Verfügbarkeit und eine hohe Teilnehmerate sind Voraussetzung für die Erreichung des gesellschaftsbezogenen Ziels der langfristigen Reduktion der Brustkrebsmortalität in der Zielbevölkerung. Grundlage für die Einladung der Frauen sind die Daten der Einwohnermeldeämter. Bemängelt wurde dabei die Verfügbarkeit, da die Meldedaten aus Datenschutzgründen nur einen befristeten Zeitraum zur Verfügung stehen und nach Ablauf dieses Zeitraumes durch die Screening-ID pseudonymisiert werden müssen. Die Meldedaten sind zudem nicht immer auf dem aktuellen Stand und teilweise fehlerbehaftet [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009]. Dadurch können einzelne Frauen mehrfach eingeladen werden, die Zuordnung zu Erst- und Folgeuntersuchungen kann fehlerhaft sein und somit folglich auch die Teilnehmeraten. Auch die Unterscheidung zwischen von der Zentralen Stelle eingeladenen Frauen und den Teilnehmerinnen durch Selbsteinladung wird derzeit (für den Erhebungszeitraum 2005-2007) nicht in jedem Fall durchgeführt [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009]<sup>8</sup>. Dies verfälscht ebenfalls

---

<sup>8</sup> Die Statuszuordnung zu systematisch eingeladenen Frauen und Selbsteinladerinnen ist bereits konkret ermittelt, die Daten dazu sind jedoch noch nicht übertragen. Eine diesbezügliche Auswertung ist somit inzwischen auch retrospektiv möglich [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Begleitschreiben zum Evaluationsbericht, 2009].

einige der Teilnehmer-Kennzahlen. Derzeit sind nur Berechnungen der bevölkerungsbezogenen Einladungsraten (eingeladene Frauen im Verhältnis zur Zielbevölkerung) möglich. Eine Differenzierung zwischen der Zielbevölkerung und dem Kreis der anspruchsberechtigten Frauen liegt nicht flächendeckend vor. Anspruchsbezogene Einladungsraten oder einladungsbezogene Teilnahmeraten bereinigt um die nicht anspruchsberechtigten Frauen können derzeit (für den Erhebungszeitraum 2005-2007) somit noch nicht berechnet werden. Insgesamt stehen in Deutschland also die von den EU-Guidelines geforderten Datenbestände und die darauf aufbauenden Auswertungen noch nicht vollständig zur Verfügung.

Die Einladungsrate gibt Hinweis auf die flächendeckende Umsetzung des Versorgungsauftrages. Innerhalb der ersten Screening-Runde wurden die Einladungen – wegen fehlender genauerer Daten über die einzuladenden Frauen– auf die gesamte Zielbevölkerung bezogen (bevölkerungsbezogene Einladung). Erst in der zweiten Screening-Runde wurden die Anspruchskriterien (Kriterien, die die Anspruchsberechtigung ausschließen) beachtet. Im 4. Quartal 2007 wurde eine Einladungsrate (eingeladene Frauen im Verhältnis zu den anspruchsberechtigten Frauen) von über 72,4 % erreicht (davon 6,3 % Selbsteinladerinnen). Ziel nach den EU-Guidelines ist, dass alle anspruchsberechtigten Frauen (alle Frauen der Zielbevölkerung abzüglich der nichtanspruchsberechtigten Frauen) eingeladen werden. Dieses Ziel ist somit noch nicht erreicht [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009].

Die Teilnahmerate beeinflusst die Wirksamkeit des Screenings in hohem Maße. Nach den EU-Guidelines ist eine Teilnahmerate von über 70 % angestrebt. Bei der Berechnung soll zwischen Frauen mit systematischer Einladung und Frauen mit Selbsteinladung unterschieden werden. Die Teilnahmeraten der Frauen mit systematischer Einladung betrug 51,6 % (2005-2006) und 48,7 % (2007). Die Teilnahmerate der beiden Gruppen zusammen betrug 57,3 % (2005-2006) und 53,6 % (2007). Somit ist bisher das Ziel der EU-Guidelines nicht erfüllt.

#### **2.4.3.2 Surrogat-Parameter**

Als Surrogat-Parameter wurden im Evaluationsbericht – wie in den EU-Guidelines empfohlen – die Brustkrebsentdeckungsrate, der Anteil kleiner Tumoren und der Lymphknotenbefall verwendet.

Die Brustkrebsentdeckungsrate eignet sich zur kurzfristigen Abschätzung des Effektes und der Qualität des Screening-Programms. Die EU-Guidelines empfehlen als minimale Brustkrebsentdeckungsrate das Dreifache der Hintergrundinzidenz und für Folge-Screening-Untersuchungen das 1,5-fache. Bis Ende 2007 erreichten 35 von 77 Screening-Einheiten den empfohlenen Wert der dreifachen Hintergrundinzidenz als Brustkrebsentdeckungsrate. Zu beachten ist jedoch, dass sich einige Frauen vor allem wegen der Modellprojekte bereits in einer fortgeschrittenen Screening-Runde befanden. Dadurch wird die Brustkrebsentdeckungsrate hier etwas unterschätzt. Im Durchschnitt liegt die Gesamtbrustkrebsentdeckungsrate bei 7,78 Fällen je 1.000 untersuchten Frauen.

Vollständige und detaillierte Angaben zum Tumorstadium der entdeckten Karzinome fehlen aufgrund der unvollständigen Abbildung der softwaregestützten Dokumentation. Im Evaluationsbericht wird bei der Auswertung der Stadienverteilung – abhängig von der nutzbaren Datenquelle – zwischen detailliert und einfach unterschieden.

Bei der einfachen Auswertung wird zwischen In-situ-, T- und N-Stadien der durch das Screening entdeckten Karzinome aus den Jahren 2005 bis 2007 unterschieden und mit den Daten der epidemiologischen Krebsregister aus den Jahren 2000-2005 (also vor dem flächendeckenden Screening) verglichen. Der Anteil der entdeckten In-situ-Karzinome im Screening beträgt 19,8 % und der Anteil vor Einführung des Screenings 7,1 %. Damit erfüllt der Anteil der entdeckten In-situ-Karzinome die Minimalanforderungen der EU-Guidelines von mindestens 10 %. Zudem wird durch das Screening ein größerer Anteil an Karzinomen entdeckt, die sich in einem frühen Stadium befinden, als in der Zielbevölkerung ohne Screening [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009]. In der Gruppe der Karzinome im T-Stadium wird eine Größenunterteilung vorgenommen: Der Anteil der entdeckten Karzinome  $\leq 10\text{mm}$  liegt mit 30,8 % über dem von den EU-Guidelines empfohlenen Prozentsatz von 25 %. Der Anteil der entdeckten Karzinome  $< 15\text{ mm}$  liegt mit 54,7 % über dem empfohlenen Wert von 50 % [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009]. Bei den Karzinomen im N-Stadium wurden im Betrachtungszeitraum 2005-2007 bei 76,7 % der entdeckten Karzinome kein Lymphknotenbefall nachgewiesen. Dieser Wert liegt über den empfohlenen 70 % und deutlich über dem in der Zielbevölkerung beobachteten Wert von 56,8 % [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009].

In einigen Screening-Einheiten werden die Angaben über die Stadienverteilung der entdeckten Karzinome genauer dokumentiert. Dadurch ist eine detaillierte Auswertung auf Basis der UICC-Klassifikation mit einer allerdings verminderten Grundgesamtheit möglich. Der Anteil der Karzinome im UICC-Stadium II+ liegt in der Screening-Gruppe bei 27,7 % und

der der Karzinome der UICC-Stadien 0-I bei 72,3 %. In der Zielbevölkerung liegen diese Werte im Vergleichszeitraum bei 55,1 % (Stadium II+) und bei 44,9 % (Stadien 0-I). Somit liegt ein deutlich günstigeres Verhältnis in der Screening-Population vor als in der Zielbevölkerung.

Somit ist abschließend zu sagen, dass nach dem Evaluationsbericht der Kooperationsgemeinschaft Mammographie insgesamt ein positiver Effekt des Mammographie-Screenings zu beobachten ist. Die erhobenen Prozess- und Surrogat-Parameter erfüllen zum Teil schon die empfohlenen Werte der EU-Guidelines, obwohl das flächendeckende Mammographie-Screening in Deutschland noch vergleichsweise am Anfang steht. Die beschriebenen Effekte werden sich voraussichtlich mit den folgenden Screening-Runden weiter verstärken.

## **2.5 Krebsfrüherkennungs-Richtlinie und Datenfluss**

Das Mammographie-Screening wurde im Rahmen der Überarbeitung und Ergänzung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie eingeführt [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009]. Die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie ist neben der Anlage 9.2 der Bundesmantelverträge maßgebliche gesetzliche Grundlage für das Mammographie-Screening.

Um valide und umfassende Datenquellen zur Evaluation des Screening-Programms zu erhalten, wurde im Oktober 2009 vom Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie entschieden. Die im Oktober 2009 beschlossenen Neuerungen sind die Grundlage für den erforderlichen Datenfluss zur Bewertung der Intervallkarzinome und zur Mortalitätsevaluation [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009a]. Für sämtliche Datenübertragungen wird in allen beteiligten Institutionen zukünftig eine einheitliche, von der jeweiligen Screening-Einheit zufallsgenerierte eindeutige Kommunikationsnummer verwendet. Im Januar 2010 wurde die neue Krebsfrüherkennungsrichtlinie verabschiedet. Der innerhalb der alten Krebsfrüherkennungsrichtlinie vorgesehene Abgleich zwischen Krebsregistern und Zentralen Stellen, bzw. Screening-Einheiten zur Identifizierung der falsch-negativen Diagnosen fand bis zur Änderung der Krebsfrüherkennungsrichtlinien nicht statt.

Im Rahmen der Evaluation des Mammographie-Screenings werden nach § 23 der Krebsfrüherkennungsrichtlinien folgende Punkte ausgewertet:

1. Einladungsquote



2. Teilnahmequote
3. Sterblichkeit an Brustkrebs (Mortalität) in der Zielbevölkerung
4. Brustkrebsentdeckungsrate im Früherkennungsprogramm
5. Stadienverteilung der entdeckten Mammakarzinome im Früherkennungsprogramm
6. Brustkrebsneuentdeckungsrate (Inzidenz) in der Zielbevölkerung
7. Stadienverteilung der Mammakarzinome in der Zielbevölkerung
8. PPV der Untersuchungsschritte
9. Intervallkarzinome und davon der Anteil der falsch-negativen Diagnosen im Früherkennungsprogramm
10. Anteil der zur Abklärungsdiagnostik eingeladenen Frauen
11. Anteil der Karzinome, die vor der Operation durch Stanzbiopsie oder Vakuumbiopsie gesichert wurden.

Die Angaben werden (ausgenommen Nr. 9) in anonymisierter und aggregierter Form verarbeitet.

