

Ressortforschungsberichte zum Strahlenschutz

Evaluation der Brustkrebsmortalität im Deutschen
Mammographie-Screening-Programm
- Vorhaben 3610S40002 und 3614S40002

Auftragnehmer:
Westfälische Wilhelms-Universität Münster

H.-W. Hense
H. Barlag
S. Bartholomäus
K. Giersiepen
T. Krähling
I. Langner
I. Wellmann

Das Vorhaben wurde mit Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und
Reaktorsicherheit (BMUB) und im Auftrag des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) durchgeführt.

Dieser Band enthält einen Ergebnisbericht eines vom Bundesamt für Strahlenschutz im Rahmen der Ressortforschung des BMUB (UFOPLAN) in Auftrag gegebenen Untersuchungsvorhabens. Verantwortlich für den Inhalt sind allein die Autoren. Das BfS übernimmt keine Gewähr für die Richtigkeit, die Genauigkeit und Vollständigkeit der Angaben sowie die Beachtung privater Rechte Dritter. Der Auftraggeber behält sich alle Rechte vor. Insbesondere darf dieser Bericht nur mit seiner Zustimmung ganz oder teilweise vervielfältigt werden.

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung des Auftragnehmers wieder und muss nicht mit der des BfS übereinstimmen.

BfS-RESFOR-123/17

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:
urn:nbn:de:0221-2017050314273

Salzgitter, Mai 2017

Abschlussbericht

Machbarkeitsstudien zur Evaluation der Brustkrebs-assoziierten Sterblichkeit im deutschen Mammographie-Screening-Programm

UFO-Plan 3610S40002

UFO-Plan 3614S40002

Hans-Werner Hense

**Hagen Barlag
Sebastian Bartholomäus
Klaus Giersiepen
Tobias Krähling
Ingo Langner
Ina Wellmann**

15. März 2017

Der Bericht gibt die Auffassung und Meinung der Auftragnehmerin wieder
und muss nicht mit der Meinung der Auftraggeberin übereinstimmen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Generalunternehmer | 4 |
| Unterauftragnehmer | 5 |
| Glossar | 6 |
| 1_ Zusammenfassung der Ergebnisse | 10 |
| Machbarkeitsstudie I (1. Juli 2012 – 30. September 2014) | 10 |
| Machbarkeitsstudie II (1. Januar 2015 – 30. September 2016) | 11 |
| Ergebnisse | 13 |
| Modell EKR NRW | 13 |
| Modell GKV - BIPS | 14 |
| Modell GKV – SOCIUM Bremen | 16 |
| Maßnahmen zur Kontrolle des Healthy Screenee Bias | 16 |
| Korrekturfaktoren | 16 |
| Propensity Score Verfahren | 18 |
| Modell KKR Sachsen | 18 |
| Modell Klinische Krebsregister | 19 |
| Studie zur Strahlenexposition bei Mammographie | 20 |
| Begleitstudien zum Grauen Screening | 21 |
| Schlussfolgerungen | 22 |
| Durchführungskonzept für eine Hauptstudie | 23 |
| 2_ Einleitung und Hintergrund | 24 |
| Machbarkeitsstudie I (1. Juli 2012 – 30. September 2014) | 25 |
| Konzepte für die Evaluationsanalysen unter Berücksichtigung des Selektions-Bias | 28 |
| Machbarkeitsstudie II (1. Januar 2015 – 30. September 2016) | 31 |
| 3_ Stand der Forschung zum Thema | 33 |
| Evidenzbeschaffung | 33 |
| Aktuelle Studien von besonderer Relevanz für das Projekt | 33 |
| Fazit | 38 |
| 4_ Projektmanagement | 39 |
| Koordination | 39 |
| Administration | 40 |
| 5_ Teilstudien des Generalunternehmers | 42 |
| Validierungsstudie | 42 |
| Konfirmationsstudie | 42 |
| Graues Screening | 43 |
| Ermittlung eines Korrekturfaktors | 44 |
| Ermittlung der Vergleichsrate P_C | 45 |
| Brustkrebs-Sterberate unter den Studienteilnehmerinnen (P_T) | 48 |
| Erste Zwischenanalyse zum Korrekturfaktor | 50 |
| Brustkrebs-Sterberate unter den Studien-Nicht-Teilnehmerinnen (P_{NT}) | 51 |
| Berechnung von Post hoc MRR, Korrekturfaktor und ‚Causal MRR‘ | 57 |
| Zusammenfassung | 58 |
| 6_ Modell Epidemiologisches Krebsregister NRW | 59 |
| Einführung | 59 |
| Datenschutzrechtliche Rahmenbedingungen | 61 |

| | |
|--|-----|
| Rahmenbedingungen auf Grund der Art des Vorhabens..... | 65 |
| Potenzielle Datenhalter | 67 |
| Bestimmung der Merkmale und der beteiligten Institutionen..... | 76 |
| Datenmodelle für die verschiedenen Regionen | 77 |
| <i>Modell A</i> | 78 |
| <i>(Bevölkerungsbasiert, Datenabgleich mit Krebsregistern, mit KV-Daten)</i> | 78 |
| Modell B..... | 79 |
| <i>(Kassenbasiert, ohne vollständigen Datenabgleich mit Krebsregistern)</i> | 79 |
| Definition der Datenhalter | 80 |
| <i>Modell A</i> | 80 |
| <i>Modell B</i> | 81 |
| Verortung der Datenverarbeitenden Einrichtungen..... | 82 |
| Pseudonymisierungsdienst (PSD) | 82 |
| Datenzusammenführende Stelle (DZS)..... | 82 |
| Evaluierende Stelle (ES) | 82 |
| Gesetzliche Ermächtigungsgrundlagen | 83 |
| Datenbereitstellung | 83 |
| Verarbeitung der Daten | 84 |
| Grundmodell des Datenflusses..... | 85 |
| Das Verfahren des vormaligen EKR NRW | 85 |
| Anonymisierungsverfahren..... | 88 |
| k-Anonymität und l-Diversität | 90 |
| Datenschutzprinzipien | 91 |
| „Blinde“ Anonymisierung..... | 94 |
| Das Grundmodell im Detail:..... | 95 |
| Übersicht..... | 100 |
| Ergebnisse..... | 104 |
| Aktueller Stand Modell A..... | 104 |
| Datenhaltung / Datenfluss..... | 106 |
| Testläufe mit Simulationsdaten im Softwarepaket SecuNym | 109 |
| 7_ Modell GKV-Daten: BIPS Bremen..... | 110 |
| Einleitung..... | 110 |
| Ausgangssituation und Datenbasis..... | 111 |
| Übermittlung, Haltung und Nutzung der GKV- Daten für die Evaluationsstudie..... | 115 |
| Nutzbarkeit der GKV-Daten für eine Evaluierungsstudie..... | 120 |
| Validierung des Status Tod und des Todesdatums in GKV-Daten..... | 126 |
| Ergebnisse | 127 |
| Fazit..... | 128 |
| Anreicherung der GKV-Daten mit amtlicher Todesursache | 128 |
| Details zum Vorgehen für den Abgleich | 129 |
| Ergebnisse | 130 |
| Fazit..... | 132 |
| Evaluierung des Algorithmus für Todesursache Brustkrebs | 133 |
| Ergebnisse auf Populationsebene..... | 134 |
| Ergebnisse auf Individualebene | 135 |
| Fazit..... | 136 |
| Vorarbeiten zur Übermittlung von GKV-Daten an eine DZS | 136 |

| | |
|--|-----|
| Konzeptdetails für die Evaluationsanalysen auf Basis der GKV-Daten | 138 |
| Analytische Ansätze | 140 |
| Endpunkt Inzidenz-basierte Brustkrebsmortalität | 140 |
| Methoden zur Reduktion des Selbstselektionsbias | 141 |
| Komorbiditätsscores | 142 |
| Propensity Score-Verfahren..... | 142 |
| Methodisches Vorgehen..... | 146 |
| Ergebnisse | 148 |
| Endpunkt Gesamtmortalität | 148 |
| Endpunkt Brustkrebsmortalität | 149 |
| Fazit..... | 150 |
| Perspektiven | 151 |
| 8_ Modell GKV: SOCIUM Bremen | 154 |
| Hintergrund | 154 |
| Fragestellungen | 154 |
| Methoden | 154 |
| Datengrundlage | 154 |
| Studienpopulation | 155 |
| Definition der Kohorte | 157 |
| Ergebnisse..... | 162 |
| Repräsentativität der Studienpopulation | 162 |
| Teilnahme an Screening-Mammographien | 164 |
| Inzidenz invasiver Karzinome der Brust (ICD-10 C50) | 165 |
| Gesamtmortalität..... | 166 |
| Mortalitätsschätzung für Brustkrebs | 168 |
| Perspektiven | 170 |
| 9_ Modell Klinische Krebsregisterdaten Sachsen | 172 |
| Hintergrund | 172 |
| Datenbasis | 173 |
| Datenhalter und datenschutzrechtliche Rahmenbedingungen | 173 |
| Aufbau der Kohorten | 176 |
| Gründe für die Beendigung des Modell Sachsen zum Haltepunkt in MACH I | 177 |
| 10_ Einbeziehung Klinischer Krebsregister | 179 |
| Hintergrund | 179 |
| Überblick..... | 179 |
| Ergebnisse..... | 180 |
| Definition und Begründung der notwendigen Datensätze und Auswertungen..... | 180 |
| Prüfung auf Vorliegen der Daten bei den Registern..... | 182 |
| Prüfung der Verwendbarkeit bisheriger Einverständniserklärungen..... | 185 |
| Entwicklung neuer Datenschutz- und Datenflusskonzepte..... | 186 |
| Vollkonzept | 186 |
| Minimalkonzept..... | 188 |
| Konzept für Auswertungen von Altdaten | 189 |
| Umsetzung der vorgeschlagenen Verfahren | 190 |
| 11_ Strahlenexposition | 192 |
| Hintergrund | 192 |
| Methode zur Ermittlung und Vergleichbarkeit der mittleren Parenchymdosis | 194 |

| | |
|--|-----|
| Korrektur der Kompressionshöhe..... | 195 |
| Berechnung der Einfalldosis | 195 |
| Datenbank für Expositionsdaten | 197 |
| Ermittlung der Strahlenexposition im MSP | 198 |
| Allgemeine Ausgangslage | 198 |
| Verfügbare Datenquellen und Datenfluss in NRW | 199 |
| Festgestellte Defizite des MaSc-Exports..... | 201 |
| Maßnahmen zur Verbesserung der Datenqualität des MaSc-Exports..... | 202 |
| Import der MaSc-Exporte in die MaStEx-DB..... | 206 |
| Matching des Mammographiegerätes, Bereinigung und Plausibilitätsprüfung..... | 207 |
| MammaSoft als Datenquelle für Expositionsdaten | 210 |
| Strahlenexposition bei kurativen Mammographieuntersuchungen (ExMSP)..... | 211 |
| Ausgangslage | 211 |
| Beschreibung des Datenkollektivs | 213 |
| Dokumentationsqualität bei kurativen Betreibern | 215 |
| Unterschiede der verwendeten Projektionsarten..... | 218 |
| Mängelhäufigkeiten bei jährlichen Konstanzprüfungen | 218 |
| Verteilung nach Patientenalter und Kompressionshöhe | 220 |
| Mittlere Parenchymdosis..... | 221 |
| Vergleich der Kontrast-Detail-Auflösung..... | 224 |
| Abweichung der angezeigten zur berechneten AGD..... | 225 |
| Limitationen und Kritikpunkte..... | 226 |
| Limitationen für die Hauptstudie..... | 226 |
| Perspektive | 227 |
| 12_Durchführungskonzept für eine Hauptstudie | 229 |
| Hintergrund | 229 |
| Durchführungskonzept: Alternative Optionen..... | 235 |
| „Evaluations“-Studie | 235 |
| „Monitoring“-Studien | 237 |
| Einzelheiten eines Durchführungskonzeptes in Stichpunkten..... | 241 |
| Projektmanagement und Projektkoordination | 241 |
| Regionales und Zentrales Datenmanagement | 241 |
| Prospektive Epidemiologische Studien auf Basis der EKR:..... | 241 |
| Prospektive Epidemiologische Studien auf GKV-Basis: | 242 |
| Prospektive Epidemiologische Studien auf KKR-Basis:..... | 243 |
| Ergänzungsstudien zu den Prospektivstudien:..... | 244 |
| Begleitstudien | 245 |
| Begleitstudien zur Strahlenexposition..... | 246 |
| Anhang_Literatur- und Referenzliste | 247 |
| Publikationen der zentralen Datenbank zum Thema 2011 – Juli 2016..... | 247 |
| Referenzen für Kapitel 5_Modell EKR NRW | 255 |
| Referenzen für Kapitel 7_Modell GKV: SOCIUM Bremen | 255 |
| Referenzen für Kapitel 10_Strahlenexposition | 256 |

Westfälische Wilhelms-Universität Münster,

Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Bereich Klinische Epidemiologie:

Marlies Kuhlmann-Schmedding

Ina Wellmann, Dipl.-Stat., PD Dr. Jürgen Wellmann

Dr. Andrea Fuhs

Prof. Dr. Hans-Werner Hense

Unterauftragnehmer

Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen gGmbH:

Sebastian Bartholomäus, Dipl.-Inform.

Martin Drees, Dipl.-Inform.

Dr. Oliver Heidinger (Geschäftsführer)

Abteilung Prävention und Evaluation,

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, Bremen

Dr. Ingo Langner

Dirk Enders, Dipl.-Math.

Dr. Antonios Douros

Steffen Dreger, M.Sc. Geographie

Dr. Florence Samkange-Zeeb, MPH

Prof. Dr. Ulrike Haug

Prof. Dr. Hajo Zeeb

Abteilung Gesundheit, Pflege und Alterssicherung

SOCIUM - Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik, Universität Bremen

Dr. Klaus Giersiepen, MPH

Jonas Czwikla, M.A.

Prof. Dr. Heinz Rothgang

Tumorepidemiologie, Universitäts KrebsCentrum Dresden;

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, an der Technischen Universität Dresden

Dr. Olaf Schoffer

Prof. Dr. Stefanie Klug

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Berlin

Dr. Hagen Barlag, Arzt, Dipl.-Inform.

PD Dr. Monika Klinkhammer-Schalke

Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster

Tobias Krähling, MSc Physik

Dipl.-Ing. Horst Lenzen

Prof. Dr. Walter Heindel

Glossar

| Abkürzung | Erklärung |
|---------------|--|
| ADT | Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren |
| BDS ADT/GEKID | Basisdatensatz der Krebsregistrierung |
| AES | Kryptographisches Verfahren |
| AGD | Average Glandular Dose |
| AKI | Altersstandardisierte kumulative Inzidenz |
| ALARA | As Low As Reasonably Achievable |
| AOLG | Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden |
| APC | Age-Period-Cohort |
| APEX | Oracle Application Express |
| ATC | Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation |
| BA | Belichtungsautomatik |
| BCS | Breast Conserving Surgery |
| BDSG | Bundesdatenschutzgesetz |
| BfDI | Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit |
| BfS | Bundesamt für Strahlenschutz |
| BK | Brustkrebs |
| BMG | Bundesministerium für Gesundheit |
| BMUB | Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit |
| BMV-Ä | Bundesmantelvertrag Ärzte |
| BSI | Bundesamt für Sicherheit in der Informationstechnik |
| BVA | Bundesversicherungsamt |
| CC | Cranio-caudal (Projektion bei Mammographie) |
| CDMAM | Contrast Detail Mammography (Phantom) |
| CR | Computed Radiography |
| CVT | Virtuelle Kontrollgruppe |
| DCO | Death Certificate Only |
| DH | Datenhalter |
| DICOM | Digital Imaging and Communications in Medicine |
| DKG | Deutsche Krebsgesellschaft e.V. |
| DR | Digital Radiography |
| DRG | Diagnosis Related Groups |
| DSK | Datenschutzkonzept |
| DZS | Datenzusammenführende Stelle |
| EBM | Einheitlicher Bewertungsmaßstab |
| ECB | Kryptographisches Verfahren |
| ECIES | Kryptographisches Verfahren |
| EDAT | Epidemiologische Daten |
| EKR | Epidemiologisches Krebsregister |
| EKR-MS | Epidemiologisches Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster |
| EMA | Einwohnermeldeamt |
| EPQC | European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening |
| ES | Evaluiierende Stelle |

| Abkürzung | Erklärung |
|------------------|--|
| ExMSP | Expositionsdaten Mammographie-Screening-Programm |
| FN | Forschungsnehmer |
| GÄ | Gesundheitsämter |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GEKID | Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. |
| GKR | Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GU | Generalunternehmer |
| HB | Hansestadt Bremen |
| HDPS | Hochdimensionale Propensity Score |
| HER2/neu | Human epidermal growth factor receptor 2 |
| HMAC | Kryptographisches Verfahren |
| HR | Hazard Ratio |
| HSB | Healthy Screenee Bias |
| HVL | Half Value Layer |
| IARC | International Agency for Research on Cancer |
| IBM | Inzidenz-Basierte-Brustkrebsmortalität |
| IBK | Inzidenter Brustkrebs |
| ICD | Internationale Klassifikation der Krankheiten |
| IDAT | Identifizierende Daten |
| IGMR | Institut für Informations-, Gesundheits- und Medizinrecht |
| IPT | Inverse-Probability of Treatment |
| JKP | Jährliche Konstanzprüfung |
| KBV | Kassenärztliche Bundesvereinigung |
| KF | Korrekturfaktor |
| KFE-RL | Krebsfrüherkennungs-Richtlinie |
| KFRG | Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz |
| KI | Konfidenzintervall |
| KK | Krankenkassen |
| KKR | Klinische Krebsregister |
| KoopG | Kooperationsgemeinschaft Mammographie |
| KV | Kassenärztliche Vereinigung |
| KVNO | Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein |
| KVWL | Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe |
| LDI | Landesbeauftragter für Datenschutz und Informationsfreiheit |
| LKR | Landeskrebsregister |
| LKRG | Landeskrebsregistergesetz |
| LSKN | Landesbetrieb für Statistik und Kommunikationstechnologie Niedersachsen |
| MACH I | Erste Phase der Machbarkeitsstudie (Laufzeit 07.2012 bis 09.2014) |
| MACH II | Zweite Phase der Machbarkeitsstudie (Laufzeit 01.2015 bis 09.2016) |
| MDAT | Medizinische Daten |
| ME | Mammographie-Einheit |

| Abkürzung | Erklärung |
|-----------|---|
| MGEPA | Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter |
| MLO | Medio-lateral oblique (Projektion bei Mammographie) |
| MRR | Mortality Rate Ratio |
| MSP | Mammographie-Screening-Programm |
| MX | Mastektomie |
| MZN | Meldungszuordnungsnummern |
| NE | Nicht Eingeladene |
| NHSBSP | National Health System Breast Screening Program (England) |
| NI | Niedersachsen |
| NPTRNG | Nicht-physikalische nicht-deterministische Zufallszahlengeneratoren |
| NRW | Nordrhein-Westfalen |
| NT | Nicht-Teilnehmerinnen am deutschen MSP |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| OR | Odds Ratio |
| PACS | Picture Archiving and Communication System |
| PAS 1054 | Prüfverfahren für digitale Mammographie-Einrichtungen |
| PID | Personen-Identifizierer |
| PKCS7 | Kryptographisches Verfahren |
| PKG | Personenkryptogramme |
| PKV | Private Krankenversicherung |
| PS | Propensity Score |
| PSD | Pseudonymisierungsdienst |
| PSN | Pseudonyme |
| PVA | Programmverantwortlicher Arzt |
| QS-RL | Qualitätssicherungs-Richtlinie |
| RB | Regierungsbezirk |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie |
| RDS | Registerdatensammelstelle |
| RIS | Radiologie Informationssystem |
| RKI | Robert-Koch-Institut |
| RöV | Röntgenverordnung |
| RPS | Registerpseudonymisierungsstelle |
| RR | Relatives Risiko |
| RZ | Referenzzentrum |
| SA | Sachsen |
| SE | Screening-Einheit |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SKRG | Saarländisches Krebsregistergesetz |
| SMR | Standardized Mortality Ratios |
| StG | Steuerungs-Gremium |
| TLS | Kryptographisches Verfahren |
| TMF | Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung |
| TNM | Internationale Klassifikation bösartiger Tumoren |
| TU | Todesursache |

| Abkürzung | Erklärung |
|------------------|--|
| UA | Unterauftragnehmer |
| ÜG | Übereinstimmungsgewicht |
| VED | Virtuelle Einladungsdaten |
| WB | Wissenschaftlicher Beirat |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |
| ZEBRA | Zentrum für die Evaluation der Brustkrebs-assoziierten Mortalität im MSP |
| ZfKD | Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts Berlin |
| ZS | Zentrale Stellen |

1_Zusammenfassung der Ergebnisse

Der Deutsche Bundestag beschloss 2002 auf der Grundlage der ‚European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis‘ die Einführung eines qualitätsgesicherten und bevölkerungsbezogenen Mammographie-Screening-Programms (MSP) in Deutschland, das in den Jahren 2005 bis 2009 sukzessiv aufgebaut wurde und seither bundesweit flächendeckend mit über 90 Screening-Einheiten implementiert ist. Das übergeordnete Ziel des MSP ist die nachhaltige Verringerung der Brustkrebsmortalität. Grundlage der bisherigen zeitlich befristeten Genehmigung gemäß Röntgenverordnung sind Ergebnisse von großen randomisierten Studien zum Mammographie-Screening außerhalb Deutschlands, die aber schon 20 und mehr Jahre zurückliegen. Aktuelle Ergebnisse zum Nutzen des in Deutschland durchgeführten MSP liegen bisher noch nicht vor.

Vom Bundesamt für Strahlenschutz erfolgte am 23.05.2011 die Ausschreibung eines Forschungsprojektes zur Evaluation der Brustkrebsmortalität im deutschen Mammographie-Screening-Programm. Finanziert wird das derzeit über einen geplanten Zeitraum von zehn Jahren laufende Forschungsvorhaben vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB), dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und den Trägern der Kooperationsgemeinschaft Mammographie (KoopG).

Ziel des Forschungsvorhabens war es, den Einfluss des deutschen MSP auf die Brustkrebsmortalität mit Hilfe mehrerer, sich gegenseitig ergänzender und eng miteinander verzahnter epidemiologischer Beobachtungsstudien zuverlässig zu analysieren. Aufgrund der komplexen Organisations- und Datenstrukturen des MSP und des deutschen Melde- und Gesundheitswesens sowie den Auflagen des Datenschutzes wurden der angestrebten Hauptstudie zunächst zwei Machbarkeitsstudien vorgeschaltet.

Machbarkeitsstudie I (1. Juli 2012 – 30. September 2014)

Zu den zentralen Aufgaben der ersten Machbarkeitsstudie (MACH I, UFOPLAN 3610S40002) zählte es gemäß der Leistungsbeschreibung, über einen Zeitraum von zunächst zwei Jahren zu klären, ob und in welcher Weise eine Nutzung und Verknüpfung von evaluationsrelevanten Daten möglich ist. Insbesondere sollte geprüft werden, ob und wie sich die bei verschiedenen Datenhaltern – epidemiologische und klinische Krebsregister, gesetzliche

Krankenkassen und MSP-Screening-Einheiten - vorliegenden Daten zusammenführen lassen. Dazu sollte auf der Grundlage aktuell bestehender rechtlicher und organisatorischer Gegebenheiten – das heißt, ohne eine weitergehende Anpassung der gesetzlichen Grundlagen und ohne zusätzliche Datenerhebungen – die Verfügbarkeit, Zugänglichkeit, Nutzbarkeit und Validität der an verschiedenen Stellen im Gesundheitssystem vorhandenen Informationen geprüft werden.

Die Konzepte für Datenflüsse und Datenschutz sollten in Modellregionen möglichst mit Echtdateien getestet werden. Ein Modell zur Nutzung von Daten aus epidemiologischen Krebsregistern orientierte sich dabei an den rechtlichen Rahmenbedingungen des Krebsregistergesetzes NRW. Das Modell zur Nutzung der Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) wurde von zwei Unterauftragnehmern mit den Datensätzen verschiedener Kassen durchgeführt. Das Modell KKR Sachsen strebte die Nutzung der in den klinischen Krebsregistern von Sachsen gesammelten Daten zum klinischen Verlauf an. Zentrales Ziel der Begleitstudie zur Strahlenexposition war die Überprüfung der Machbarkeit einer repräsentativen Dosisermittlung innerhalb und außerhalb des MSP.

Bei den explorativen Analysen der GKV-Daten in der MACH I zeigte sich, dass die Gesamtsterblichkeit unter den Nicht-Teilnehmerinnen des MSP etwa doppelt so hoch war wie unter den Teilnehmerinnen, so dass von einem starken Selbstselektions-Bias (oder ‚Healthy Screenee Bias‘ (HSB)) ausgegangen werden musste, der sich unmittelbar auf den Endpunkt der Evaluation auswirken würde.