Die erforderlichen Angaben zur Bestimmung der

- Nr. 1 und 2 werden von der Zentralen Stelle in anonymisierter Form an das Referenzzentrum weitergeleitet
- Nr. 4, 5, 8, 10 und 11 werden von dem programmverantwortlichen Arzt/der programmverantwortlichen Ärztin<sup>9</sup> alle drei Monate an das Referenzzentrum übermittelt (anonymisiert und aggregiert)
- Nr. 3, 6 und 7 erhalten die Referenzzentren von den Epidemiologischen Krebsregistern in regelmäßigen Abständen anonymisiert und aggregiert.

Die Angaben nach Nr. 9 werden durch einen jährlichen Abgleich der Daten der epidemiologischen Krebsregister mit den Daten der Zentralen Stelle erhoben. Dieser Abgleich erfolgt anhand der Kontrollnummer<sup>10</sup> und anhand der Kommunikationsnummer. Dazu werden von der Zentralen Stelle Kontrollnummern mit dem von den Krebsregistern verwendeten Programm gebildet und mit der entsprechenden Kommunikationsnummer an das jeweilige Krebsregister übermittelt. Parallel dazu übermitteln die Screening-Einheiten die Screening-ID mit der jeweiligen Kommunikationsnummer an das Krebsregister. Dabei

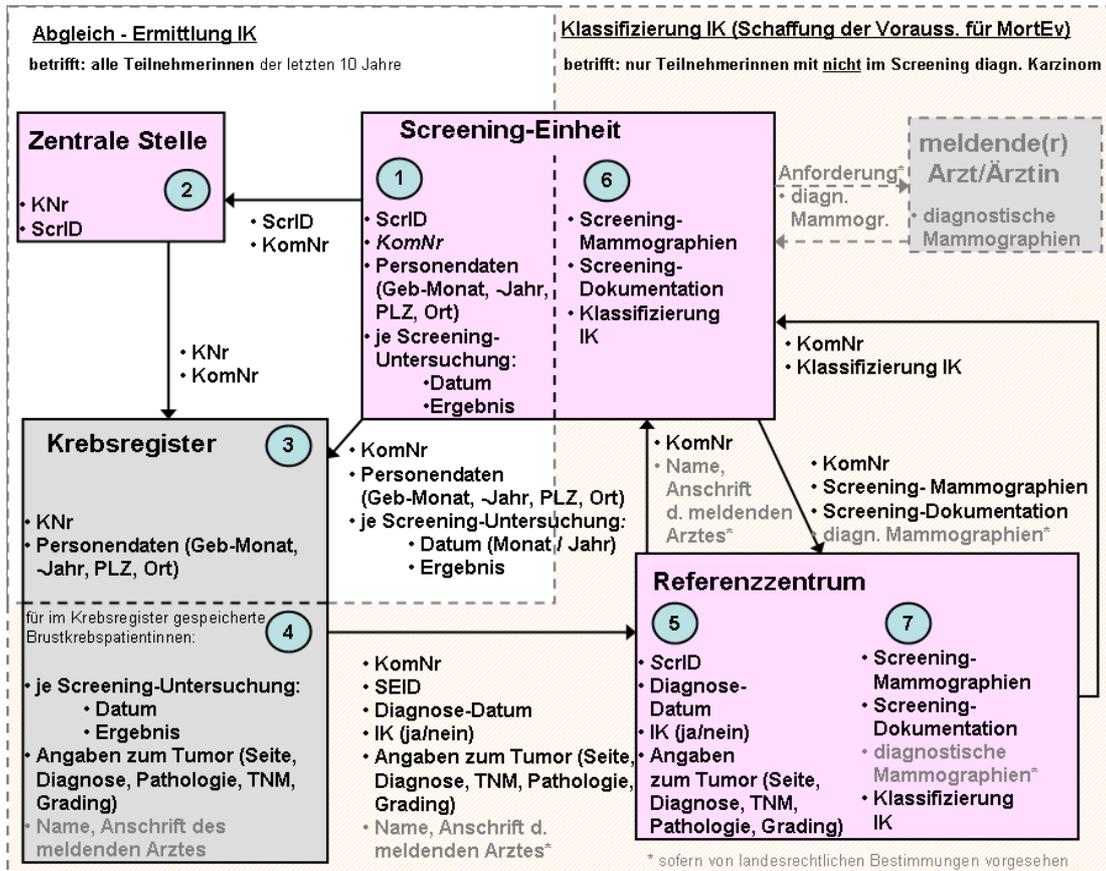
---

<sup>9</sup> Leiter / Leiterin einer Screening-Einheit

<sup>10</sup> Zu beachten ist, dass im Richtlinientext von Kontrollnummer gesprochen wird. Allerdings handelt es sich genauer um 22 verschiedene Kontrollnummern, die aus den jeweiligen Identifikationsmerkmalen generiert werden. Zusätzlich werden zur besseren Unterscheidbarkeit der einzelnen Frauen auch noch der Wohnort und die Postleitzahl als Unterscheidungsmerkmal von den Krebsregistern hinzugezogen. Diese Angaben werden durch das stochastische Record-Linkage-Verfahren mit den Daten der Krebsregister zusammengeführt und abgeglichen, um Zuordnungsfehler möglichst klein zu halten [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009b].

werden die Angaben über das Screening-Datum und das Screening-Ergebnis an das Epidemiologische Krebsregister weitergeleitet. Der Abgleich selbst erfolgt dann bei den jeweiligen Krebsregistern. Dort wird auch die Teilnahme am Mammographie-Screening (Datum der erfolgten Teilnahme(n) mit dem dazugehörigen Ergebnis) dauerhaft gespeichert, wenn die Angaben über die Screening-Teilnahme eindeutig einer Brustkrebspatientin im Krebsregister zugeordnet werden können (unter Verwendung der Kontrollnummern und zusätzlich mit Klartextdaten über das Record-Linkage-Verfahren).

Eine detaillierte Übersicht über den Datenfluss insbesondere zur Erhebung der Intervallkarzinome nach Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie enthält Abbildung 5. Weitere Angaben und Erläuterungen dazu sind der Krebsfrüherkennungsrichtlinie in der aktuellen Version zu entnehmen.



**Abbildung 5: Übersicht über die Datenflüsse des Mammographie-Screenings**

Quelle: Tragende Gründe zum Beschluss, S. 10

Wie auch schon in den Tragenden Gründen zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie erwähnt, ist eine Umsetzung nach dem Wortlaut der Richtlinie derzeit nicht möglich. Insbesondere ein Abgleich der Daten zur Identifizierung der Intervallkarzinome kann derzeit noch nicht durchgeführt werden [Gemeinsamer Bundesausschuss, 2009b]. Dazu müssen die Änderungen der Richtlinie umgesetzt werden und die Daten in der dargestellten Form erhoben und verarbeitet werden. Die Anpassung der EDV erfolgt nach Einschätzungen des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht vor April 2011. Zusätzlich müssen entsprechende Anpassungen der Datenschutzregelungen vorgenommen werden, um Zugriff zu einer ausreichenden Datengrundlage zu haben und umfassende Auswertungen und Evaluationen vornehmen zu können. Auch die bundesweit einheitlichen Dokumentationen der Krebsregister müssen insoweit voran getrieben werden, dass auch die Daten aus diesen Quellen flächendeckend ausgewertet werden können. Dazu müssen vor allem die Landesgesetze über die Krebsregister angepasst werden. Durch die verbesserte Datenlage

bzgl. der Krebsregister werden auch Erhebungen zu Prävalenz, Inzidenz und Stadienverteilung der Karzinome möglich, um Vergleiche zwischen gescreenten und nicht-gescreenten Personengruppen durchzuführen.

### 3 Evaluationskonzepte

#### 3.1 Zielsetzung und Fragestellungen

Hauptzielsetzung des Vorhabens 3609S40004 ist die Entwicklung von methodischen Konzepten zur Evaluation der Brustkrebsmortalität im Deutschen Mammographie-Screening-Programm.

Folgende Fragestellungen sind Gegenstand der Evaluation:

- (i) Führt die Einführung des flächendeckenden und qualitätsgesicherten Mammographie-Screening-Programms in Deutschland zur Senkung der Brustkrebsmortalität unter den anspruchsberechtigten Frauen?
- (ii) Wie groß ist der Effekt des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland auf die Brustkrebsmortalität unter den anspruchsberechtigten Frauen?

Zur Präzisierung der Fragestellungen sind ihre Komponenten wie folgt zu interpretieren:

- Population: Frauen zwischen 50 und 69 Jahren, bei denen zum Zeitpunkt der Einführung des Mammographie-Screenings kein Brustkrebs diagnostiziert wurde (anspruchsberechtigte Frauen<sup>11</sup>)
- Interventionsgruppe: Teilnehmerinnen am Mammographie-Screening *in den Screening-Einheiten* unter den anspruchsberechtigten Frauen
- Kontrollgruppe: Nicht-Teilnehmerinnen am Mammographie-Screening *in den Screening-Einheiten* unter den anspruchsberechtigten Frauen

---

<sup>11</sup> Hier ist zu vermerken, dass im Rahmen dieses Gutachtens und basierend auf der jetzigen Datengrundlage in Deutschland die sog. Programmverweigerinnen und die Frauen, die aufgrund des Erhalts einer Mammographie innerhalb von weniger als zwölf Monaten nicht anspruchsberechtigt sind, aus der Studienpopulation nicht ausgeschlossen werden.

- Endpunkt: Brustkrebsmortalität unter den anspruchsberechtigten Frauen

Daher ist die folgende Hypothese zu untersuchen:

H<sub>0</sub>: „Die Einführung des Mammographie-Screenings führt zu keiner Änderung der Brustkrebsmortalität unter den anspruchsberechtigten Frauen.“

H<sub>1</sub>: „Die Einführung des Mammographie-Screenings führt zu einer Änderung (Senkung oder Erhöhung) der Brustkrebsmortalität unter den anspruchsberechtigten Frauen.“

### 3.2 Mögliche Evaluationskonzepte für Deutschland

Bei standardgemäßem Design, standardgemäßer Durchführung und Auswertung weisen die Ergebnisse von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs), im Vergleich zu anderen Studien-Designs, höhere interne Validität auf. RCTs gelten als Goldstandard für die Evaluation der Wirksamkeit von gesundheitsbezogenen Interventionen wie dem Mammographie-Screening. Da die Teilnahme am Mammographie-Screening-Programm in Deutschland per Gesetz allen anspruchsberechtigten Frauen zur Verfügung steht, ist eine zufällige Zuweisung der Intervention Screening an Frauen nicht möglich. Demzufolge ist eine Evaluation des deutschen Programms anhand einer RCT nicht möglich.