Machbarkeitsstudie II (1. Januar 2015 – 30. September 2016)

Die Leistungsbeschreibung der MACH II betonte deshalb, dass vor allem die aufgezeigten Selektionsprobleme im Hinblick auf die Ausgestaltung der Hauptstudie gelöst werden sollten. Zunächst wurde in einer Validierungsstudie der GKV-Datensatz über einen Abgleich mit den in NRW verfügbaren Todesursachen angereichert. Die Ergebnisse bestätigten die explorativen Analysen bezüglich der Größenordnung der Unterschiede in der Gesamtsterblichkeit. Es wurden Berechnungsverfahren für „Korrekturfaktoren“ entwickelt, die auf der Basis von Bevölkerungsdaten eine Abschätzung der Selektion ermöglichen sollten. GKV-Daten wurden genutzt, um in einem „Propensity-Score-Ansatz“ einen möglichst unverzerrten Vergleich von MSP-Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen zu erreichen.

Außerdem sollten Daten zu Therapieverfahren und Krankheitsverläufen aus klinischen Krebsregistern (KKR) verfügbar gemacht werden. Mit konkreten Empfehlungen zur Ausgestaltung einer Hauptstudie in Form eines Durchführungskonzeptes sollte die Machbarkeitsphase abgeschlossen werden.

Das Projektmanagement betraf vor allem die Sicherstellung der Kompatibilität und Konsistenz der verfügbaren Daten für übergreifende Lösungen. Dies erforderte eine Abstimmung der Datenbanksysteme, der Schnittstellen, der Datenflüsse und des Variablenumfangs. Die technischen Verfahren zum Datenexport wurden weiter entwickelt. Auf einem für alle Unterauftragnehmer zugänglichen Server wurde der aktuelle Stand der Forschung zum Thema durch halbjährliche Literaturrecherchen sichergestellt. In Zwischenberichten wurde inhaltlich über den Sachstand informiert und der weitere Projektfortgang wurde regelmäßig mit dem Wissenschaftlichen Beirat und dem Steuerungsgremium abgestimmt. Das Steuerungsgremium wurde durch das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB) in Kooperation mit dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und der Kooperationsgemeinschaft Mammographie (KoopG - Träger der KoopG sind der Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)) gegründet; weitere Mitglieder sind das Robert-Koch-Institut (RKI), das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) und der Vorsitzende des Wissenschaftlichen Beirates (WB) sowie ein Vertreter der zuständigen Länderbehörden (AOLG) und eine Patientenvertretung. Das Steuerungsgremium schafft die organisatorischen und finanziellen Rahmenbedingungen für eine erfolgreiche Abwicklung der sich ergänzenden Vorhaben zur Mortalitätsevaluation des deutschen MSP, und es legt Konzeption und Inhalt dieser Evaluation fest. Der Wissenschaftliche Beirat unterstützt das Steuerungsgremium bei der Konzeption und der Gestaltung von Inhalt und Zielsetzung der Forschungsvorhaben. Er berät das Steuerungsgremium bei der Projektbegleitung und bewertet die Projektfortschritte und die Studienergebnisse.

Ergebnisse

Modell EKR NRW

Nach den vorliegenden gesetzlichen Rahmenbedingungen wurde ein Verfahren zur Erhebung, Zusammenführung, Anonymisierung, Speicherung und Weitergabe der Daten entwickelt. Dabei umfasste der angestrebte Datenfluss die Extraktion und Transformation der benötigten Informationen von den unterschiedlichen Datenhaltern (DH), den Transfer der Daten zu einer datenzusammenführenden Stelle (DZS), das Verfahren der Zusammenführung sowie die Aufbewahrung der Daten für die Dauer des Vorhabens, die Anonymisierung und Bereitstellung des Datenbestands für eine evaluierende Stelle (ES) und die Verfahren zur Weitergabe von Auszügen dieses anonymisierten Datenbestands an externe Forschungsnehmer (FN) .

Die für die Studie zu untersuchende Kohorte besteht aus vier Gruppen: MSP-Teilnehmerinnen, die nicht an Brustkrebs erkrankt sind; MSP-Teilnehmerinnen, die an Brustkrebs erkrankt sind; Nicht-Teilnehmerinnen am MSP, die nicht an Brustkrebs erkrankt sind und MSP-Nicht-Teilnehmerinnen, die an Brustkrebs erkrankt sind. Die Konzepte zu Datenfluss und Datenhaltung wurden so entwickelt, dass keine individuellen Einverständniserklärungen anspruchsberechtigter Frauen und auch keine neuen gesetzlichen Ermächtigungsgrundlagen für Datenverknüpfungen verschiedener Datenhalter nötig wurden.

Die datenschutzgerechte Zusammenführung und Anonymisierung der Daten von verschiedenen Datenhaltern in einer DZS baut auf den erprobten und evaluierten Verfahren des Landeskrebsregisters NRW auf. Dabei erfolgt eine Datenverknüpfung in der DZS mittels eines probabilistischen Record Linkage auf Grundlage von so genannten Meldungs- zuordnungsnummern. Ein neues, sich daran anschließendes und als "Blinde Anonymisierung" bezeichnetes Verfahren auf Basis verschlüsselter epidemiologischer Daten - mit der Option der Auswahl jeweils geeigneter Aggregationsstufen - erlaubt die Sicherstellung von zuvor quantitativ definierten Niveaus für Anonymität. Das Datenfluss- und Datenschutzkonzept wurde im April 2015 von den zuständigen Stellen als im Einklang mit den Anforderungen des Datenschutzes eingestuft.

Das Landeskrebsregister NRW (bis zum 01.04.2016 Epidemiologisches Krebsregister NRW) hat im Rahmen der Machbarkeitsstudie eine spezielle Software SecuNym entwickelt, die sämtliche Datenverarbeitungsprozesse des datenschutzrechtlich geprüften und entwickelten Datenfluss- und Datenhaltungskonzeptes abbildet. Die Software gliedert sich in verschiedene Module, die jeweils für die verschiedenen Datenhalter, für den Pseudonymisierungsdienst und die Datenzusammenführende Stelle entwickelt und erfolgreich getestet wurden. Tests mit sehr großen Datenmengen konnten bisher noch nicht durchgeführt werden, weil die Ausgestaltungen der regionalen bzw. gegebenenfalls auch der übergreifenden DZS noch nicht spezifiziert worden sind.

Grundsätzlich sind zwei Datenflussmodelle zu unterscheiden. Im Modell A wird ein Datenabgleich zwischen epidemiologischen Krebsregistern (EKR) und den Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) angestrebt. Die Daten zu Screeninghistorie, inzidenten Brustkrebserkrankungen, Vitalstatus und Todesursache Brustkrebs für MSP-Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen mit Brustkrebs sowie für MSP-Teilnehmerinnen ohne Brustkrebs (die temporär während des Intervallkarzinomabgleichs in den EKR vorliegen) entstammen dabei dem jeweiligen EKR. Die Informationen zu nicht an Brustkrebs erkrankten Nicht-Teilnehmerinnen werden als pseudonymisierte Daten der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigung in der DZS hinzugefügt.

In Modell B werden alle vier Studienkohorten aus den Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) abgebildet. Hier liegt allerdings keine Todesursache vor. Für alle in NRW versicherten Frauen wurde exemplarisch über ein aufwendiges Verfahren mit Pseudonymen und ein alternatives, vereinfachtes Verfahren mit Indikatoren erfolgreich auf Machbarkeit geprüft: Details dazu sind weiter unten dargestellt. Diese Daten können dann ebenfalls in einer DZS zur pseudonymisierten Verknüpfung bereitgestellt werden.

Modell GKV - BIPS

Struktur und Informationsgehalt der GKV-Daten fußen auf den gesetzlichen Vorgaben zum Abrechnungsverfahren von Leistungserbringern im Gesundheitssystem mit den gesetzlichen Krankenkassen. Um aus den so dokumentierten Abrechnungsereignissen einen für epidemiologische Untersuchungen nutzbaren Datensatz zu erstellen, waren umfangreiche Qualitätsprüfungen und Datenbearbeitungen notwendig. Die routinemäßige Erfassung der

GKV-Daten erlaubt die Durchführung einer Kohortenstudie mit Startpunkt in der Vergangenheit, da Informationen über einen langen Zeitraum qualitativ gleichbleibend erfasst wurden. Krankenkassenwechsel im für das Vorhaben relevanten Alterssegment waren eher selten, so dass ausreichende Nachverfolgungszeiten für Studienteilnehmerinnen gewährleistet sind.

Um einen ausreichenden Umfang von Studienteilnehmerinnen zu erreichen, müssen die Daten mehrerer Kassen für die Evaluationsanalysen einbezogen werden. Durch die im Vorhaben bestehende Beteiligung überregional agierender Kassen ist ein Erfassungsgrad von mindestens einem Fünftel der Bevölkerung jedes Bundeslandes im studienrelevanten Altersbereich gegeben.

Die Kassen halten Daten in der Regel nur für einen begrenzten, zurückliegenden Zeitraum vor. Für langfristige Untersuchungen muss ein geeigneter Datensatz daher sukzessive erstellt werden. Eine konsistente Datenbasis für die langfristige Nachverfolgung von Studienteilnehmerinnen wurde auf Grundlage der jährlichen Einzellieferungen aller Kassen in der Forschungseinrichtung erstellt.

Als einzige externe Ergänzung für die GKV-Studienpopulation waren die Todesursachen erforderlich. Eine Anreicherung der GKV-Daten mit Todesursachen erwies sich exemplarisch in Zusammenarbeit mit dem EKR NRW als möglich, das über die Information zu krebsbedingten Todesursachen verfügt. Der Datenfluss für die Anreicherung mit Todesursachen erfolgte über mehrere Institutionen mit pseudonymisierten Daten. Für zwei überregionale, große Krankenkassen konnte gezeigt werden, dass der Datenfluss und alle Abgleiche qualitativ auf sehr hohem Niveau durchführbar sind, so dass für nahezu alle Verstorbenen der NRW-Teilpopulationen der GKV-Versicherten die Todesursachen ergänzbar waren. Alternativ wurde ein deterministisches Verfahren getestet, das technisch weniger aufwendig ist. Das deterministische Verfahren wird favorisiert, weil hier eine bessere Aussicht besteht, mit einer größeren Anzahl von EKR zu kooperieren als bei dem komplexeren, probabilistischen Verfahren. Einschränkend bleibt aber festzuhalten, dass dieses Vorgehen nicht flächendeckend für Deutschland umsetzbar sein wird, da bei einigen EKR die jeweilige Landesgesetzgebung keinen Abgleich oder eine Weitergabe von Daten zulässt bzw. die Todesursacheninformation nicht vorliegt.

Die amtliche Todesursache selbst ist in den GKV-Daten zwar nicht enthalten, es finden sich in der individuell abgebildeten Krankengeschichte allerdings vielfältige Informationen über Krankheitsstadien, die als vermutlich Todesursachen-spezifisch oder dem Tod vorausgehend interpretiert werden können. Dazu bekannte Prädiktionsalgorithmen aus der Literatur wurden auf die deutschen Verhältnisse angepasst und erfolgreich mit den zuvor genannten Referenzverfahren zur Todesursachenbestimmung verglichen. Sie könnten somit als Substitut bei andernorts nicht beschaffbaren und fehlenden Todesursachen in den GKV-Datensätzen herangezogen werden.

Modell GKV – SOCIUM Bremen

Grundlage der Sekundärdatenanalyse im SOCIUM waren anonymisierte Routinedaten einer bundesweit tätigen Krankenkasse mit über 8 Mio. Versicherten. Die Analysen wurden an einer Studienpopulation mit weiblichen Versicherten aus Bremen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen und Sachsen durchgeführt. Die Anteile weiblicher Versicherter der Studienpopulation an der weiblichen Gesamtpopulation für die vier untersuchten Bundesländer lagen bei etwa 13,5%. Die in den Daten ermittelten Gesamtmortalitätsraten der Versicherten lagen dabei etwas unter dem Bundesdurchschnitt. Die Analysen zu Teilnahmequoten am MSP und zu Wiedereinbestellungsquoten nach dem Mammographie-Screening stimmten mit Referenzdaten der Kooperationsgemeinschaft gut überein.

Die Gesamtmortalität lag bei Teilnehmerinnen der Jahre 2007 bis 2009 im ersten Jahr des Follow-up bei 37 % der Gesamtmortalität der Nicht-Teilnehmerinnen, nach zwei Jahren Follow-up bei 43 %, nach drei Jahren Follow-up bei 47 % und nach 4 Jahren Follow-up bei 53 %. Diese Diskrepanz wurde als ausgeprägter Selektionseffekt in Form eines Healthy Screenee Bias interpretiert.

Maßnahmen zur Kontrolle des Healthy Screenee Bias

Korrekturfaktoren

Der Vergleich zwischen MSP-Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen erwies sich im Hinblick auf die Unterschiede in der Brustkrebsmortalität als verzerrt (s.o. Healthy Screenee Bias). In der Vergangenheit wurden statistische Verfahren entwickelt, mit denen ein unverzerrter Schätzer des Screening-Effektes, eine so genannte "kausale" Mortalitätsraten Ratio (MRR) berechnet werden kann. Das Prinzip besteht in der Ermittlung eines

"Korrekturfaktors" für die in einem Screening beobachtete relative Mortalitätsrate für Brustkrebs ("post-hoc" MRR) bei Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen. Dabei werden "virtuelle" Teilnehmerinnen einer geeigneten Vergleichsgruppe mit den wirklichen Teilnehmerinnen verglichen. Als geeignete Referenzgruppe wurden hier alle Frauen aus der anspruchsberechtigten Altersgruppe der Zielbevölkerung unmittelbar vor Einführung des MSP gewählt. Dabei war es wichtig, die Tatsache zu berücksichtigen, dass Teilnehmerinnen in den fünf Jahren vor der MSP-Untersuchung keine Brustkrebsdiagnose erhalten haben dürfen: es gibt unter ihnen also keinen prävalenten, sondern nur neu auftretenden "inzidenten" Brustkrebs, der dann Ursache des nachfolgenden Todes durch Brustkrebs ist (so genannte inzidenz-basierte Mortalität, IBM). Bei der Ermittlung der Brustkrebsmortalität in der Referenzgruppe und unter den Nicht-Teilnehmerinnen mussten diese Bedingungen dann in gleicher Weise erfüllt sein, um sinnvolle Vergleiche zu ermöglichen.

Die Vergleichskohorte umfasste – nach Ausschluss der prävalenten Brustkrebsfälle - alle Frauen in der virtuell anspruchsberechtigten Bevölkerung *zum Stichtag* 01.01.2000, diese wurde für fünf Jahre hinsichtlich der inzidenz-basierten Brustkrebsmortalität nachverfolgt. Die Studienkohorte der MSP-Teilnehmerinnen bestand aus Frauen, die am *Stichtag* 01.01.2006 im Alter 50 bis <70 Jahre waren und die in den Jahren 2006 bis 2008 erstmals am MSP teilgenommen hatten. Diese Kohorte war fallgenau bekannt und jede einzelne Frau konnte im folgenden 5-Jahres-Zeitraum bezüglich eines nachfolgenden inzidenten Brustkrebsfalls oder eines Todes durch Brustkrebs identifiziert werden. Für eine Abschätzung der Brustkrebssterberate unter den Nicht-Teilnehmerinnen fehlte allerdings das Einladungsdatum, das im deutschen MSP nicht gespeichert werden darf. Diese Kohorte war deshalb nicht fallgenau enumerierbar, sondern nur auf der Ebene aggregierter Daten möglich.

Die durchgeführten Berechnungen erbrachten Hinweise darauf, dass die Korrekturfaktoren im deutschen MSP höher zu sein scheinen als in älteren Untersuchungen aus der Literatur. Dies wurde vor allem beeinflusst durch eine geschätzt deutlich erhöhte inzidenz-basierte Brustkrebssterblichkeit unter den Nicht-Teilnehmerinnen, die entweder durch sehr starke Selektionseffekte oder aber auf die erwähnten Probleme der Fehlklassifikation durch das Fehlen des spezifischen Einladungsdatums bedingt sein können.

Das Konzept zur Bestimmung eines aktualisierten Korrekturfaktors für das deutsche MSP wurde somit prinzipiell entwickelt. Die Validität wird sich in der Hauptstudie durch die Nutzung von Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen noch deutlich verbessern lassen.

Propensity Score Verfahren

Die Ungleichheit der Studiengruppen in Bezug auf vorbestehende Erkrankungen, die mit dem Studienendpunkt "Tod durch Brustkrebs" assoziiert sind, wird erschwert durch den weiteren Umstand, dass keine Angaben zum Einladungsdatum verfügbar sind: relevante Einflussfaktoren auf die MSP-Teilnahme können daher nicht zeitscharf beobachtet werden und der Beginn der ‚Zeit unter Risiko‘ ist für Nicht-Teilnehmerinnen nicht genau zu bestimmen. Dies erforderte approximative Verfahren und Anpassungen der Analysen.

Der Propensity Score ist ein Maß für die individuelle Wahrscheinlichkeit, am MSP teilgenommen bzw. nicht teilgenommen zu haben. Der Propensity Score (PS) bei Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen wurde aus den GKV-Daten geschätzt, wobei aktuelle, elaborierte Verfahren verwendet wurden, welche die Struktur und Informationsfülle der vorliegenden GKV-Daten optimal ausnutzen können.

Vom BIPS wurde mit einem Analysedesign, das prävalente Brustkrebsfälle ausschloss und nur die inzidenz-basierte Brustkrebsmortalität betrachtete (siehe oben) und ein ‚fiktives Einladungsdatum‘ für Nicht-Teilnehmerinnen nutzte, das sich an der Verteilung der Untersuchungsdaten der Teilnehmerinnen orientierte, durch ein Propensity Score Matching eine Balancierung der Studienpopulation und ein weitgehender Ausgleich des Healthy Screenee Bias (HSB) erreicht werden. Die Reduktion des HSB betrug dabei über 90%.

Ein vergleichbare Analyse für den relevanten Endpunkt der Brustkrebssterblichkeit konnte für die untersuchte Kohorte im Datensatz des SOCIUM bisher noch nicht bestimmt werden, weil das Record Linkage der Kassendaten mit den offiziellen Todesursachen aus administrativen Gründen nicht organisiert werden konnte.

Modell KKR Sachsen

Im Modell KKR Sachsen wurde untersucht, ob Daten der klinischen Krebsregister und weiterer Datenhalter in Sachsen zur Evaluation des MSP nutzbar sind. Ein entsprechendes Datenfluss- und Datenhaltungskonzept, eingebunden in ein Datenschutzkonzept, wurde

dazu entwickelt. Es wurde dabei deutlich, dass diese Konzepte nicht eine Erweiterbarkeit auf andere Regionen aufwiesen und dass Kompatibilität mit den anderen Teilprojekten nicht herzustellen war. Auch die genauen technischen Abläufe in dem Datenflussmodell, das viele unterschiedliche Datenlieferanten einbinden sollte, waren nicht konkret spezifiziert. Der Haltepunkt Ende Juni 2013 für das Modell KKR Sachsen wurde deshalb nicht freigegeben. Kernpunkte der Ablehnung waren fehlende Zusagen der verschiedenen Datenhalter, weitgehend ungeklärte Kosten, die mangelnde Übertragbarkeit auf andere Regionen, eine fehlende Zusammenführbarkeit mit den anderen Modellen und ein in den Detailfragen zu wenig ausgearbeitetes Konzept.

Modell Klinische Krebsregister

In der Machbarkeitsstudie II wurde ein Datenfluss- und Datenschutzkonzept für die Einbindung der Daten klinischer Krebsregister (KKR) entwickelt. Das Konzept stützt sich wesentlich auf das neue Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) und seine landesrechtlichen Umsetzungen sowie die sich dadurch eröffnenden neuen Möglichkeiten.

Im Verlauf des Projekts wurden drei Konzepte zum Datenfluss und Datenschutz entwickelt. Ein Vollkonzept basiert auf den sich aus den im Gefolge des KFRG ergebenden erweiterten Möglichkeiten für ein geplantes Vorgehen bei prospektiven Auswertungen mit dem Ziel der Verknüpfung der KKR-Daten mit den Daten der übrigen Datenhalter. Das Minimalkonzept stellt eine Reduzierung des Vollkonzeptes dar mit dem Ziel, relevante Daten klinischer Krebsregister und Daten des Mammographie-Screenings auch dann verknüpfen zu können, wenn das Vollkonzept (noch) nicht realisierbar ist. Kerngedanke ist es, sich dabei auf faktisch anonyme Daten zu stützen. Im Voll- und Minimalkonzept wird der Abgleich zwischen Krebsregistrierung und Screeningteilnahme als durchgeführt vorausgesetzt. Im Gegensatz dazu muss beim Altdaten-Konzept dieser Abgleich zusätzlich durchgeführt werden. Dies erfordert bestimmte technische und datenschutzrechtliche Anpassungen, insbesondere die Einholung der jeweiligen landesspezifischen Genehmigungen sowie Softwareanpassungen. Deshalb wurde ein Konzept für eine einmalig durchzuführende Forschungsstudie mit Altdatenbeständen entwickelt. Die Vorlage des Vollkonzeptes bei der zuständigen Datenschutzbehörde BfDI ließ keine wesentlichen Vorbehalte erkennen. Die im Rahmen von MACH I entwickelten Pseudonymisierungs- und Übermittlungsverfahren wurden dazu

angepasst. Da in keinem der Bundesländer mit neuen Krebsregistriergesetzen in der Vergangenheit eine flächendeckende klinische Krebsregistrierung dauerhaft etabliert worden war, konnte bisher auch kein Prototypregister eingerichtet werden.

Die Übersetzung des Verfahrens und die Anforderungen für die Server und die Datensicherung sind formuliert und eine Zusage zur Verortung der Register-Pseudonymisierungsstelle liegt vor.

Studie zur Strahlenexposition bei Mammographie

Zentrales Ziel der Begleitstudie zur Strahlenexposition in der Machbarkeitsstudie I war die Überprüfung der Machbarkeit einer repräsentativen Dosisermittlung innerhalb und außerhalb des MSP für die Modellregion NRW. Zunächst wurde eine einheitliche, geräteunabhängige Methode zur Berechnung der Strahlenexposition definiert, und es wurde eine Datenbank (MaStEx-DB) für die Speicherung von Expositions- und Gerätedaten aufgebaut. Empfehlungen und Maßnahmen zur Verbesserung der Datenqualität des MaSc-Exports wurden vorgelegt und teilweise auch bereits umgesetzt. Die Vorschläge zur Methodik, die zu einer validen Ermittlung der Strahlenexposition im MSP in der Modellregion NRW genutzt werden konnten, lieferten auch Ansätze für ein Konzept zur bundesweiten Ausweitung der Expositionsmessungen. So könnte für alle Teilnehmerunden am MSP eine individuelle, kumulative ‚Screening-Lebensdosis‘ berechenbar werden.

Die Erfassung der Strahlenexposition von kurativen Mammographien und Geräteparametern erfolgte bei 45 Betreibern mit 51 Mammographiesystemen in NRW (239.719 Expositionen von 58.447 Patienten). Die Dokumentation der Strahlenexposition war bei etwa einem Drittel der Betreiber von kurativen CR-Systemen (Speicherfolien) unvollständig und CR-Systeme mit automatischer Dokumentation erwiesen sich häufig als fehleranfällig. Die digitalen DR-Systeme wiesen dagegen praktisch immer eine vollständige Dokumentation der Exposition auf. Es zeigte sich, dass kurative Betreiber eine große Variabilität an Faktoren aufwiesen, welche die Gesamtdosis beeinflussen. Neben strukturellen und betreiberspezifischen Einflussfaktoren waren dies die Art der Einrichtung, die Patientenklientel und Gerätefaktoren.

Die normierten mittleren Parenchymdosen erwiesen sich als Vergleichsgröße besser geeignet als die rohen Parenchymdosen. Einzelne DR-Systeme zeigen eine höhere

Dosiseinstellung als CR-Systeme, wobei Möglichkeiten zur Dosisreduktion bei guter Bildqualität nicht genutzt wurden. Vom Mammographiegerät berechnete AGD zeigten eine größere Variabilität und erwiesen sich für eine Auswertung der Strahlendosis sowie den Vergleich verschiedener Systeme als nicht geeignet.