Eine ökologische Studie, die die Brustkrebsmortalitätsraten vor (z. B. 1995 - 2003) und nach (z. B. 2004 - 2012) der Einführung des Mammographie-Screenings in Deutschland vergleicht, kann zur Evaluation des Programms durchgeführt werden. Dies wird dadurch begünstigt, dass zurzeit eine vollzählige Erfassung der Brustkrebsfälle in allen Krebsregistern mit Ausnahme von Hessen und Baden-Württemberg vorliegt [Katalinic, 2004; persönliche Kommunikation am 25.02.2010]. Eine weitere ökologische Studie mit dem Vergleich der Brustkrebsmortalitätsraten von Bundesländern mit Früheinführung gegenüber Bundesländern mit Späteinführung des Programms wird erschwert durch die flächendeckende Einführung des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland mit nur eingeschränkten regionalen Unterschieden. Die Unterschiede beim Starten des Programms sind zwischen den Screening-Einheiten auch innerhalb eines Bundeslandes ausgeprägter. Daher kann ein Vergleich der Brustkrebsmortalitätsraten von Screening-Einheiten mit Früheinführung gegenüber Screening-Einheiten mit Späteinführung in Erwägung gezogen werden. Hauptnachteil dieser ökologischen Studien ist, dass sie den Zusammenhang zwischen der Intervention (Mammographie-Screening) und des Endpunkts

(Brustkrebsmortalität) nur auf Aggregatdatenebene untersuchen und damit Trugschlüsse liefern können (sog. *Ecological Fallacy*). Die Ergebnisse solcher Studien können keinen Nachweis für die Wirksamkeit des Mammographie-Screenings liefern, da sie den Expositionsstatus (gescreent versus nicht gescreent) der einzelnen Frauen nicht mit ihrem Vitalitätsstatus (an Brustkrebs verstorben: ja / nein) verlinken.

Fall-Kontroll-Studien und prospektive Kohorten-Studien können für die Evaluation des Deutschen Mammographie-Screening-Programms geeignet sein. Im Rahmen des von uns in Zusammenarbeit mit dem „Fachgebiet Management im Gesundheitswesen der Technischen Universität Berlin“ durchgeführten Systematischen Review, das die internationalen Evaluationskonzepte zusammenfasst, wurden 9 Fall-Kontroll-Studien und 19 Kohorten-Studien identifiziert, die in 11 Ländern durchgeführt wurden. Beide Studien-Designs haben unterschiedliche Vor- und Nachteile. Wir empfehlen die simultane Durchführung beider Studien und den Vergleich deren Ergebnisse. Dafür können zwei voneinander unabhängig arbeitende wissenschaftliche Einrichtungen beauftragt werden. Bei konsistenten Ergebnissen kann der Wirksamkeitsnachweis verstärkt und bei inkonsistenten Ergebnissen kann auf mögliche Bias-Arten hingewiesen werden. Da für inkonsistente Ergebnisse kein Goldstandard vorliegt, bedarf eine solche Konstellation weiterer Diskussionen. Dabei soll berücksichtigt werden, dass bei standardgemäßem Design, standardgemäßer Durchführung und Auswertung prospektive Kohorten-Studien eine höhere Stelle in der Evidenz-Hierarchie als Fall-Kontrollen aufweisen.

Um mit der Evaluation des Programms zeitnah zu beginnen, empfehlen wir die Durchführung von Pilot-Phasen für beide Studien in ausgewählten (zwei bis vier) Bundesländern. Diese Pilot-Phasen zielen auf die Untersuchung der Machbarkeit und auf die Abwägung der verschiedenen methodischen Optionen – insbesondere bei der Auswahl der Kontrollgruppen (siehe unten) – ab. Allerdings sind die Ergebnisse der Pilot-Phasen nur als vorübergehend zu betrachten bis die Studien für alle Bundesländer abgeschlossen sind. Die Fallzahl in beiden Studien wurde für das gesamte Bundesgebiet berechnet (siehe Abschnitt 4.3.2 und 4.4.2) und bei den Pilot-Phasen könnte es an statistischer Power mangeln, um einen Effekt des Mammographie-Screenings zu erkennen. Der frühest mögliche Zeitpunkt für den Start beider Studien wäre das Jahr 2011. Dies ermöglicht den Ausschluss der Brustkrebsfälle aus der Prävalenz-Runde, die regelmäßig größere und prognostisch ungünstigere Tumoren aufweisen. Bis 2011 wird erhofft, dass sich die Einladungs- und Teilnahmeraten von 66,1 % und 53,6 % jeweils Ende 2007 erhöhen, um eine ausreichende Anzahl von Brustkrebstodesfällen nach der Einführung des Programms kumulieren zu lassen

[Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009]. Im Laufe des Jahres 2010 kann die detaillierte Planung und Organisation der Studien stattfinden.

### **3.3 Fall-Kontroll-Studie**

#### **3.3.1 Studien-Design**

Definition der Fälle: Als Fälle werden alle Frauen definiert, die nach der Einführung des Mammographie-Screenings im Mindestalter von 50 Jahren an Brustkrebs erkrankt waren und innerhalb Deutschlands an Brustkrebs starben. Ausgeschlossen werden die Fälle, die außerhalb Deutschlands an Brustkrebs starben oder vor der Einführung des Mammographie-Screenings die Diagnose Brustkrebs erhielten. Obwohl die offizielle Einführung des Deutschen Mammographie-Screening-Programms für Oktober 2004 datiert war, sind regionale Unterschiede im Startdatum zu verzeichnen [siehe Abbildung 3]. Diese Unterschiede sollen bei der Auswahl der Fälle berücksichtigt werden. Der Einschluss von Fällen, die aufgrund des noch nicht eingeführten Programms nur als Nicht-Teilnehmerinnen zu klassifizieren sind, kann zum Bias zugunsten des Screenings führen. Dieses Bias wird Time-of-Diagnosis-Bias genannt.

Als Fälle werden alle Todesfälle aufgrund von Brustkrebs unter den Frauen, die die Diagnose im Alter von 50 - 69 Jahren erhielten, definiert.

Die Fälle sind frühestens in den Jahren 2011 - 2013 aus allen 11 Epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland zu ziehen, wobei die aktuellsten Fälle aus der chronologisch geordneten Liste der Todesfälle zu wählen sind, bis die geplante Fallzahl erreicht wird (siehe Abschnitt 4.2.2). 2011 - 2013 wird als frühestes Zeitfenster für die Auswahl der Fälle empfohlen, da in den meisten randomisierten kontrollierten Studien von einem Zeitraum von 7 bis 13 Jahren ausgegangen wird, um die Auswirkungen des Screenings auf die Brustkrebsmortalität zu beurteilen [Gøtzsche, 2006]. Der Start der Fall-Kontroll-Studie im Jahr 2011 räumt voraussichtlich ausreichende Zeit nach Einführung des Screenings ein, umgeht die niedrigen Inanspruchnahmeraten in den ersten Phasen des Programms und verringert den Einschluss von prävalenten Krebsfällen, die in den ersten Jahren des Screenings entdeckt werden. Im Laufe des Jahres 2010 kann die detaillierte Planung und Organisation der Studie stattfinden.

Definition der Kontrollen: Als Kontrollen werden pro Fall zwei Frauen ausgewählt, die dasselbe Geburtsjahr wie der Fall aufweisen, aber zum Todeszeitpunkt des Falls noch am

Leben sind. Ein weiteres Matching der Fälle und Kontrollen nach dem Wohnort (Kreisebene: Stadt, Land, gemischt) ist nach Umsetzbarkeit zu erwägen. Dies soll die regionalen Unterschiede bezüglich des Brustkrebsrisikos, der Versorgung und der Therapie von Brustkrebspatientinnen kontrollieren. Wir empfehlen, dass die Kontrollen nur Frauen ohne Brustkrebs einschließen. Im Rahmen des von uns in Zusammenarbeit mit dem „Fachgebiet Management im Gesundheitswesen der Technischen Universität Berlin“ durchgeführten Systematischen Review, die die internationalen Evaluationskonzepte zusammenfasst, schlossen 6 aus 9 Fall-Kontroll-Studien Frauen mit Brustkrebs von der Kontrollgruppe aus. Der Ausschluss von solchen Kontrollen kann zur Reduzierung des sog. Overdiagnosis-Bias führen.

Definition der Exposition: Die Teilnahme am Deutschen Mammographie-Screening-Programm bestimmt den Expositionsstatus. Dabei werden die Exponierten als diejenigen Frauen definiert, die mindestens einmal am Screening teilgenommen haben. Die Nicht-Exponierten werden definiert als diejenigen, die niemals am Screening teilgenommen haben. Bei hohen Einladungsraten kann angenommen werden, dass die Fälle und die Kontrollen bezüglich der Chance am Screening-Programm teilzunehmen vergleichbar sind und dass die Nicht-Exponierten trotz der Einladung nicht am Screening teilgenommen haben. Daher ist es wichtig, die Fälle und die Kontrollen aus den späteren Phasen (beispielsweise ab 2011) des Programms auszuwählen.

Jeder Kontrolle wird ein Pseudo-Diagnosedatum zugewiesen, das dem Diagnosedatum des gematchten Falls gleicht. Ausschließlich das Zeitfenster vor dem Diagnosedatum bzw. vor dem Pseudo-Diagnosedatum bestimmt den Expositionsstatus und die Screening-Historie: Wer war vor diesem Datum gescreent bzw. nicht-gescreent? Jegliche Screening-Historie nach diesem Datum wird bei der Auswertung nicht mit einbezogen.

Quellen für die Selektion der Fälle und der Kontrollen und für die Bestimmung des Expositionsstatus: Die Fälle können aus den Epidemiologischen Krebsregistern rekrutiert werden. Dies wird dadurch begünstigt, dass zurzeit die vollzählige Erfassung der Brustkrebsfälle in allen Krebsregistern mit Ausnahme von Hessen und Baden-Württemberg vorliegt [Katalinic, 2004; persönliche Kommunikation am 25.02.2010]. Bei der Selektion der Fälle soll die Diagnose Brustkrebs nach der Einführung des Mammographie-Screenings gestellt werden. Um dies festzustellen, bedarf es einen Abgleich des Diagnose-Datums der Fälle, das aus den Krebsregister zu entnehmen ist, mit dem ersten Einladungs- bzw. Screenings-Datum der nicht-exponierten bzw. der exponierten Fälle, was, wie unten dargestellt ist, aus den Zentralen Stellen zu extrahieren ist. Die Wahl der Quelle für die

Selektion der Kontrollgruppe und für die Bestimmung des Expositionsstatus in dieser Fall-Kontroll-Studie stellt methodische und praktische Herausforderungen dar. Daher sind folgende Optionen dafür samt ihrer Vor- und Nachteile zu erwägen.

Option 1: Als Kontrollen werden pro Fall zwei Frauen ohne die Diagnose Brustkrebs zufällig **aus den Krebsregistern** gezogen, die dasselbe Geburtsjahr wie der Fall aufweisen, aber zum Todeszeitpunkt des Falls noch am Leben sind. Die Selektion der Kontrollen aus den Krebsregistern ist einfach und günstig.

Allerdings stellt die Auswahl der Kontrollen aus den Krebsregistern ein methodisches Problem dar: Alle Mitglieder der Kontrollgruppe sind Krebspatientinnen, die im Vergleich zu Nichtkrebspatientinnen eine niedrige Teilnahmebereitschaft an Screening-Maßnahmen aufweisen können. Dies kann zum Bias gegen das Screening führen. In einigen Kontrollen könnte die Teilnahme allerdings auch höher ausfallen. Da das Verhalten der Frauen nach tatsächlichem Erhalt der Diagnose Krebs bezüglich der Teilnahme an Krebsfrüherkennungsprogrammen durch Studien noch nicht valide abgeschätzt wurde, soll zusätzlich zum Geburtsjahr ein Matching der Fälle und der Kontrollen bezüglich des Diagnose-Datums des Krebs durchgeführt werden.

Hauptnachteil dieser Option ist die Tatsache, dass in den Krebsregistern ausschließlich für Brustkrebspatientinnen die Angaben über die Teilnahme der Frauen am Mammographie-Screening (das Screening-Datum) dauerhaft gespeichert sind. Demzufolge werden alle Teilnehmerinnen ohne die Diagnose Brustkrebs als nicht exponiert (ohne Screening-Datum) im Krebsregister aufgeführt. Da wir empfehlen, dass die Kontrollen nur Frauen ohne Brustkrebs einschließen, werden alle Kontrollen als nicht-exponiert in den Krebsregistern aufgeführt. Dies verursacht einen extremen Bias gegen das Mammographie-Screening. Daher gilt diese Option als nicht geeignet für die Evaluation des deutschen Programms.

Option 2: Als Kontrollen werden pro Fall zwei Frauen ohne die Diagnose Brustkrebs zufällig **aus den Zentralen Stellen des Mammographie-Screening-Programms** gezogen, die dasselbe Geburtsjahr wie der Fall aufweisen, aber zum Todeszeitpunkt des Falls noch am Leben sind.

In den Zentralen Stellen werden die Kontrollnummern aller eingeladenen Frauen dauerhaft gespeichert. Zudem erhalten die Zentralen Stellen regelmäßig von den Screening-Einheiten eine Liste der eingeladenen Frauen, die die Screening-ID und Angaben über die Teilnahme der Frau enthält. Durch die Verknüpfung der Kontrollnummern mit der in dieser Liste

aufgeführten Screening-IDs in den Zentralen Stellen können alle Kontrollnummern entweder der Gruppe der Teilnehmerinnen oder der Gruppe der Nicht-Teilnehmerinnen eindeutig<sup>12</sup> zugeordnet werden. Eine Liste mit allen bislang eingeladenen Frauen und ihr Expositionsstatus sind somit per Kontrollnummern in den Zentralen Stellen eindeutig zu bestimmen. Im Rahmen des jährlichen Abgleichs zwischen den Zentralen Stellen, den Screening-Einheiten und den Epidemiologischen Krebsregistern wird zwar eine Liste, die die Kontrollnummern aller Teilnehmerinnen der letzten zehn Jahre beinhaltet von den Zentralen Stellen an die Krebsregistern gesendet. Allerdings ist eine eindeutige Zuordnung der Kontrollnummern zu den Eintragungen in den Krebsregistern nur unter zusätzlicher Verwendung personenbezogener Klartextdaten möglich. Diese erforderlichen Klartextdaten werden dauerhaft in den Screening-Einheiten jedoch nur für die teilnehmenden Frauen gespeichert.

Im Rahmen einer einmaligen Erhebung wäre es evtl. möglich, die Klartextdaten von allen bislang eingeladenen Frauen zum Evaluationszweck über den Zeitraum der Einladungsgenerierung in den Zentralen Stellen hinaus ohne Pseudonymisierung aufzubewahren, um einen ebenfalls einmaligen Abgleich mit den Krebsregistern durchzuführen. Im Rahmen dieses Abgleichs sollen nur die Frauen selektiert werden, die nicht in den Krebsregistern als verstorben oder an Brustkrebs erkrankt eingetragen sind, um als potenzielle Kontrollen zu fungieren. Als Kontrollen werden dann pro Fall zwei von diesen Frauen zufällig gezogen, die dasselbe Geburtsjahr wie der Fall aufweisen. Zum gleichen Zeitpunkt soll die Zuordnung der Kontrollnummern aller bislang eingeladenen Frauen entweder der Gruppe der Teilnehmerinnen oder der Gruppe der Nicht-Teilnehmerinnen über den Zeitraum der Teilnehmeratenberechnung in den Zentralen Stellen hinaus aufbewahrt werden, um den Expositionsstatus der Fälle und der Kontrollen bestimmen zu können.

Die aus den Krebsregistern selektierten Fälle, die keine Eintragung in dieser Liste haben, und deren Expositionsstatus damit nicht bestimmt werden kann, sollen ausgeschlossen werden. Es ist davon auszugehen, dass diese Fälle entweder noch nicht eingeladen wurden oder aufgrund der Teilnahmeverweigerung nicht mehr eingeladen werden. Bei der Selektion der Fälle soll die Diagnose Brustkrebs nach der Einführung des Mammographie-Screenings gestellt werden. Um dies festzustellen, bedarf es eines Abgleichs des Diagnose-Datums der Fälle, das aus dem Krebsregister zu entnehmen ist, mit dem ersten Screening-Datum der exponierten Fälle oder mit dem ersten Einladungsdatum der nicht-exponierten Fälle, das aus den Zentralen Stellen zu extrahieren ist.

---

<sup>12</sup> Abgesehen von den sog. Doubletten-Screening-IDs, die in Folge von niedriger Meldedatenqualität entstehen

Die (datenschutz-) rechtlichen Aspekte dieser Option müssen im Vorfeld abgeklärt werden. Alle diese Daten sollen an eine Vertrauensstelle weitergeleitet werden, wo sie pseudonymisiert und erst dann einer externen Evaluationsstelle weitergeleitet werden.

Option 3: **Aus den Zentralen Meldestellen** werden die Daten aller Frauen, die 50 - 69 Jahre alt und noch am Leben sind, gezogen. Dafür kann das Selektionsverfahren der Zentralen Stellen zur Einladungsgenerierung verwendet werden. Die zu extrahierenden Datenattribute können den von den Zentralen Stellen erhaltenen Daten entsprechen. Diese Daten sollen an die jeweiligen Zentralen Stellen geschickt werden. Dort wird eine Kontrollnummer für jede Frau mit demselben Programm generiert, das von den Zentralen Stellen und den Epidemiologischen Krebsregistern zur Erzeugung solcher Nummern verwendet wird.

Ähnlich wie in Option 2 beschrieben, können dann im Rahmen einer einmaligen Erhebung die Kontrollnummern und die Klartextdaten von den aus den Meldestellen selektierten Frauen zum Evaluationszweck in den Zentralen Stellen aufbewahrt werden, um einen ebenfalls einmaligen Abgleich mit den Krebsregistern durchzuführen. Im Rahmen dieses Abgleichs sollen nur die Frauen selektiert werden, die nicht in den Krebsregistern als an Brustkrebs erkrankt eingetragen sind, um als potenzielle Kontrollen zu fungieren. Als Kontrollen werden dann pro Fall zwei von diesen Frauen zufällig gezogen, die dasselbe Geburtsjahr wie der Fall aufweisen.

Zum gleichen Zeitpunkt soll die Zuordnung der Kontrollnummern aller bislang eingeladenen Frauen entweder der Gruppe der Teilnehmerinnen oder der Gruppe der Nicht-Teilnehmerinnen, über den Zeitraum der Teilnahmerateberechnung in den Zentralen Stellen hinaus aufbewahrt werden, um den Expositionsstatus der Fälle und der Kontrollen bestimmen zu können (siehe Option 2). Die (datenschutz-) rechtlichen Aspekte dieser Option müssen im Vorfeld abgeklärt werden. Alle diese Daten sollen an eine Vertrauensstelle weitergeleitet werden, wo sie pseudonymisiert und erst dann einer externen Evaluationsstelle weitergeleitet werden.

### 3.3.2 Fallzahlkalkulation

Die Fallzahlkalkulation erfolgte nach der Methode von Dupont [Dupont, 1988] unter Verwendung der Software „Power Analysis and Sample Size“ (PASS). Im Folgenden sind drei Fallzahlberechnungen mit unterschiedlichen Annahmen bezüglich der Wahrscheinlichkeit für die Exposition unter den Kontrollen aufgeführt:

Erste Fallzahlkalkulation: Es sollen 1376 Fälle und 2752 Kontrollen ausgewählt werden, um mit 80 % statistischer Power und einer Irrtumswahrscheinlichkeit ( $\alpha$ ) von 5 % einen Unterschied von 20 % zwischen den Fällen und den Kontrollen bezüglich der Exposition finden zu können. Für die Berechnung wurden eine Wahrscheinlichkeit für die Exposition unter den Kontrollen von **30 %** und ein Korrelationskoeffizient für die Exposition zwischen den gematchten Fällen und Kontrollen von 0,20 angenommen .

Zweite Fallzahlkalkulation: Es sollen 1839 Fälle und 3678 Kontrollen ausgewählt werden, um mit 80% statistischer Power und einer Irrtumswahrscheinlichkeit ( $\alpha$ ) von 5 % einen Unterschied von 20% zwischen den Fällen und den Kontrollen bezüglich der Exposition finden zu können. Für die Berechnung wurden eine Wahrscheinlichkeit für die Exposition unter den Kontrollen von **20 %** und ein Korrelationskoeffizient für die Exposition zwischen den gematchten Fällen und Kontrollen von 0,20 angenommen.

Dritte Fallzahlkalkulation: Es sollen 3327 Fälle und 6654 Kontrollen ausgewählt werden, um mit 80% statistischer Power und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % einen Unterschied von 20% zwischen den Fällen und den Kontrollen bezüglich der Exposition finden zu können. Für die Berechnung wurden eine Wahrscheinlichkeit für die Exposition unter den Kontrollen von **10 %** und ein Korrelationskoeffizient für die Exposition zwischen den gematchten Fällen und Kontrollen von 0,20 angenommen [siehe Abbildung 6].

Wahrscheinlichkeit für die Exposition unter den Kontrollen	Fallzahl der Fälle	Fallzahl der Kontrollen
30%	1376	2752
20%	1839	3678
10%	3327	6654

**Abbildung 6: Fallzahlkalkulationen für die Fall-Kontroll-Studie**

Abbildung 7 zeigt weitere Fallzahlberechnungen, um mit 80 % statistischer Power und einer Irrtumswahrscheinlichkeit ( $\alpha$ ) von 5 % einen Unterschied von **20 %, 15% bzw. 10%** zwischen den Fällen und den Kontrollen bezüglich der Exposition ( $\Delta$ ) finden zu können. Für diese zusätzliche Berechnung wurden Wahrscheinlichkeiten für die Exposition unter den Kontrollen von **70 %, 60%, 50% und 40%** sowie ein Korrelationskoeffizient für die Exposition zwischen den gematchten Fällen und Kontrollen von 0,20 angenommen.