Als Limitation der Studie wurde erkannt, dass ein Betreiberbezug bei MSP-Daten aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht möglich war. Eine Zusammenführung der Expositionsdaten mit den gerätespezifischen Parametern wurde nur in Zusammenarbeit mit dem Münsteraner Referenzzentrum möglich, so dass bei einer Ausweitung über die Testregion hinaus hier eine dezentrale Infrastruktur notwendig wäre. Zur Verbesserung der Datenqualität im MSP wurde empfohlen, bei der Dokumentation in MaSc direkt eine Validierung der dokumentierten Werte zu etablieren sowie die eindeutige Identifizierung des Mammographiegerätes zu überarbeiten. Grundsätzlich schien die Ausweitung der Ermittlung der Strahlendosis auf alle MSP-Einheiten, die mit MaSc arbeiten (ca. 60 %), möglich. Allerdings erfordert dies auch die Zusammenarbeit mit den übrigen Referenzzentren für die Zusammenführung der Expositionsdaten mit den gerätespezifischen Parametern und Übermittlung der aufbereiteten Expositionsdaten.

Begleitstudien zum Grauen Screening

Ziel der Begleitstudie zum Grauen Screening war es, kurativ abgerechnete Mammographien nach deren Indikation zu differenzieren und von Screening-Mammographien innerhalb des MSP abzugrenzen. Eine präzise Identifikation von kurativen Mammographien, die als verdecktes "graues" Screening durchgeführt wurden, war auf der Basis der verfügbaren Abrechnungsdaten nicht möglich. Die verfügbaren Daten aus den KVen Westfalen-Lippe und Nordrhein und aus den GKV-Daten im Modell SOCIUM zeigten, dass sich das Leistungsvolumen an Mammographien von 2005 bis 2013 deutlich reduziert hatte. Diese zeitlichen Trends legen nahe, dass sich hinter der drastischen Abnahme der Leistungszahlen für kurative Mammographien eine merkliche Reduktion von zuvor dem grauen Screening zuzuordnenden Untersuchungen verbirgt. Dies scheint auf deutlich mehr als die Hälfte der kurativen Mammographien zuzutreffen, die vor dem Beginn des Screening-Programms durchgeführt worden waren.

Schlussfolgerungen

Mit den beiden Machbarkeitsstudien gelang es, datenschutzkonforme und praktikable Konzepte zur Zusammenführung von verfügbaren und relevanten Daten aus diversen Datenquellen zu entwickeln, die in einer gemeinsamen Datenbank zur Nutzung für das Monitoring und die Evaluation des MSP zur Verfügung gestellt werden können. Dazu wurden neuartige, generische IT-Lösungen entwickelt und implementiert. Es war weiterhin möglich, mit Daten aus einem epidemiologischen Krebsregister ein auf der inzidenz-basierten Brustkrebsmortalität und Indexdaten („virtuelles Einladungsdatum“) beruhendes Verfahren zur Ermittlung von aktuellen Korrekturfaktoren zu generieren, das prinzipiell bei allen populations-basierten EKR mit vollzähliger Erfassung seit dem Jahr 2000 eingesetzt werden kann. Mit der erfolgreich umgesetzten Anreicherung des GKV-Datenbestands mit validen Angaben zu Todeszeitpunkt und Todesursache war es möglich, spezifisch auf den Endpunkt Brustkrebsmortalität ausgerichtete Analysen mit Krankenkassendaten durchzuführen. Darüber hinaus erlaubt die im deutschen GKV-Datenbestand verfügbare Detailtiefe, individuelle Faktoren mit Einfluss auf die Selbstselektion der MSP-Teilnehmerinnen (Healthy Screenee Bias, HSB) zu analysieren. Dabei konnten erstmals auch komplexe Propensity-Score-Verfahren für eine MSP-Evaluation eingesetzt werden, die eine Reduktion des HSB um über 90% bewirkten. Die Kontrolle des HSB im Hinblick auf die Brustkrebs-Mortalität ist somit sowohl bei den Analysen auf der Basis von GKV-Daten wie auch für KR-basierte Datensätze möglich. Wegen des Fehlens der Todesursachen in den GKV-Daten wird außerdem der Einsatz eines Prädiktionsalgorithmus für Brustkrebsmortalität angestrebt, der in den Validierungen eine hinreichend gute Diskriminationskraft aufwies. Zukünftig kann der Algorithmus in Gebieten, in denen kein Todesursachenabgleich mit Krebsregisterdaten durchgeführt werden kann, alternativ eingesetzt werden. Damit stehen empirisch begründete Verfahren zur quantitativen Abschätzung der Wirksamkeit des Mammographie-Screening-Programms zur Verfügung.

Durchführungskonzept für eine Hauptstudie

Die Auftragnehmer der Machbarkeitsstudien schlagen für die Hauptstudie eine Strategie der ‚konvergierenden Evidenzen‘ vor, mit der unter Nutzung verschiedener Datensätze (verschiedene epidemiologische und klinische Register, verschiedene Krankenkassen) und sich ergänzender Analyseverfahren (Regressionsverfahren unter Verwendung von Korrekturfaktoren und Propensity Score Matching; Geburtskohortenmodelle; eingebettete Fall-Kontroll-Studien) die Auswirkungen des deutschen MSP auf die Brustkrebsmortalität untersucht werden sollen. In keinem anderen Land mit einem MSP ist die Breite der verfügbaren analytischen Ansätze so breit wie in Deutschland: dies eröffnet neue Perspektiven für das Monitoring und die Evaluation.

Hinsichtlich des Abdeckungsgrads von anspruchsberechtigten Frauen, der mit den Datensätzen der bisher an den Machbarkeitsstudien beteiligten Einrichtungen erzielt werden kann, kann allein mit den Daten der Krankenkassen und des LKR NRW aus den Machbarkeitsstudien bereits jetzt mehr als die Hälfte aller anspruchsberechtigten Frauen erfasst werden. Die Ergänzung mit Daten weiterer EKR, die vor allem den Vorteil der Anreicherung der GKV-Daten mit Daten zur Todesursache hätte, vergrößert diesen Prozentsatz und ergänzt die urbanen Populationen von NRW um Bevölkerungen aus vornehmlich ländlichen Regionen. Für die ost- und süddeutschen Regionen wäre es wünschenswert, wenn die Alt- und Neudaten aus den flächendeckenden KKR mit in dieses Netzwerk eingebunden werden könnten: dies würde unter anderem potenziell weitere Wege eröffnen, um Todesfälle durch Brustkrebs in den GKV-Datensätzen für diese Regionen zusätzlich einzufügen.

Das Konsortium der Auftragnehmer kommt unter Würdigung aller Ergebnisse zu dem Schluss, dem Auftraggeber die Durchführung einer Hauptstudie mit guten Erfolgsaussichten zu empfehlen.

2_Einleitung und Hintergrund

Der Deutsche Bundestag beschloss 2002 auf der Grundlage der ‚European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis‘ die Einführung eines qualitätsgesicherten und bevölkerungsbezogenen Mammographie-Screening-Programms (MSP) in Deutschland, das in den Jahren 2005 bis 2009 sukzessiv aufgebaut wurde und seither bundesweit flächendeckend mit über 90 Screening-Einheiten implementiert ist. Im Rahmen dieser bevölkerungsbezogenen Maßnahme zur Früherkennung von Brustkrebs haben Frauen zwischen 50 und 69 Jahren alle 24 Monate einen Anspruch auf eine röntgenstrahlenbasierte Mammographie-Untersuchung, die gemäß Röntgenverordnung als freiwillige Röntgenreihenuntersuchung einer gesonderten Genehmigung bedarf. Voraussetzung hierfür ist der Nachweis, dass der gesundheitliche Nutzen gegenüber dem Strahlenrisiko überwiegt. Das übergeordnete Ziel des MSP ist dabei - neben der Sicherstellung eines Brustkrebs-Früherkennungsprogramms auf hohem Qualitätsniveau - die nachhaltige Verringerung der Brustkrebsmortalität. Grundlage der bisherigen zeitlich befristeten Genehmigung sind Ergebnisse von großen randomisierten Studien zum Mammographie-Screening außerhalb Deutschlands, die aber schon 20 und mehr Jahre zurückliegen. Aktuelle Ergebnisse zum Nutzen des in Deutschland durchgeführten MSP liegen bisher noch nicht vor.

Vom Bundesamt für Strahlenschutz erfolgte am 23.05.2011 die Ausschreibung eines Forschungsprojektes zur Evaluation der Brustkrebsmortalität im deutschen Mammographie-Screening-Programm. Finanziert wird das derzeit über einen geplanten Zeitraum von zehn Jahren laufende Forschungsvorhaben vom Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB), dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und den Trägern der Kooperationsgemeinschaft Mammographie (KoopG Träger der KoopG sind der Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)).

Ziel des Forschungsvorhabens war es gemäß der Leistungsbeschreibung, mit Hilfe mehrerer, sich gegenseitig ergänzender epidemiologischer Studien den Einfluss des deutschen MSP auf die Brustkrebsmortalität zuverlässig zu analysieren. Hierzu sollten Kohortenstudien, Fall-Kontroll-Studien und deskriptive Begleitstudien im Sinne eines dreiarmligen Konzeptes eingesetzt werden. Aufgrund der komplexen Organisations- und Datenstrukturen des MSP

und des deutschen Melde- und Gesundheitswesens sowie den Erfordernissen des Datenschutzes wurden einer geplanten Hauptstudie zunächst zwei Machbarkeitsstudien vorgeschaltet. In diesem Bericht werden die Ergebnisse der beiden Machbarkeitsstudien (MACH I und MACH II) vorgestellt.

Machbarkeitsstudie I (1. Juli 2012 – 30. September 2014)

Zu den zentralen Aufgaben der ersten Machbarkeitsstudie (MACH I) zählte es, über einen Zeitraum von zunächst zwei Jahren zu klären, ob und in welcher Weise eine Verknüpfung von evaluations-relevanten Daten möglich ist. Dabei sollten bei verschiedenen Datenhaltern wie Krebsregistern, Krankenkassen und den Screening-Einheiten bereits vorliegende so genannte Sekundärdaten an einer Stelle zusammengeführt werden. Dazu sollten auf der Grundlage aktuell bestehender rechtlicher und organisatorischer Gegebenheiten – das heißt, ohne eine weitergehende Anpassung der gesetzlichen Grundlagen und ohne weitere oder zusätzliche Datenerhebungen – die Verfügbarkeit, Zugänglichkeit, technische Nutzbarkeit und inhaltliche Brauchbarkeit der an verschiedenen Stellen im Gesundheitssystem vorhandenen Informationen geprüft werden. In einer Datenzusammenführenden Stelle (DZS) sollten die verfügbaren Daten zusammengeführt, für die Dauer des Vorhabens gespeichert und in anonymisierter Form an eine Evaluierende Stelle (ES) weitergegeben werden. Ziel war nach der Leistungsbeschreibung die Bereitstellung eines bundesweit einheitlichen, anonymisierten Datensatzes durch die ES, der dann von verschiedenen Forschungsnehmern zur Durchführung von Studien zur Evaluation der Brustkrebsmortalität nutzbar sein sollte. Neben der Erarbeitung und Testung der Datenflüsse und der Datenqualität in einzelnen Modellregionen sollten Vorschläge für die konkrete Ausgestaltung der Hauptstudie erarbeitet werden.

Am 23.05.2011 erfolgte durch das Bundesamt für Strahlenschutz die Ausschreibung für ein Projekt mit dem Thema Evaluation der Brustkrebsmortalität im deutschen Mammographie-Screening- Programm. Im Juni 2012 wurde die Universität Münster als Generalunternehmer (GU) mit der Durchführung der ersten Machbarkeitsstudie (MACH I, UFOPLAN-Vorhaben 3610S40002) beauftragt, die vom 01. Juli 2012 bis zum 30. September 2014 dauerte.

In dieser MACH I sollten verschiedene Arbeitspakete bearbeitet werden. Das Modell EKR NRW orientierte sich an den rechtlichen Rahmenbedingungen des Krebsregistergesetzes

NRW. Seit 2005 erhobene pseudonymisierte Daten aus dem Epidemiologischen Krebsregister NRW (EKR NRW) zu Brustkrebserkrankungen und zum Vitalstatus aller Anspruchsberechtigten aus NRW sollten mit Abrechnungsdaten der gesetzlich Krankenversicherten, die bei den Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) vorliegen, für die fallscharfe Identifikation der Kohorte der Anspruchsberechtigten (Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen am MSP) verfügbar gemacht werden. Die Daten der Screening-Einheiten zu Teilnahme und Screeninghistorie sollten über das in der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebene Abgleichverfahren zur Ermittlung von Intervallkarzinomen in die DZS eingebracht werden.