Wahrscheinlichkeit für die Exposition unter den Kontrollen	Fallzahl der Fälle	Fallzahl der Kontrollen
70%		
und $\Delta$ ist 20%	1276	2552
und $\Delta$ ist 15%	2425	4850
und $\Delta$ ist 10%	5819	11638
60%		
und $\Delta$ ist 20%	1138	2276
und $\Delta$ ist 15%	2152	4304
und $\Delta$ ist 10%	5138	10276
50%		
und $\Delta$ ist 20%	1114	2228
und $\Delta$ ist 15%	2095	4190
und $\Delta$ ist 10%	4977	9954
40%		
und $\Delta$ ist 20%	1182	2364
und $\Delta$ ist 15%	2212	4424
und $\Delta$ ist 10%	5232	10464

**Abbildung 7: Weitere Fallzahlkalkulationen für die Fall-Kontroll-Studie**

### 3.3.3 Analyseplan

Anhand deskriptiver Statistik werden die Fälle und die Kontrollen bezüglich folgender Variablen verglichen:

- Durchschnittliches Alter (Mittelwert, Varianz) bei der Diagnose bzw. der Pseudo-Diagnose
- Anzahl und Anteil der Frauen in den Altersklassen 50-54, 55-59, 60-64, 65+
- Durchschnittliche (Median, Spannweite) Anzahl der Screeningrunden, an denen die Frauen teilgenommen haben
- Anzahl und Anteil der Frauen, die an 0, 1, 2, 3 oder 4+ Screeningrunden teilgenommen haben

- Anzahl und Anteil der Frauen, die in den verschiedenen TNM-Phasen klassifiziert sind.

Der Zusammenhang zwischen dem Risiko, an Brustkrebs zu sterben, und der Teilnahme am Mammographie-Screening wird durch eine bedingte (*conditional*) logistische Regression untersucht. Diese Regression berücksichtigt die Bindung zwischen den gematchten Paaren. Haupteinflussvariable ist der Screening-Status (jemals gescreent versus nie gescreent). Zuerst soll eine nicht nach Confoundern adjustierte Auswertung durchgeführt werden.

Zur Kontrolle möglicher Confounder wird für folgende Kovariablen mittels bedingter (*conditional*) logistischer Regression adjustiert:

- Gemeindekennziffer (aggregiert nach Kreistyp (Land, Stadt, gemischt) als Surrogatparameter zur Abbildung der regionalen Unterschiede bzgl. der Inzidenz, der Versorgung und der Therapie)
- Kalenderjahr (klassifiziert in zweijährigen Abständen als Surrogatparameter zur Abbildung der zeitlichen Unterschiede bzgl. der Inzidenz, der Versorgung und der Therapie)
- Zentrale Stelle<sup>13</sup> (aggregiert nach dem Startdatum (früh, spät) als Surrogatparameter zur Abbildung der Flächendeckung)

Weitere Regressionsmodelle werden konstruiert, um den Effekt (i) der Aktualität des Screenings (letztes Screening wurde durchgeführt in den letzten 2 Jahren oder früher, bevor die Diagnose Brustkrebs festgestellt wurde) und der (ii) Regelmäßigkeit des Screenings (Teilnahme an  $\geq 3$  oder weniger aufeinander folgenden Screening-Runden, bevor die Diagnose Brustkrebs festgestellt wurde).

Zur Sensitivitätsanalyse werden folgende Schritte durchgeführt:

- (i) Ausschluss der Fälle, die in der ersten Runde des Screenings (sog. Prävalenzrunde) diagnostiziert wurden. Es ist davon auszugehen, dass diese Fälle größere und prognostisch ungünstigere Tumoren aufweisen
- (ii) Definition der Fälle als alle Frauen mit der Diagnose Brustkrebs, die verstorben sind, ungeachtet der im Krebsregister eingetragenen Todesursache. Dies soll den

---

<sup>13</sup> Innerhalb einer Zentralen Stelle kann es unterschiedliche Startzeitpunkte der einzelnen Screening-Einheiten geben. Darüber stehen jedoch selten ausreichende Angaben zur Verfügung.

Effekt von Informations-Bias aufgrund von Fehlklassifikation der Todesursache untersuchen.

Alle zu verwendenden Tests werden zweiseitig durchgeführt, unter Darlegung des exakten p-Werts. Für jede Parameterschätzung soll das 95 %-Konfidenzintervall berechnet werden.

### **3.4 Prospektive Kohorten-Studie**

#### **3.4.1 Studien-Design**

Definition der Exponierten: Als exponiert gelten alle Frauen, die am Deutschen Mammographie-Screening-Programm mindestens einmal teilgenommen haben. Ausgeschlossen werden sollen Frauen, die am Anfang der Beobachtungszeit jünger als 50 Jahre oder älter als 69 Jahre sind oder vor der Teilnahme am Screening die Diagnose Brustkrebs erhielten. Die Diagnose Brustkrebs soll frühestens am Datum der ersten Teilnahme des Screenings im Krebsregister eingetragen sein.

Die Rekrutierung von Exponierten soll 2011 beginnen. Für die Exponierten fängt die Beobachtungszeit/Nachverfolgung (Follow-Up) mit dem Datum der ersten Teilnahme am Screening an und endet mit dem Tod, der Migration oder dem 31.12.2020.

Definition der Nicht-Exponierten: Als nicht-exponiert gelten alle Frauen, die für das Deutsche Mammographie-Screening-Programm anspruchsberechtigt sind, eingeladen waren, aber niemals teilgenommen haben. Ausgeschlossen werden Frauen, die am Anfang der Beobachtungszeit jünger als 50 Jahre oder älter als 69 Jahre sind, (noch) keine Einladung zum Mammographie-Screening erhalten haben oder vor der Einladung zum Mammographie-Screening die Diagnose Brustkrebs erhielten. Die Diagnose Brustkrebs soll frühestens am Datum der ersten Einladung im Krebsregister eingetragen sein.

Da „*bei wiederholten Einladungen einer Anspruchsberechtigten nur der letzte Einladungstermin gespeichert, der davor liegende Termin überschrieben*“ wurde [Kooperationsgemeinschaft Mammographie, 2009, S. 31], werden für jede der Nicht-Exponierten fünf zweijährige Pseudo-Daten der Einladung erzeugt. Die Pseudo-Daten sollen aus den regionalen Einladungssystemen extrahiert und übernommen werden. Für die Nicht-Exponierten fängt die Beobachtungszeit/Nachverfolgung (Follw-Up) mit dem ersten Pseudo-Datum der Einladung an und endet mit dem Tod, der Migration oder dem 31.12.2020.

Definition des Endpunkts: Als Endpunkt wird der Vitalstatus bezüglich des Brustkrebses (an Brustkrebs verstorben: ja / nein) bestimmt. Es wird die sogenannte „*refined mortality*“ bzgl. des Brustkrebses berechnet. Das heißt, dass nur die Todesfälle in der Gruppe der Frauen berücksichtigt werden, deren Brustkrebsdiagnose im Alter von 50 bis 69 Jahren und nach der Einführung des Mammographie-Screening-Programms gestellt wurde. Damit werden die Todesfälle unter den nicht anspruchsberechtigten Frauen ausgeschlossen, die nach unserer Definition weder in der Gruppe der Exponierten noch in der Gruppe der Nicht-Exponierten eingeschlossen sein dürfen. Im Rahmen der von uns in Zusammenarbeit mit dem „Fachgebiet Management im Gesundheitswesen der Technischen Universität Berlin“ durchgeführten Systematischen Review, die die internationalen Evaluationskonzepte zusammenfasst, wurden bei den meisten identifizierten Kohorten-Studien die „*refined mortality*“, die von manchen Autoren „*incidence based mortality*“ genannt wird, als Endpunkt verwendet.

Brustkrebsfälle für die nur eine Meldung aus der Todesbescheinigung im Krebsregister vorliegt (sog. Death Certificate Only) werden ausgeschlossen, da die Angaben aus den Todesbescheinigungen im Vergleich zu klinischen oder pathologischen Meldungen als eher invalide gelten [Schelhase, 2007].

Quellen für die Selektion der Exponierten und der Nicht-Exponierten und für die Erhebung des Endpunktes: Die Wahl der Quelle für die Selektion der Exponierten und der Nicht-Exponierten und für die Erhebung des Endpunktes in dieser Kohorten-Studie stellt methodische und praktische Herausforderungen dar. Daher sind folgende Optionen dafür samt ihrer Vor- und Nachteile zu erwägen.

Option 1: Die Exponierten und die Nicht-Exponierten können **aus den Krebsregistern** gezogen werden. Aus verschiedenen Gründen ist diese Option nicht tragbar: Am Anfang der Beobachtungszeit sollen sowohl die Gruppe der Exponierten als auch die Gruppe der Nicht-Exponierten nicht an Brustkrebs erkrankt sein. Allerdings werden in den **Krebsregistern** die Angaben über die Teilnahme am Mammographie-Screening-Programm (das Screening-Datum) nur für Frauen mit der Diagnose Brustkrebs dauerhaft gespeichert. Das heißt, die Teilnehmerinnen, die nicht an Brustkrebs erkrankt sind, werden in den Krebsregistern nicht als Exponierte erkennbar sein. Weiterhin stellt die Auswahl der Exponierten und der Nicht-Exponierten aus den Krebsregistern ein methodisches Problem dar: Alle Mitglieder beider Kohorten sind Krebspatientinnen, die im Vergleich zu Nichtkrebspatientinnen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen. Dies entspricht nicht dem bevölkerungsbezogenen Ansatz, den

eine Evaluation von Public-Health-Maßnahmen, wie das Mammographie-Screening, anstreben soll.

Option 2: Die Exponierten und die Nicht-Exponierten werden **aus den Zentralen Stellen des Mammographie-Screening-Programms** gezogen.

In den Zentralen Stellen werden die Kontrollnummern aller eingeladenen Frauen dauerhaft gespeichert. Zudem erhalten die Zentralen Stellen regelmäßig von den Screening-Einheiten eine Liste der eingeladenen Frauen, die die Screening-ID und Angaben über die Teilnahme der Frau enthält. Durch die Verknüpfung der Kontrollnummern mit den in dieser Liste aufgeführten Screening-IDs in den Zentralen Stellen können alle Kontrollnummern entweder der Gruppe der Exponierten oder der Gruppe der Nicht-Exponierten eindeutig zugeordnet werden. Eine Liste mit allen bislang eingeladenen Frauen und ihr Expositionsstatus sind somit per Kontrollnummer in den Zentralen Stellen eindeutig zu bestimmen. Die Nicht-Exponierten, die laut Definition niemals am Programm teilnahmen, sollen aus der Gruppe der eingeladenen Frauen selektiert werden, die keine Screening-Historie in Screening-Einheiten bis Ende der Beobachtungszeit aufweisen.

Im Rahmen des jährlichen Abgleichs zwischen den Zentralen Stellen, den Screening-Einheiten und den Epidemiologischen Krebsregistern wird zwar eine Liste, die die Kontrollnummern aller Teilnehmerinnen der letzten zehn Jahre beinhaltet, von den Zentralen Stellen an die Krebsregister gesendet, allerdings ist eine eindeutige Zuordnung der Kontrollnummern zu den Eintragungen in den Krebsregistern nur unter zusätzlicher Verwendung personenbezogener Klartextdaten möglich. Diese erforderlichen Klartextdaten werden dauerhaft in den Screening-Einheiten jedoch nur für die teilnehmenden Frauen gespeichert.

Im Rahmen einer einmaligen Erhebung wäre es evtl. möglich, die Klartextdaten von allen bislang eingeladenen Frauen zum Evaluationszweck über den Zeitraum der Einladungsgenerierung in den Zentralen Stellen hinaus ohne Pseudonymisierung aufzubewahren, um einen ebenfalls einmaligen Abgleich mit den Krebsregistern durchzuführen. Zum gleichen Zeitpunkt soll die Zuordnung der Kontrollnummern aller bislang eingeladenen Frauen entweder der Gruppe der Exponierten oder der Gruppe der Nicht-Exponierten über den Zeitraum der Teilnehmerateberechnung in den Zentralen Stellen hinaus aufbewahrt werden, um aus diesen Gruppen die gleiche Zahl von Frauen zufällig zu ziehen bis die benötigte Fallzahl erreicht ist (siehe Abschnitt 3.4.2). Unter der Annahme, dass alle diese Frauen zum Anfang der Beobachtungszeit brustkrebsfrei sind, können dann

die unter den Exponierten und die unter den Nicht-Exponierten an Brustkrebs verstorbenen Frauen in den Krebsregistern mittels der Kontrollnummern und der zum Evaluationszweck aufbewahrten Klartextdaten am Ende der Beobachtungszeit identifiziert werden. Es ist in Erwägung zu ziehen, ob ein Abgleich mit den Krebsregistern vor Ende der Beobachtungszeit (z. B. 2017) zwecks der Zwischenauswertung mit klaren vorher definierten Abbruchkriterien aufgrund des Nutzens sinnvoll wäre [Bassler, 2007]. Falls diese Annahme aus der bisherigen Erfahrung als nicht plausibel erscheint, sollen die Angaben über die Teilnahme in den Zentralen Stellen das Teilnahme-Datum beinhalten. Dann sollen im Rahmen des Abgleichs zwischen den Zentralen Stellen und den Krebsregistern aus der Gruppe der potenziellen Exponierten die Teilnehmerinnen mit Brustkrebs, deren Diagnose-Datum dem ersten Teilnahme-Datum vorhergeht, ausgeschlossen werden. Analog sollen aus der Gruppe der potenziellen Nicht-Exponierten die Nicht-Teilnehmerinnen mit Brustkrebs, deren Diagnose-Datum dem ersten Pseudo-Einladungs-Datum vorhergeht, ausgeschlossen werden. Aus diesen Gruppen soll dann die gleiche Zahl von Frauen zufällig gezogen werden, bis die benötigte Fallzahl erreicht ist. Die (datenschutz-) rechtlichen Aspekte dieser Option müssen im Vorfeld abgeklärt werden. Alle diese Daten sollen an eine Vertrauensstelle weitergeleitet werden, wo sie pseudonymisiert und erst dann einer externen Evaluationsstelle weitergeleitet werden.

Option 3: **Aus den Zentralen Meldestellen** werden die Daten aller Frauen, die 50 - 69 Jahre alt und noch am Leben sind, gezogen. Dafür kann das Selektionsverfahren der Zentralen Stellen zur Einladungsgenerierung verwendet werden. Die zu extrahierenden Datenattribute können den von den Zentralen Stellen erhaltenen Daten entsprechen. Diese Daten sollen an die jeweiligen Zentralen Stellen geschickt werden. Dort wird eine Kontrollnummer für jede Frau mit demselben Programm generiert, das von den Zentralen Stellen und den Epidemiologischen Krebsregistern zur Erzeugung solcher Nummern verwendet wird.

Ähnlich wie in Option 2 beschrieben, kann dann zur Bestimmung des Expositionsstatus (Exponiert vs. Nicht-Exponiert) und zur Erhebung des Endpunkts (an Brustkrebs verstorben: ja / nein) weiter verfahren werden.

### 3.4.2 Fallzahlkalkulation

Die Fallzahlkalkulation erfolgte nach der Methode zur Berechnung der Fallzahl für zwei unabhängige Proportionen [D'Agostino, 1988] unter Verwendung der Software „Power Analysis and Sample Size“ (PASS). Im Folgenden sind drei Fallzahlberechnungen mit

unterschiedlichen Annahmen bezüglich des Unterschieds zwischen den Exponierten und den Nicht-Exponierten in Brustkrebsmortalität aufgeführt:

Erste Fallzahlkalkulation: Es sollen 609.359 Exponierte und 609.359 Nicht-Exponierte ausgewählt werden, um mit 80 % statistischer Power und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % einen Unterschied von **20 %** zwischen den Exponierten und den Nicht-Exponierten bezüglich der Brustkrebsmortalität finden zu können. Für die Berechnung wurde eine Brustkrebsmortalitätsrate von 58 pro 100.000 Frauen für die Nicht-Exponierten (siehe Abbildung 2) angenommen.

Zweite Fallzahlkalkulation: Es sollen 1.112.218 Exponierte und 1.112.218 Nicht-Exponierte ausgewählt werden, um mit 80 % statistischer Power und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % einen Unterschied von **15 %** zwischen den Exponierten und den Nicht-Exponierten bezüglich der Brustkrebsmortalität finden zu können. Für die Berechnung wurde eine Brustkrebsmortalitätsrate von 58 pro 100.000 Frauen für die Nicht-Exponierten (siehe Abbildung 2) angenommen.

Dritte Fallzahlkalkulation: Es sollen 2.570.089 Exponierte und 2.570.089 Nicht-Exponierte ausgewählt werden, um mit 80 % statistischer Power und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % einen Unterschied von **10 %** zwischen den Exponierten und den Nicht-Exponierten bezüglich der Brustkrebsmortalität finden zu können. Für die Berechnung wurde eine Brustkrebsmortalitätsrate von 58 pro 100.000 Frauen für die Nicht-Exponierten angenommen (siehe Abbildung 2).

<b>Unterschied zwischen Exponierten und Nicht-Exponierten</b>	<b>Fallzahl der Exponierten</b>	<b>Fallzahl der Nicht-Exponierten</b>
20%	609.359	609.359
15%	1.112.218	1.112.218
10%	2.570.089	2.570.089

**Abbildung 8: Fallzahlkalkulationen für die Kohorten-Studie**

### **3.4.3 Analyseplan**

Unadjustierte Brustkrebsmortalitätsraten werden für die Exponierten und für die Nicht-Exponierten berechnet. Dafür wird die Anzahl der Exponierten bzw. der Nicht-Exponierten in der Jahresmitte des Beobachtungsjahres als Nenner verwendet. Weiterhin werden die

Mortalitätsraten anhand der direkten Methode nach der Europäischen Bevölkerung für das Alter standardisiert. Die Konfidenzintervalle für die Raten werden anhand der Methode von Armitage und Berry berechnet [Armitage, 2002].

Anhand deskriptiver Statistik werden die Exponierten und die Nicht-Exponierten bezüglich folgender Variablen verglichen:

- Anzahl der Brustkrebsfälle (Rate /  $10^5$ )
- Anzahl der Todesfälle an Brustkrebs (Rate /  $10^5$ )
- Anzahl der Todesfälle insgesamt (Rate /  $10^5$ )
- Durchschnittliches Alter (Mittelwert, Varianz) bei der Diagnose
- Anzahl und Anteil der Frauen in den Altersklassen 50-54, 55-59, 60-64, 65+
- Anzahl und Anteil der Frauen, die in den verschiedenen TNM-Phasen klassifiziert sind
- Durchschnittliche (Median, Spannweite) Anzahl der Screening-Runden an denen die Exponierten teilgenommen haben
- Anzahl und Anteil der Exponierten, die an 1, 2, 3 oder 4+ Screening-Runden teilgenommen haben.

Die Brustkrebsmortalitätsraten der Exponierten und der Nicht-Exponierten werden anhand der Poisson-Regression verglichen [Breslow, 1987]. Zuerst soll ein nicht nach Confoundern adjustiertes Relatives-Risiko berechnet werden.

Zur Kontrolle möglicher Confounder wird für folgende Kovariablen mittels Poisson-Regression adjustiert:

- Gemeindekennziffer (aggregiert nach Kreistyp (Land, Stadt, gemischt) als Surrogatparameter zur Abbildung der regionalen Unterschiede bzgl. der Inzidenz, der Versorgung und Therapie)
- Kalenderjahr (klassifiziert in zweijährigen Abständen als Surrogatparameter zur Abbildung der zeitlichen Unterschiede bzgl. der Inzidenz, der Versorgung und Therapie)
- Zentrale Stelle (aggregiert nach dem Startdatum (früh, spät) als Surrogatparameter zur Abbildung der Flächendeckung)

Weitere Regressionsmodelle werden konstruiert, um den Effekt (i) der Aktualität des Screenings (letztes Screening wurde durchgeführt in den letzten 2 Jahren oder früher bevor

die Diagnose Brustkrebs festgestellt wurde) und der (ii) Regelmäßigkeit des Screenings (Teilnahme an  $\geq 3$  oder weniger aufeinander folgenden Screening-Runden bevor die Diagnose Brustkrebs festgestellt wurde).

Zur Sensitivitätsanalyse werden folgende Schritte durchgeführt:

- (i) Ausschluss der Brustkrebsfälle, die in der ersten Runde des Screenings (sog. Prävalenzrunde) diagnostiziert wurden. Es ist davon auszugehen, dass diese Fälle größere und prognostisch ungünstigere Tumoren aufweisen
- (ii) Definition des Endpunkts als Gesamtkrebsmortalität bei den Frauen (Exponiert und Nicht-Exponiert) mit Brustkrebs
- (iii) Definition des Endpunkts als Gesamtmortalität bei den Frauen (Exponiert und Nicht-Exponiert) mit Brustkrebs

Die letzten beiden Sensitivitätsanalysen sollen den Effekt von Information-Bias aufgrund von Fehlklassifikation der Todesursache untersuchen.

Alle zu verwendenden Tests werden zweiseitig durchgeführt, unter Darlegung des exakten p-Werts. Für jede Parameterschätzung soll das 95 %-Konfidenzintervall berechnet werden.

### **3.5 Kontrolle der systematischen Verzerrungen (Bias)**

#### **3.5.1 Lead-Time-Bias**

Zur Reduzierung des Lead-Time-Bias bei der Fall-Kontroll-Studie wird für jede Kontrolle das Pseudo-Diagnosedatum um ein Jahr später gestellt, als die Diagnose des gematchten Falls. Zur Sensitivitätsanalyse kann die Nachverlagerung des Pseudo-Diagnosedatums bei den Kontrollen 2 und 2,5 Jahre betragen.