Das Modell gesetzliche Krankenversicherungen (GKV) sollte Kohorten von anspruchsberechtigten Frauen ebenfalls fallscharf mit Hilfe verschiedener GKV-Datensätze abbilden, wobei das Screening, die kurative Mammographie, die Brustkrebsdiagnose und die anschließende Therapie über geeignete Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) bzw. Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) erfasst werden sollten. Die Daten waren retrospektiv weitgehend verfügbar. Die Todesursache ‚Brustkrebs‘, die nicht valide in diesem Datensatz enthalten ist, sollte über einen speziellen Abgleich mit den Statistischen Landesämtern hinzugefügt werden. Zur Einspeisung der aufbereiteten Kassendaten in die DZS sollte ein Meldetool aus dem Modell EKR NRW angepasst werden.

Das Modell KKR Sachsen beabsichtigte die Nutzung der seit 2007 in den vier Klinischen Krebsregistern (KKR) von Sachsen gesammelten Daten. Hier sollten insbesondere klinische Aspekte und die Auswirkungen neuer Therapieformen untersucht werden. Die Informationen zu anspruchsberechtigten Frauen sollten über Verknüpfungen mit anderen Datenquellen erfolgen; dazu zählten Einwohnermeldeämter, einzelne Screening-Einheiten, Gesundheitsämter und das Gemeinsame Krebsregister (GKR) der ostdeutschen Bundesländer.

Zentrales Ziel der Begleitstudie zur Strahlenexposition war die Überprüfung der Machbarkeit und die Notwendigkeit einer kontinuierlichen, repräsentativen Dosisermittlung innerhalb und außerhalb des MSP. Innerhalb des MSP sollten für die Modellregion NRW die Konzepte, Methoden und die Umsetzbarkeit einer Dosisermittlung geprüft und die Limitationen der verfügbaren Daten ermittelt werden. Außerhalb des MSP sollte an einem repräsentativen

Kollektiv aus NRW die Strahlenexposition ermittelt werden, um eine Vergleichsgröße zum MSP zu erhalten und andererseits den Einfluss der technischen, anwendungsbezogenen und patientenabhängigen Faktoren abzuschätzen.

Bei der Einführung des MSP in Deutschland hatte die spätere Evaluation hinsichtlich des Endpunktes Brustkrebsmortalität nicht im Vordergrund gestanden, vielmehr waren zunächst vor allem organisatorische, logistische und datenschutzrechtliche Faktoren für die Implementation des Programms maßgebend. Die nunmehr angestrebte Evaluation des MSP traf deshalb auf diverse Faktoren, die ihre Durchführung zu behindern drohten. Die wichtigsten waren:

- Die für eine Evaluation des MSP benötigten Daten wurden nicht explizit nach einem definierten Konzept erhoben: Vielmehr muss auf Sekundärdaten zurückgegriffen werden, deren Informationsgehalt qualitativ und inhaltlich nur bedingt den Anforderungen für eine Evaluation entsprechen.
- Die benötigten Daten sind auf verschiedene Datenquellen verteilt, für die keine Zusammenführung mittels eines regulären Datenabgleichs vorgesehen ist: Die für die Evaluation erforderlichen, nicht routinemäßigen Abgleiche unterliegen datenschutzrechtlichen und technischen Beschränkungen, die teilweise sogar eine Durchführung unmöglich machen und sie benötigen aufwendige Vorbereitungen und Prüfungen.
- Im MSP in Deutschland fehlt aufgrund datenschutzrechtlicher Einschränkungen die Option, für die zu einer Screeningrunde eingeladenen Frauen das Einladungsdatum dauerhaft zu speichern: Der aus statistischer Sicht optimale Ansatz für die Analysen - die Gegenüberstellung von Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen, wobei letztere bezüglich ihrer Entscheidung zur Nichtteilnahme zeitlich genau über das Einladungsdatum zugeordnet werden können – war somit nicht möglich. Es gibt auch keine Möglichkeit, das individuelle Einladungsdatum zumindest grob einzugrenzen oder zu rekonstruieren: Die in den Bundesländern für die Einladungen zuständigen Zentralen Stellen verfolgen jeweils eigene und verschiedene Strategien beim zeitlichen Vorgehen und Abarbeiten der anstehenden Einladungen, die aufgrund fehlender Dokumentation nicht mehr nachvollzogen werden können.

Bei den durchgeführten explorativen Analysen der GKV-Daten in der MACH I zeigte sich darüber hinaus, dass die Gesamtsterblichkeit unter den Nicht-Teilnehmerinnen des MSP etwa um den Faktor 2 größer war als unter den Teilnehmerinnen, so dass von einem starken Selektions-Bias (oder Healthy Screenee Bias (HSB)) ausgegangen werden musste, der sich unmittelbar auf den Endpunkt der Evaluation ausgewirkt hätte.

Konzepte für die Evaluationsanalysen unter Berücksichtigung des Selektions-Bias

Es ist seit langer Zeit bekannt, dass es bei vielen Screeningprogrammen zu einer Selbstselektion der Teilnehmer in dem Sinne kommt, dass vorzugsweise die gesünderen, arzt-affineren oder interessierteren Personen das Screeningangebot annehmen. Man spricht von Selektions- oder Healthy Screenee Bias. Die Gruppen der Teilnehmerinnen und der Nicht-Teilnehmerinnen am MSP unterscheiden sich dabei hinsichtlich vieler Faktoren, den so genannten Confoundern, die nach den Resultaten der MACH I offensichtlich auch eine Auswirkung auf den zu betrachtenden Endpunkt (Brustkrebs-)Mortalität aufwiesen. Eine (nachträgliche) Randomisierung der Anspruchsberechtigten, die einer Verzerrung der Ergebnisse aufgrund struktureller Ungleichheiten zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen begegnet wäre, war im Rahmen der Evaluation des MSP in Deutschland nicht (mehr) möglich. Folglich blieb für eine Untersuchung der Auswirkungen des MSP auf die Brustkrebsmortalität nur der analytische Vergleich von MSP-Teilnehmerinnen (T) und Nicht-Teilnehmerinnen (NT) im Rahmen einer Beobachtungsstudie, in der strukturelle Ungleichheiten zwischen T und NT zu erwarten waren. Um dies in den Evaluationsanalysen angemessen zu berücksichtigen, war es erforderlich, möglichst gute Informationen über jene Faktoren zu erhalten, die zum Zeitpunkt der individuellen Entscheidung für oder gegen das Screening bei den Teilnehmerinnen bzw. den Nicht-Teilnehmerinnen vorlagen.

Bei der Erhebung der dazu erforderlichen Daten ist das Einladungsdatum von zentraler Bedeutung, da es den Zeitraum definiert, in dem die Confounder wirksam wurden: Während dieses Datum für die Teilnehmerinnen über das Teilnahmedatum gut approximiert werden konnte, lag für die Nicht-Teilnehmerinnen keine entsprechend nutzbare Information vor. Die daraus entstehende zeitliche Unschärfe für die Exposition gegenüber Confoundern – und damit für den Beginn der Nachbeobachtung bezüglich des Evaluationsendpunktes Brustkrebsmortalität – machte die Analysen bei den Nicht-Teilnehmerinnen besonders

herausfordernd. Das fehlende Einladungsdatum belastet speziell die Analysen für die Einführungsphase des MSP, weil für diese Zeit-Periode nicht die Möglichkeit besteht, zwischen Noch-nicht-Eingeladenen und Nicht-Teilnehmerinnen zu unterscheiden.

Die Confounder sind im Einzelnen nicht bekannt. Sie setzen sich aus mehreren Komponenten zusammen, die z.B. mit der Komorbidität, der Schwere einer Begleiterkrankung, dem ärztlichen Inanspruchnahmeverhalten im Gesundheitswesen oder der sozialen Lage assoziiert sind. Um für die vorhandenen Ungleichheiten in den Confoundern zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen eine effektive Balancierung der Studiengruppen und ihre angemessene Berücksichtigung in der Analyse zu erreichen, wurden von dem Konsortium der beteiligten Forschergruppen zwei Konzepte vorgeschlagen.

Korrekturfaktoren

Um den Selektions-Bias bzw. Healthy Screenee Bias (HSB) bei der Analyse angemessen zu berücksichtigen, benutzten die meisten epidemiologischen Beobachtungsstudien bei der Untersuchung der Mortalitätseffekte des Mammographie-Screenings bisher den so genannten Korrekturfaktor. Dieser beruht auf dem ursprünglichen Konzept von Duffy et al. (2002). Spix et al. (2016, s.o.) haben dieses und ähnliche Konzepte aus der Literatur zusammengetragen und die Notation vereinheitlicht. In diesen Verfahren wird die beobachtete Differenz der Mortalitätsraten von Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen mit einem Faktor korrigiert. Dieser soll angeben, um welchen Faktor die beobachtete Mortalität der Nicht-Teilnehmerinnen sich von derjenigen unterscheidet, die unter den Teilnehmerinnen beobachtet worden *wäre*, wenn diese *nicht* am Mammographie-Screening *teilgenommen hätten* (kontra-faktische Mortalität). Duffy et al. hatten dazu ein relativ einfaches Verfahren entwickelt, das auf der Basis von früher publizierten Daten aus randomisierten kontrollierten Studien den HSB korrigieren sollte. Die Verwendung von Daten aus über 20 Jahre alten randomisierten Studien machen jedoch diesen Ansatz angreifbar, da die beobachteten Mortalitätsunterschiede die damalige Versorgungssituation von Brustkrebspatientinnen widerspiegeln, die -aufgrund zwischenzeitlicher medizinischer Fortschritte- in dieser Form heute nicht mehr gelten.

Deshalb sollte ein praktikables, aktuelles und für das deutsche MSP angepasstes Verfahren zur Bestimmung von Korrekturfaktoren entwickelt werden. Die Analyse sollte als inzidenz-

basierte Ermittlung des Korrekturfaktors erfolgen: Das bedeutete, dass in der historischen Referenzkohorte – die aktuellste Vergleichskohorte aus der Zeit unmittelbar vor Einführung des MSP - nur diejenigen Brustkrebstodesfälle einbezogen werden durften, bei denen die Diagnose des Brustkrebses *nach* dem Zeitpunkt der Screeningeinladung eingetreten war (inzidente Fälle). Frauen mit vorheriger (prävalenter) Brustkrebsdiagnose sollten dagegen von den Berechnungen ausgeschlossen werden. Aus dieser Bedingung ergab sich unter anderem, dass die leicht zugänglichen offiziellen Mortalitätsraten für Brustkrebs für die Berechnung eines Korrekturfaktors *nicht* herangezogen werden können, weil sie immer in unbekannt hohen Anteilen die Todesfälle von prävalenten Fällen mit enthalten. Sasieni (2003) hatte gezeigt, dass die offizielle Brustkrebsmortalität um den Faktor 2,1 und mehr höher ist als in einer Kohorte von für ein Screening anspruchsberechtigten Frauen, die alle initial brustkrebs-frei waren und in der ausschließlich die *inzidenz-basierte* Mortalität bestimmt wurde.

Basierend auf den Daten des EKR für den Regierungsbezirk Münster (Bevölkerung ca. 2,7 Mio.) sollte deshalb ein Vorgehen entwickelt werden, bei dem – nach Ausschluss aller in den Jahren 1995 bis 1999 erfassten prävalenten Brustkrebsfälle – eine brustkrebs-freie Kohorte von Frauen im MSP-anspruchsberechtigten Altersbereich identifiziert und, mit Start 01.01.2000, alle inzidenten Brustkrebsfälle sowie die bei diesen Fällen auftretenden Todesfälle durch Brustkrebs bis zum 31.12.2004 (*inzidenz-basierte 5-Jahres-Brustkrebsmortalität*) ermittelt wurden. Die in dieser historischen Kohorte beobachtete Sterblichkeit an Brustkrebs sollte als Grundlage für eine Abschätzung der erwarteten, kontra-faktischen kumulativen 5-Jahres-Brustkrebs-Mortalität in der altersgleichen weiblichen Bevölkerung benutzt werden, die ab Oktober 2005 anspruchsberechtigt für das MSP war.

Propensity Score Analysen

Die aktuelle wissenschaftliche Auseinandersetzung mit so genannten Propensity Score (PS)-Verfahren zur Balancierung von Studienpopulationen in pharmako-epidemiologischen Beobachtungsstudien sollte in einem zweiten Ansatz in ihrer Anwendbarkeit auf Screeningstudien geprüft werden. Ein Propensity Score ist ein Maß für die individuelle Wahrscheinlichkeit, exponiert zu sein, d.h. im Falle der Evaluationsstudie: am MSP teilgenommen bzw. nicht teilgenommen zu haben. Der Propensity Score muss aus

vorhandenen Daten geschätzt werden. Deshalb ist eine Grundvoraussetzung aller PS-Verfahren, dass die zu vergleichenden Gruppen, hier also der MSP-Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen, groß genug sind, um den Propensity Score hinreichend präzise schätzen zu können. Allerdings ist oft unbekannt, welche Confounder in welcher Form einen Einfluss auf den PS ausüben. Damit hat sich die aktuelle methodische Forschung sehr intensiv auseinandergesetzt und in den letzten Jahren wurden elaborierte Verfahren zur Confounderselektion entwickelt, welche die Struktur und die Informationsfülle der vorliegenden GKV-Daten optimal ausnutzen können.