Da die hier vorgeschlagene Kohorten-Studie die Mortalitätsraten und nicht die Überlebenszeiten der Exponierten und der Nicht-Exponierten vergleicht, ist die Kohorten-Studie nicht anfällig für Lead-Time-Bias.

#### **3.5.2 Self-Selection-Bias**

Die bessere Gesundheit, die am Screening teilnehmende Personen öfter aufweisen, als die nicht teilnehmenden Personen (Healthy-Volunteer-Bias), wird meistens mit dem höheren

sozioökonomischen Status der Teilnehmer erklärt [Sasieni, 1996]. Damit kann eine Adjustierung für den sozioökonomischen Status zur Reduzierung des Self-Selektion-Bias führen. Allerdings wird der sozioökonomische Status der Frauen weder im Deutschen Mammographie-Programm noch in den Krebsregistern ausreichend und konsistent erfasst. Weiterhin deuten die Ergebnisse anderer Studien auf das Gegenteil des Healthy-Volunteer-Bias hin; nämlich, dass die Teilnahmebereitschaft am Mammographie-Screening bei manchen Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko (z. B. aufgrund familiärer Vorgeschichte) steigt [Roder, 2008].

Es wird empfohlen, eine Korrektur des Effektschätzers des Screenings für Self-Selection-Bias durch die von Duffy und Kollegen vorgeschlagene Formel durchzuführen [Duffy, 2002]:

$$OR_{\text{kor}} = T \times OR \times D_{nT} / (1 - (1 - T) D_{nT}), \text{ mit:}$$

T = Teilnehmerate am Mammographie-Screening-Programm

OR = der unkorrigierte Effekt-Schätzer

$D_{nT}$  = das relative Risiko an Brustkrebs zu sterben für Nicht-Teilnehmer im Vergleich zu Nicht-Eingeladenen

Für die Schätzung von  $D_{nT}$  werden die Ergebnisse der vorherigen randomisierten kontrollierten Studien mit einbezogen [siehe Tabelle 3 in: Duffy, 2002].

### 3.5.3 Overdiagnosis-Bias

In der Fall-Kontroll-Studie kann der Ausschluss von Kontrollen mit Brustkrebs zur Reduzierung des sog. Overdiagnosis-Bias führen. Solche Kontrollen könnten „überdiagnostizierte“ Frauen, die überlebt haben, darstellen. Die Kohorten-Studie bedarf keiner Maßnahme gegen Overdiagnosis-Bias, da diese Bias-Art zwar die Anzahl der Brustkrebsfälle unter den Exponierten erhöhen kann, nicht aber die Anzahl der Todesfälle aufgrund von Brustkrebs.

### 3.5.4 Time-of-Diagnosis-Bias

Diese Bias-Art kann auftreten, wenn Brustkrebsfälle eingeschlossen werden, die vor der Einführung des Screenings diagnostiziert wurden. *„Da Frauen mit einer Brustkrebsdiagnose nicht zum Screening eingeladen werden, kann diese Situation in Fall-Kontroll-Studien zu einer Überschätzung der Effekte des Screenings führen, da diese in der Studienzeit*

*beobachteten Todesfälle in Verbindung mit der Nichtteilnahme am Screening gebracht werden würden“* [siehe Anlage 1, Seite 26]. Zur Reduzierung des Time-of-Diagnosis-Bias werden in der Fall-Kontroll-Studie alle Fälle ausgeschlossen, die auf eine Brustkrebsdiagnose vor der Einführung des Programms zurückzuführen sind. Der Einschluss von Fällen, die aufgrund des noch nicht eingeführten Programms nur als Nicht-Teilnehmerinnen zu klassifizieren sind, kann zum Bias zugunsten des Screenings führen.

In der Kohorten-Studie darf die Diagnose Brustkrebs bei den Exponierten frühestens am Datum der ersten Teilnahme am Screening und bei den Nicht-Exponierten frühestens am Datum der ersten Einladung zum Screening im Krebsregister eingetragen sein. Dadurch kann der Time-of-Diagnosis-Bias vermieden werden.

### **3.5.5 Setup-Bias**

Zur Reduzierung des Setup-Bias werden die Kontrollen in der Fall-Kontroll-Studie aus der Liste der zum Screening eingeladenen Frauen in den Zentralen Stellen selektiert. Für die Fälle, die aus den Krebsregistern selektiert werden, wird der Expositionsstatus aus dieser Liste mit zusätzlichen Angaben zur Teilnahme aus den Screening-Einheiten bestimmt. Die Fälle, die keine Eintragung in der Liste der bisher eingeladenen Frauen aufweisen und deren Expositionsstatus dadurch nicht bestimmbar ist, werden ausgeschlossen. Durch den Ausschluss dieser Fälle wird der sog. Setup-Bias vermieden.

In der Kohorten-Studie werden sowohl die Exponierten als auch die Nicht-Exponierten aus der Liste der eingeladenen Frauen in den Zentralen Stellen selektiert. Dadurch kann der Setup-Bias umgangen werden.

## **4 Fachgespräch**

Das Fachgespräch fand am 05.03.2010 im KBV Seminar in Berlin statt. 25 Personen aus 17 Einrichtungen nahmen daran teil (siehe Abbildung 6). Die Veranstaltung dauerte ca. 4 Stunden und wurde von Herrn Dr. Huthmacher (Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit) und Herrn Dr. von Stillfried (ZI) moderiert und von Herrn Heuer (ZI) protokolliert. Die Methodik und die Ergebnisse des SR zu den internationalen Evaluationen wurde von Herrn Velasco vorgetragen (siehe Anlage 1). Mögliche Evaluationskonzepte für Deutschland gemäß diesem Bericht wurden von Herrn Dr. Mukhtar präsentiert.

Name	Einrichtung
Herr Dr. Aubke	Kooperationsgemeinschaft Mammographie
Herr Prof. Dr. Bick	Charité – Institut für Radiologie
Frau Dr. Bock	Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
Herr Dr. Dietz	Bundesministerium für Gesundheit
Herr Dr. Griebel	Bundesamt für Strahlenschutz
Herr Prof. Dr. Hense	Uni Münster Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin
Herr Heuer	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
Frau Prof. Dr. Heywang-Köbrunner	Referenzzentrum Mammografie München
Herr Dr. Huthmacher	Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
Herr Prof. Dr. Jöckel	Uniklinikum Essen Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie
Herr Prof. Dr. Katalinic	Universität Lübeck Institut für Krebsepidemiologie e. V.
Frau Dr. Keller	Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
Herr Dr. Knöpnadel	Kassenärztliche Bundesvereinigung
Herr Dr. Kraywinkel	Robert-Koch-Institut
Frau Malinke	Verband der Ersatzkassen e. V.
Herr Dr. Mukhtar	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
Frau Dr. Nekolla	Bundesamt für Strahlenschutz
Herr Rabe	Kooperationsgemeinschaft Mammographie
Frau Dr. Rehwald	Bundesministerium für Bildung und Forschung
Frau Reckers	Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V.
Herr Dr. von Stillfried	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung
Frau Dr. Stomper	Robert-Koch-Institut
Frau Uschold	GKV Spitzenverband
Herr Velasco	TU Berlin – Fachgebiet Management im Gesundheitswesen
Herr Dr. Weiss	Bundesamt für Strahlenschutz

**Abbildung 9: Liste der Teilnehmer am Fachgespräch**

Die anschließende Diskussion ging davon aus, dass die geplante Evaluation notwendig ist. Kontrovers wurde insbesondere die Frage diskutiert, ob die Bereitstellung und Speicherung der Kontrollnummern und Klartextangaben über Nicht-Teilnehmerinnen des Screenings möglich ist und ob hierfür gegebenenfalls Änderungen in geltenden Normen herbeigeführt oder Abstriche in der Methodik akzeptiert werden sollten.

Die bereits stattgefundenen rechtlichen Änderungen der Krebsfrüherkennungsrichtlinie seien auf die Identifizierung von Intervallkarzinomen und nicht auf die Evaluation der Brustkrebsmortalität ausgerichtet.<sup>14</sup> Die meisten Teilnehmer schätzen eine Änderung der nach langen Verhandlungen modifizierten Krebsfrüherkennungsrichtlinie als zu schwierig ein. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Vereinbarung derartiger Rahmenverträge mehrere Jahre dauern würde. Aufwendig seien auch die notwendigen Änderungen der Landeskrebsregistergesetze.

Seitens der Kooperationsgemeinschaft Mammographie wurde demnach die Frage an die anwesenden Ministeriumsvertreter gerichtet, ob wohl durch gesetzliche Vorgaben zur Evaluation der Brustkrebsmortalität ein notwendiger Rahmen für die Durchführung der Kohortenstudie geschaffen werden könne.

Trotz bestehender Vorbehalte war deshalb eine Tendenz zur Anpassung bestehender rechtlicher Rahmenbedingungen im Fachgespräch zu beobachten. Dabei wurde auf die bereits bestehenden Möglichkeiten des Datenabgleichs mit dem Krebsregister hingewiesen, das eine Screeninghistorie wiedergibt sowie eine Differenzierung nach Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen am Screening erlaubt. Es wurde vorgeschlagen, zur Identifizierung der Nicht-Teilnehmerinnen am Screening das „Zeitfenster“ zu nutzen, in dem entsprechende Angaben dazu vollständig in den Krebsregistern vorhanden sind. Allerdings würde damit eine „Hochrisikopopulation“ identifiziert, da im Krebsregister nur Frauen mit Krebs geführt werden. Die Einrichtung eines „Screening-Registers“ – als separate Datenquelle – könnte Befürchtungen von Patientenseite, insbesondere von Nicht-Teilnehmerinnen, erzeugen. Gegen diese Befürchtung wurde eingewandt, dass diese besondere Datenhaltung

---

<sup>14</sup> KFE-RL §23 (4): Zur Feststellung des Anteils der Intervallkarzinome (§ 22 Absatz 4 der Krebsfrüherkennungsrichtlinie in Verbindung mit Anhang 10 der Anlage 9.2 BMV-Ä/EKV) sowie davon der Anteil falsch-negativer Diagnosen (§ 23 Absatz 1 Satz 2 Nummer 9) und zum Zweck der Evaluation nach Absatz 2 ist ein regelmäßiger – in der Regel jährlicher – pseudonymisierter Abgleich mit den Daten des jeweiligen epidemiologischen Krebsregisters erforderlich.

ausschließlich für die Evaluation vorgesehen sei. Das Zeitfenster würde an Bedeutung verlieren, wenn mit Einverständnis der betreffenden Frauen deren Screeninghistorie über einen längeren Zeitraum in den Screening-Einheiten dokumentiert würde. Außerdem könnte dann ein Vergleich von regelmäßigen und unregelmäßigen Teilnehmerinnen am Screening bezüglich der Brustkrebsmortalität anhand der bestehenden Möglichkeiten des Datenabgleichs mit dem Krebsregister durchgeführt werden.

Weitere Optionen für die Evaluationen des Screenings in Deutschland, die als realistisch eingeschätzt wurden, sind (i) die Berechnung „erwarteter“ Mortalitätsraten ohne Screening, wobei von den internationalen Erfahrungen diesbezüglich profitiert werden kann („modellierte Kontrollgruppe“) und (ii) die Quantifizierung der Zahl der Nicht-Teilnehmerinnen aus aggregierten Daten („Subtraktion“), die aber problematisch sei wegen fehlenden Fallbezugs.

Als Problem wurde gesehen, dass das Screening-Programm ohne Planung einer evaluativen Studie begonnen wurde. Daher sei die Machbarkeit einer Studie höchster Evidenz nicht mehr gegeben, ein „Paket“ aus Kohorten-, Fall-Kontroll- sowie ökologischer Studien sei hingegen realistisch. Dies wurde an mehreren Stellen der Diskussion befürwortet, wie auch der Gedanke eines „Prä-Post-Vergleichs“. Die Designs sollten untereinander verzahnt sein und Confounder möglichst berücksichtigt werden. Wenn sich rechtliche Änderungen für eine gesonderte Datenerhebung als nicht machbar herausstellten, sollten „Eckpunkte“ für eine Kombination der Ansätze erarbeitet werden.

Aufbauend auf der geltenden rechtlichen und technischen Basis sei ohne Neukonzeption der Datenflüsse ein „Königsweg“ für die Evaluation nicht erkennbar, Unsicherheiten der zu erwartenden Ergebnisse seien daher zu akzeptieren. Diese sollten möglichst im Vorfeld identifiziert und quantifiziert werden.

An der vorgeschlagenen Kohortenstudie ist zu kritisieren, dass Familiengeschichte sowie der ökonomische Status der Frauen in der Kohorte nicht erhoben werden und damit nicht berücksichtigt werden können. Wenn derartige Confounder unberücksichtigt bleiben, sei fraglich, ob sich der Aufwand der Studie lohne. Die Frage, „ob Frauen mit hohem Risiko zum Screening gehen“, wäre nicht ausreichend zu beantworten.

Es sei bekannt, dass Teilnehmerinnen „hoch selektiert“ sind. Der Vergleich von Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen wurde als bedeutsam erwähnt, um den Einfluss des Screenings zu untersuchen. Allerdings wurde die „Verfolgung“ von Nicht-Teilnehmerinnen ohne Krebserkrankung als problematisch angesehen. Ergänzend dazu wurde vorgeschlagen, den zeitlichen Abstand zwischen Screeninguntersuchungen als Maß für die „Dosis“ der Teilnahme bei der Definition der Teilnehmerinnengruppen einfließen zu lassen. Es wurde in Frage gestellt, ob als Interventionsgruppe Teilnehmerinnen anzusehen sind oder ob nicht vielmehr die Anspruchsberechtigten als solche anzusehen seien.

Die Frage wurde gestellt, ob bekannt sei, in welchem Maß früher bereits an Brustkrebs erkrankte Frauen Einladungen zum Screening erhalten. Es wurde darauf hingewiesen, dass laut Beiratsbeschluss eine fünfjährige Rezidivfreiheit das Recht auf Screeningteilnahme nach sich zieht. Kontrovers blieb, in welchem Maß Frauen mit Brustkrebsymptomen („symptomatische Frauen“) zum Screening geschickt werden, was verzerrte Ergebnisse einer Evaluation bedeuten würde. Es kam der Hinweis, dass Angaben über Brustkrankungen verfügbar seien, es müsste darauf geachtet werden, diese Angaben tatsächlich auszuwerten.

Aktuell wurde eine „Volllastversorgung“ im Mammographie-Screening gesehen bei einer mittleren Teilnehmerate von 58 % in einer Spanne von 42 bis 83 % je nach Region. Nur unter Volllastversorgung sei eine Kontrollgruppe gegeben. Auf die Frage, ob wirklich alle Frauen angeschrieben wurden, wurde dies für Mitte 2010 mit Ja beantwortet. Weiterhin kam der Hinweis, dass die aktuelle Volllastversorgung nach einer Einführungsphase erzielt wurde, die je nach Region zeitlich stark versetzt war. Dies wurde als erschwerend für Auswertungen eingeschätzt. Kontrovers blieb, ob bereits jetzt die zu evaluierende Mortalitätsänderung erkennbar ist.

Es sollten die hervorragenden Prozessdaten aus 94 Screening-Einheiten genutzt werden, die z. B. erlaubten, „Dosis-Wirkungsbeziehungen“ darzustellen. Die Abnahme fortgeschrittener Krebsstadien wurde als Beispiel dafür erwähnt. Allerdings sind Prozessdaten keine Alternative für die Evaluation von Patienten-relevanten Endpunkten wie der Brustkrebsmortalität. Als wichtig wurde angesehen, neben der Brustkrebsmortalität auch die Gesamtmortalität sowie Lebensqualität zu berücksichtigen.

In der Diskussion über Einverständniserklärungen von Angehörigen der Kontrollgruppe wurde erwartet, dass die Frauen, die ihr Einverständnis geben, hochselektiert sein werden mit der daraus folgenden Verzerrung der Studienergebnisse. Es wurde der Vorschlag gemacht, in der Kontrollgruppe eine Befragung vorzusehen, um Confounder zu erheben. Dem könnte der für eine Befragung zu erwartende Aufwand entgegenstehen.

Insgesamt wirkten die im Fachgespräch ergänzend vorgeschlagenen Ansätze eher als „Sammelsurium“ zahlreicher Ideen. Entgegen der Absicht des Vorhabens, konnte jedoch im Fachgespräch leider kein Konsens über die möglichst konkrete Vorgehensweise bezüglich der Mortalitätsevaluation erzielt werden. Die Diskussionsergebnisse sollen von den Bundesministerien im Diskurs mit Wissenschaftlern innerhalb der nächsten sechs Monate geklärt werden, um im 3. Quartal 2010 eine Ausschreibung und einen Projektbeginn bis Ende 2010 zu ermöglichen. Die Zahl der Ausschreibungen ist noch zu klären, bevorzugt wird eine einzige Ausschreibung, um Projektdauer und Verantwortlichkeiten einheitlich zu halten. Wahrscheinlich kommt es nicht zu einem Einzelvorhaben, sondern zu einem Verbundprojekt mit mehreren Partnern.

Herr Dr. Huthmacher äußerte abschließend, dass der Vorhabensbericht dem Bundesamt für Strahlenschutz zugesandt wird, dem dann ein weiteres Fachgespräch folgt, um das beabsichtigte Konsortium zu bilden und vorab die zu erwartenden Unsicherheiten der vorgeschlagenen Konzepte herauszuarbeiten. Diese Ergebnisse werden wiederum rückgekoppelt an die Teilnehmer des Fachgesprächs.

## Literatur

Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research* (3rd edition). Blackwell, 1994.

Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research II. Design and analysis of cohort studies*. Lyon: IARC Scientific Publications; 1987.

Duffy SW, Tabar L, Chen HH, Holmqvist M, Yen MF, Abdsalah S, Epstein B, Frodis W, Ljunberg E, Hedborg-Melander C, Sundbom A, Tholin M, Wiege M, Akerlund A, Wu HM, Tung TS, Chiu CP, Huang CC, Smith RA, Rosen M, Stenbeck M, Holmberg L. (2002) The impact of organized mammography service screening on breast carcinoma mortality in seven Swedish counties – a collaborative evaluation. *Cancer* 2002; 95:458-469.

Gabe R, Tryggvadóttir L, Sigfússon BF, Ólafsdóttir GF, Sigurðsson K, Duffy SW. (2007) A case-control study to estimate the impact of the Icelandic population-based mammography screening program on breast cancer death. *Acta Radiologica* 2007; 48: 948-955.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2009a): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses vom 21. August 2008 über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie: Datenfluss Evaluation Mammographiescreening, vom 15. Oktober 2009.

Gemeinsamer Bundesausschuss (2009b): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses vom 21. August 2008 über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie: Datenfluss Evaluation Mammographiescreening, vom 15. Oktober 2009.

Gigerenzer G, Wegwarth O (2008): Risikoabschätzung in der Medizin am Beispiel der Krebsfrüherkennung, *Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. Wesen*, 2008, 102: 513-519.

Gøtzsche PC, Nielsen M (2006): Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006.

IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol.7: Breast Cancer Screening.. Lyon, France: IARC; 2002, 248

Kooperationsgemeinschaft Mammographie (2009): Evaluationsbericht 2005-2007; Berlin, 2009.

Kooperationsgemeinschaft Mammographie, Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU), Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2008): Mammographie-Screening in Deutschland –Erfahrungen und Perspektiven; Zahlen und Fakten zum Mammographie-Screening in Deutschland, 2008.

Kooperationsgemeinschaft Mammographie (2006): Mammographie-Screening in Deutschland – Abschlussbericht der Modellprojekte, 2006.

Mühlhauser I, Höldke B (2002): Information zum Mammographiescreening – vom Trugschluss zur Ent-Täuschung, *Radiologe*, 2002, 42: 299-304.

Puliti D, Miccinesi G, Collina N, de Lisi V, Federico M, Ferretti S, Finarelli AC, Foca F, Mangone L, Naldoni C, Petrella M, Ponti A, Segnan N, Sigona A, Zarccone M, Zorzi M, Zappa M, Paci E, the IMPACT Working Group. (2008) Effectiveness of service screening: a case–control study to assess breast cancer mortality reduction. *British Journal of Cancer* 2008; 99: 423-427.

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL) in der Fassung vom 18. Juni 2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, Nr. 148a, in Kraft getreten am 3. Oktober 2009.

Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (2008): Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends, 6. überarbeitete Auflage, Berlin, 2008.

Roder D, Houssami N, Farshid G, Gill G, Luke C, Downey P, Beckmann K, Iosifidis P, Grieve L, Williamson I. (2008) Population screening and intensity of screening are associated with reduced breast cancer mortality: evidence of efficacy of mammography screening in Australia. *Breast Cancer Research and Treatment* 2008; 108: 409-416.

Sasieni PD, Cuzick J, Lynch-Farmery E (1996) Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Coordinating Network for Cervical Screening Working Group. *Br J Cancer*;73:1001–05.

Schelhase T, Weber S (2007) Die Todesursachenstatistik in Deutschland: Probleme und Perspektiven. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 50(7):969-76.

Shapiro S et al. (1998): Breast cancer screening programmes in 22 countries; *International Journal of Epidemiology*, 1998, 27: 735-742.

Statistisches Bundesamt (2009): Todesursachen in Deutschland – Gestorbene in Deutschland an ausgewählten Todesursachen 2007, Fachserie 12 Reihe 4, Wiesbaden, 2009.