Der mit diesen Methoden geschätzte Propensity Score wird dann zur Generierung einer hinsichtlich der Confounder balancierten Studienpopulation genutzt. Ein entscheidender Vorteil der PS-Verfahren im Vergleich zu herkömmlichen Regressionsanalysen ist, dass durch die Verwendung des PS die interessierende Exposition (hier: Teilnahme am MSP) gleichzeitig für diverse Confounder adjustiert werden kann. Damit wird die Berücksichtigung eines breiten Spektrums vieler potenzieller Confounder auch in Studien mit seltenen Outcomes ermöglicht, für die ein konventionelles Regressionsmodell nur eine geringe Teststärke hätte.

Machbarkeitsstudie II (1. Januar 2015 – 30. September 2016)

Der Stand nach der MACH I wurde mit dem das Vorhaben begleitenden Steuerungsgremium (StG) und dem Wissenschaftlichen Beirat diskutiert. Das StG wurde durch das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB) in Kooperation mit dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und der Kooperationsgemeinschaft Mammographie (KoopG -Träger der KoopG sind der Spitzenverband der gesetzlichen Krankenkassen (GKV-SV) und die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)) gegründet; weitere Mitglieder sind das Robert-Koch-Institut (RKI), das Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) und der Vorsitzende des Wissenschaftlichen Beirates (WB) sowie ein Vertreter der zuständigen Länderbehörden (AOLG) und eine Patientenvertretung. Das StG schafft die organisatorischen und finanziellen Rahmenbedingungen für eine erfolgreiche Abwicklung der sich ergänzenden Vorhaben zur Mortalitätsevaluation des deutschen MSP und es legt Konzeption und Inhalt dieser Evaluation fest. Der WB unterstützt das StG bei der Konzeption und der Gestaltung von

Inhalt und Zielsetzung der Forschungsvorhaben. Er berät das StG bei der Projektbegleitung und bewertet die Projektfortschritte und die Studienergebnisse.

Nach Diskussion mit dem WB und dem StG wurde eine Erweiterung der Machbarkeitsstudie (MACH II, UFOPLAN 3614S40002) erforderlich, die am 01. Januar 2015 begann und am 30. September 2016 endete.

Die MACH II sollte vor allem die in der MACH I aufgezeigten Selektionsprobleme im Hinblick auf die Ausgestaltung der Hauptstudie lösen. In parallelen Arbeitspaketen sollten dazu Konzepte zum Umgang mit und zur Kontrolle des Teilnahmebias erarbeitet werden. Die Entwicklung von Korrekturfaktoren lag beim Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster in enger Kooperation mit dem EKR NRW. Die GKV-Daten sollten zudem durch die Auftragnehmer in Bremen genutzt werden, um alternativ mit dem Propensity-Score-Matching einen unverzerrten Vergleich von Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen am MSP zu erreichen.

Eine Teilstudie innerhalb der MACH II (Validierungsstudie) sollte außerdem die Todesfälle aus dem GKV-Datensatz mit den im EKR NRW verfügbaren Todesursachen abgleichen und um die in der MACH I in den GKV-Daten nicht verfügbare Todesursache ‚Brustkrebs‘ anreichern. Zusätzlich sollte anschließend die offizielle Todesursache ‚Brustkrebs‘ mit einer aus GKV-Daten abgeleiteten Prädiktion für diese Todesursache verglichen werden.

Des Weiteren sollten Daten zu Therapieverfahren und Krankheitsverläufen in die Evaluationsstudie eingebunden werden: Dazu sollten Verlaufsdaten aus Klinischen Krebsregistern (KKR) hinzugezogen werden.

Das Arbeitspaket im Modell NRW beschäftigte sich vorrangig mit der Weiterentwicklung der Verfahren zum Datenexport bis zur Einrichtung einer DZS; dies sollte auf Servern implementiert und getestet werden. Schließlich sollte auch die Verortung der DZS erfolgen und die in der MACH I entwickelten Datenflüsse aus epidemiologischen Krebsregistern und MSP sollten für die Krankenkassen angepasst und datenschutzrechtlich bewertet werden.

Das Ziel der MACH II war die Erstellung eines Durchführungskonzepts mit konkreten Empfehlungen zur Ausgestaltung einer Hauptstudie.

3_Stand der Forschung zum Thema

Auftragnehmer:

Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster

Evidenzbeschaffung

Die Machbarkeitsstudie zur Evaluation der Brustkrebssterblichkeit im deutschen Mammographie-Screening-Programm (MSP) begann im Juli 2012. Eine der in der Leistungsbeschreibung benannten Aufgaben bestand darin, die aktuelle Literatur und Evidenz zum Studienthema zu sichten und zu sammeln sowie sie kritisch zu bewerten.

Der Generalunternehmer hat zu den Themen breast cancer screening, mammography und screening evaluation monatlich Literatursuchen durchgeführt und gesichtet. Außerdem wurden weitere aktuelle Literaturstellen bzw. Internet-Artikel, die den Mitarbeitern im Rahmen der Arbeit auffielen, in die Referenzliste aufgenommen. Die im Anhang verfügbare Referenzliste beinhaltet alle Publikationen aus den Jahren 2011 bis September 2016, die im Zusammenhang mit der Machbarkeitsstudie als relevant eingestuft wurden. Das Spektrum der bei der Suche gefundenen Artikel reichte weit über den Rahmen hinaus, der vom Thema der Machbarkeitsstudie abgesteckt wurde. Die Liste enthält deshalb nur diejenigen Artikel, die vom Generalunternehmer als relevant bewertet und den Unterauftragnehmern auf dem zentral eingerichteten Server zur Verfügung gestellt wurden.

Aktuelle Studien von besonderer Relevanz für das Projekt

Aktuell scheint die Evidenz aus den verschiedensten epidemiologischen Beobachtungsstudien für eine Reduktion der Sterblichkeit an Brustkrebs durch viele der in der Versorgungsroutine laufenden Mammographie-Screening-Programme zu sprechen. Bei allen Studien kommt allerdings dem Selektionsbias, der Frauen dazu bringt, nicht am MSP teilzunehmen, eine wichtige und limitierende Rolle zu. Der Umgang mit diesem Problem ist in manchen Studien eher formal („Korrekturfaktor“ mit hoher Variabilität zwischen Studien und Populationen) oder aber er wird durch einen Intention-to-screen Ansatz umgangen; letztere führte aber in Norwegen (Referenz 133, 2014 MACH I) ebenfalls zum Nachweis einer um 28% gesenkten Mortalität bei eingeladenen Frauen (der Effekt für Teilnehmerinnen war deutlich größer: 37%).

Die in den meisten Studien zur Verfügung stehenden und für die Analyse benutzten Daten werden auch für eine deutsche Hauptstudie verfügbar sein, mit der einzigen, aber wichtigen Ausnahme, dass das Einladungsdatum nicht genau bekannt ist. Interessanterweise werden detaillierte Analysen des HSB in keiner der bisherigen Studien vorgenommen.

Drei Publikationen aus diesem Zeitraum, die besonders intensiv diskutiert wurden und von daher auch Relevanz für die Evaluation der Brustkrebsmortalität im deutschen Mammographie-Screening-Programm besitzen, werden im Folgenden kurz zusammenfassend dargestellt.

Euroscreen Working Group

Die meisten der wichtigen Publikationen im Zusammenhang mit den Fragestellungen der Machbarkeitsstudie wurden im Supplement 1 zum Journal of Medical Screening 2012 zusammenfassend und bewertend dargestellt. Darin präsentieren Wissenschaftler der EUROSCREEN Working Group, die alle über lange und umfangreiche Erfahrung in der Durchführung und Erforschung von Brustkrebsfrüherkennungsuntersuchungen verfügen, eine systematische Sichtung und Bewertung der Publikationen über etablierte Screening-Programme in der Routineversorgung in Europa, d.h., außerhalb des gelegentlich eher artifiziellen Settings von randomisierten Interventionsstudien. Sie berichten dabei über Nutzen und Schaden des Mammographie-Screenings und über die Ansätze und Herangehensweisen und vor allem auch über die Probleme und Stärken von verschiedenen epidemiologisch-statistischen Methoden.

Sie unterschieden drei Methoden, die sie als Trendstudien, IBM-Studien (incidence-based method) und als Case-Control-Studien (CC) bezeichneten.

Trendstudien sind Analysen, die Trends in der Brustkrebssterblichkeit für ganze Bevölkerungen in Bezug zum Beginn eines MSP untersuchen; im Allgemeinen erfolgt dies mit Poisson oder Joinpoint-Regressionsanalysen, die versuchen, den Einfluss quantitativ zu beschreiben. Trendstudien leiden unter dem Defizit, dass sie Todesfälle von Brustkrebs einschließen, die bereits -zum Teil lange- vor Beginn eines MSP aufgetreten sind (Kontamination), dass sie stark von der schleppenden Programmeinführung sowie den Teilnahmeraten am MSP beeinflusst werden, dass in ihnen auch andere säkulare Trends (wie z.B. verbesserte Therapieoptionen) mit enthalten und nicht ‚identifizierbar‘ sind und dass sie

10 Jahre und mehr benötigen, um die Effekte eines etablierten MSP zu entdecken. Darüber hinaus finden alle Analysen auf der Aggregatebene statt, es liegen keine Individualdaten vor und entsprechend ist die Analyse vom Charakter her am ehesten als ‚Ökologische Studie‘ einzuordnen, was in der Evidenzhierarchie epidemiologischer Studiendesigns weit unten angesiedelt ist.

IBM-Studien (auch refined mortality studies genannt) umgehen einige der Probleme von Trendstudien, indem sie in einer dynamischen Kohorte nur diejenigen Todesfälle einbeziehen, deren Inzidenzdatum nach dem Beginn des MSP liegt. Um Selektionseffekte zu reduzieren, werden die Auswertungen für alle Frauen durchgeführt, die zu einem MSP eingeladen wurden, gelegentlich wird aber auch die MSP-Teilnahme selbst benutzt. Als Vergleichsgruppe dienen dabei meist aber nicht die Nicht-Teilnehmerinnen am Screening (zur Vermeidung des genannten Selektionsbias (=healthy screenee bias, HSB)), sondern eine historische oder regional getrennte Vergleichsregion ohne Screening oder eine Gruppe von Frauen, die (noch) nicht zum Screening eingeladen wurden. Besonderes Problem bei IBM-Studien ist die inadäquate Berücksichtigung von Lead Time-Bias. Fast alle IBM-Studien haben keine Individualdaten für die Vergleichsgruppen zur Verfügung, was zusammen mit der teilweise schlechten Vergleichbarkeit von historischen oder regionalen Referenzpopulationen zu einer weiteren Einschränkung der Validität führen kann.

CC-Studien sind im Allgemeinen in Kohortenstudien eingebettet und vergleichen die MSP-Teilnahme unter Todesfällen durch Brustkrebs, die nach dem MSP-Beginn unter inzidenten Brustkrebsfällen aufgetreten sind, mit der Screeninghistorie von Kontrollen, die zum Todeszeitpunkt der Fälle noch leben und zum Zeitpunkt der Brustkrebsdiagnose der Fälle (Indexdatum) frei von Brustkrebs waren. Einige CC-Studien benutzen dafür auch die MSP-Einladung, um den Programmeffekt besser herauszuarbeiten und den HSB-Effekt zu minimieren.

Die meisten der mit diesen drei Studientypen durchgeführten Analysen weisen auf eine Senkung der Brustkrebssterblichkeit hin. In einer Balance Sheet genannten Gesamtbewertung der vorliegenden Evidenz aus der systematischen Sichtung der Literatur bis Anfang 2012 kommt die EUROSCREEN-Gruppe, primär auf der Basis der Beurteilung der Ergebnisse von IBM- und CC-Studien, zu einer Einschätzung des durch MSP zu erwartenden Effektes auf eine Mortalitätsreduktion von 38-48% (Referenz 28, 2012 MACH I).

A View from the Swiss Medical Board

Im Mai 2014 fand eine Stellungnahme eines schweizerischen Ausschusses (Swiss Medical Board) internationale Aufmerksamkeit, die sich intensiv mit den Vor- und Nachteilen eines bevölkerungsweiten Mammographie-Screening-Programms auseinandersetzte (Biller-Adorno N; Jüni P; New England Journal of Medicine 2014; 370:1965-7). Zunächst stellte das Board fest, dass die aktuelle Debatte sich auf eine Serie von Re-Analysen stützte, die sich auf die immer gleichen, alten randomisierten klinischen Studien beziehen. Es stellte sich für das Board von daher zunächst die Frage, ob klinische Studien, die zwischen 1963 und 1991 geplant bzw. begonnen wurden, auch heute noch für die neuen Mammographie-Technologien und die veränderten Behandlungsschemata relevant sind. Zum zweiten gewichtete das Board die Vorteile des Mammographie-Screenings im Vergleich zu den zu erwartenden Nachteilen. Hierbei kam es zu einer Einschätzung, die eine eher skeptische Bedeutung hinsichtlich der Reduktion der Todesfälle durch ein bevölkerungsweites Mammographie-Screening (fehlender Nachweis der Senkung der Gesamtsterblichkeit) mit einer relativ hohen Schätzung von Überdiagnosen kontrastierte. Dies führte zu einer ungünstigen Abwägung von Nutzen und Schaden durch ein Mammographie-Screening-Programm.

Darüber hinaus wurde sehr kritisch diskutiert, dass die Information von Frauen, die zu einem Screening-Programm eingeladen werden, in den verschiedensten Ländern aus Sicht des Boards unzureichend war. Die Informationsmaterialien lieferten nach Sicht des Boards keine gute Grundlage für eine informierte Entscheidungsfindung. In einer abschließenden Einschätzung kam das Board auf der Grundlage eigener Datenexzerpte aus der Literatur zu der Einschätzung, dass etwa ein Todesfall durch Brustkrebs auf 1.000 gescreente Frauen reduziert werden könne, während gleichzeitig 3 - 14 Überdiagnosen auftreten würden. Vor dem Hintergrund dieser Zusammenfassung empfahl das Swiss Medical Board ein Moratorium für die Einführung eines bevölkerungsweiten Screening-Programms in der Schweiz: laufende Programme in einigen Kantonen sollten zeitlich begrenzt werden, neue sollten nicht begonnen werden, da es aus einer ethischen Perspektive nicht vertretbar sei, ein Public-Health-Programm anzubieten, bei dem nicht klar sei, ob die Vorteile die Nachteile in angemessener Weise ausgleichen würden (Referenz 3, 2014 MACH II).

Breast-Cancer Screening - Viewpoint of the IARC Working Group

Im November 2014 trafen sich Experten aus 16 Ländern bei der International Agency for Research on Cancer (IARC) in Lyon, um die Effekte unterschiedlicher Maßnahmen des Screenings auf Brustkrebs zu bewerten (Lauby-Secretan B, Loomis D, Straif K.; New England Journal of Medicine 2015; 372:2353-8). Die Arbeitsgruppe kam zunächst zu der Feststellung, dass die Relevanz der randomisierten kontrollierten klinischen Studien, die vor mehr als 20 Jahren durchgeführt wurden, für die Beurteilung der aktuellen Programme hinterfragt werden müsse. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass es weitreichende Verbesserungen in der mammographischen Technologie wie auch in der Behandlung des Brustkrebses gegeben habe. Vielmehr werden neuere, hochqualitative Beobachtungsstudien als diejenigen Quellen gewertet, welche die robustesten und zuverlässigsten Daten liefern, mit denen die Wirksamkeit des Mammographie-Screenings evaluiert werden kann. Dabei gab die Arbeitsgruppe das größte Gewicht den Kohorten-Studien mit langen Follow-up-Perioden und einem robusten Studiendesign, wobei insbesondere die Berücksichtigung der Lead Time, minimierte zeitliche und geografische Differenzen zwischen gescreenten und nicht gescreenten Teilnehmern und Kontrollen für individuelle Unterschiede mit Bezug zu dem primären Endpunkt (healthy screenee bias) gehörten. Analysen, die auf Studieneinladungen im Vergleich zu Screening-Teilnahmen basierten, wurde hierbei eindeutig der Vorzug gegeben, weil sie die stärkste Evidenz für die Screening-Wirksamkeit lieferten, indem sie die Bedingungen einer Intention-to-treat-Analyse in einem randomisierten, kontrollierten Trial approximieren. Nach der zusammenfassenden Bewertung der Evidenz aus aktuellen epidemiologischen Beobachtungsstudien erfahren Frauen im Alter zwischen 50 und 69 Jahren, die zu einem Mammographie-Screening eingeladen werden, im Durchschnitt eine 23%ige Reduktion des Risikos für einen Tod durch Brustkrebs. Für Frauen, die auch tatsächlich an der Mammographie-Untersuchung teilgenommen hatten, fand sich danach sogar eine Reduktion des Sterberisikos an Brustkrebs von etwa 40 %. Nach Abwägung der Vorteile und der erwarteten Nachteile durch Überdiagnosen, die sich vor allem auf Auswertung der Euroscreen-Gruppe stützten, kam die Working-Group zu dem Schluss, dass die Gewichtung von Nutzen und unerwünschten Effekten des Mammographie-Screenings klar zu einem Netto-Benefit für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren führte.

Fazit

Die aktuelle Evidenz aus verschiedenen epidemiologischen Beobachtungsstudien zu in der Versorgungsroutine laufenden MSP weist im Allgemeinen auf eine Reduktion der Sterblichkeit an Brustkrebs durch das Mammographie-Screening hin. Die von der Sicherheit der Ergebnisse (Evidenz-Level) her besser einzustufenden randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) kommen dagegen für die Bewertung der aktuellen Screeningverfahren kaum noch in Frage, weil ihre Durchführung schon zu lange zurück liegt. Dadurch ist die Gültigkeit der Ergebnisse im Hinblick auf die gegenwärtig völlig andere Technologie der Mammographie (digital versus analog) und das durch vielfältige Therapieneuerungen deutlich niedrigere gegenwärtige Sterberisiko bei Brustkrebs sehr stark eingeschränkt.

Allerdings kommt bei allen epidemiologischen, d.h. nicht randomisierten, Beobachtungsstudien insbesondere dem Selektionsbias (auch Healthy Screenee Bias, HSB) eine wichtige und limitierende Rolle zu. Die in den bisher publizierten Studien aus anderen Ländern (z.B. Niederlande, Norwegen, Dänemark, Italien und Großbritannien) für die Analyse genutzten Daten werden auch für eine Hauptstudie des deutschen MSP weitgehend verfügbar sein; in der Tat werden teilweise über die GKV-Daten sogar deutlich mehr Informationen zur quantitativen Abschätzung dieses Bias vorliegen als in irgendeiner der international bisher publizierten Studien. Andererseits haben die deutschen Datensätze das klare Defizit, dass das Einladungsdatum aus Datenschutzgründen nicht genau bekannt ist und dass in den GKV-Daten keine Todesursachen als primär wichtigster Endpunkt verfügbar sind. Auf Lösungsmöglichkeiten für diese strukturellen Defizite in den verfügbaren Datensätzen wird im Durchführungskonzept ausführlich eingegangen.

4_Projektmanagement

Auftragnehmer:

Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster

Koordination

Die beiden Machbarkeitsstudien wurden durch die Westfälische Wilhelms-Universität Münster als Generalunternehmer (GU) koordiniert. In das Projekt-Konsortium (interne Bezeichnung Zentrum für die Evaluation der Brustkrebs-assoziierten Mortalität im deutschen Mammographie-Screening-Programm (ZEBRA-MSP)) waren verschiedene fachlich ausgewiesene Unterauftragnehmer (UA) eingebunden:

- das Epidemiologische Krebsregister NRW gGmbH für das Modell Epidemiologisches Krebsregister NRW;
- das Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie BIPS GmbH und das SOCIUM (ehemals Zentrum für Sozialpolitik) der Universität Bremen für zwei Projekte zum Modell GKV_Daten;
- die Abteilung Tumorepidemiologie am Universitäts KrebsCentrum Dresden des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden für das Modell Klinische Krebsregister Sachsen,
- die Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) im Hinblick auf die Einbindung der Daten Klinischer Krebsregister und
- das Institut für Klinische Radiologie der Universität Münster zum Thema Strahlenexposition im MSP und bei kurativer Mammographie.

Hauptaufgabe des GU war das Vorhabenmanagement und die Steuerung des Konsortiums durch zeitnahe und intensive Kommunikation mit den einzelnen UA. Der Schwerpunkt der Koordination lag auf der Zielvorgabe, angesichts der spezifischen Teilkonzepte zu Datenfluss und -haltung gleichzeitig die Kompatibilität und Konsistenz der Daten zu erhalten, so dass sie für übergreifende Lösungen, zum Beispiel in der Datenzusammenführenden Stelle, nutzbar bleiben. Diese erforderte vor allem eine Abstimmung der Datenbanksysteme, der Schnittstellen, der Datenflüsse und des Variablenumfangs bzw. -inhalts.

Der GU lud dazu regelmäßig zu telefonischen Konferenzen in unterschiedlich großem Kreis ein, veranstaltete persönliche Treffen mit den UA in Münster und besuchte die UA

gelegentlich selbst. Der GU übernahm die inhaltliche und konzeptionelle Vorbereitung von externen Besprechungen, insbesondere für Vorstellungen des Modells NRW bei der Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI), dem Bundesamt für Sicherheit in der Informationstechnik (BSI) und dem Landesbeauftragten für Datenschutz und Informationsfreiheit Nordrhein-Westfalen (LDI) und Sachsen. Dabei oblag dem GU die Koordination sämtlicher Besprechungstermine sowie die jeweilige Protokollführung. Zwischenberichte für Sitzungen des Steuergremiums und des Wissenschaftlichen Beirats wurden vorbereitet und der jeweilige Stand von den Unterauftragnehmern vorgestellt und in den Diskussionen inhaltlich vertreten.

Weiterhin hat sich der GU intensiv dafür eingesetzt, dass die negativen Bescheide des Niedersächsischen Statistischen Landesamtes (LSKN) hinsichtlich der Verknüpfung von Datensätzen verstorbener GKV-Versicherter mit den ICD-kodierten Grundleiden der offiziellen Mortalitätsstatistik (Todesursache) aufgehoben werden. Dieser Prozess erreichte die Bundesebene der Forschungsdatenzentren (FDZ), wurde dort aber letztlich abschlägig beschieden, indem der Arbeitskreis Rechtsfragen der amtlichen Statistik im Mai 2014 mit deutlicher Mehrheit entschied, dass die geplante Zusammenführung der Daten rechtlich nicht zulässig sei.

Der GU richtete Projekttreffen für das gesamte Konsortium, einschließlich des Auftraggebers, in Münster im Februar 2013 und im Januar 2015 aus. Ziel der Treffen war es, den aktuellen Stand der Projekte in den einzelnen Bereichen der Unterauftragnehmer darzustellen, inhaltliche Fragen zu diskutieren, Schwachstellen zu eruieren, Lösungsvorschläge zu sammeln und Korrekturen zeitgerecht einzuleiten.

Administration

Der GU leitete die Anpassung und Überarbeitung der gemeinsamen Zeitpläne mit den UA und koordinierte die Updates der spezifischen Meilensteine in den einzelnen Arbeitspaketen, um die Einhaltung des zeitlichen und operativen Projektplans zu gewährleisten. Bei Bedarf wurden Nachbesserungen besprochen, der Ressourceneinsatz optimiert bzw. adaptiert und zur Lösung und Zielerreichung inhaltlich beigetragen. Dazu gehörte es, dass die Quartalsberichte und Konzeptpapiere der UA harmonisiert und

quartalsweise vom GU mit einem Fazit über den aktuellen Stand des Projektes einschließlich der weiteren Perspektiven an den Auftraggeber geleitet wurden.

Der GU gewährleistete die standardisierte Abwicklung des Rechnungswesens durch die Erstellung und Vorgabe gemeinsamer Datenblätter, dem Erstellen von gemeinsamen Vorlagen für Stundenzettel und die verbindliche Kontrolle und Steuerung der internen Abläufe und Fristen. Dazu gehörten insbesondere auch die regelmäßigen Anpassungen der Kostenkalkulation.

5_ Teilstudien des Generalunternehmers

Auftragnehmer:

Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster

Validierungsstudie

Ziel war ein Linkage zwischen GKV-Daten und Daten des Epidemiologischen Krebsregisters NRW zum Einbezug der in den Kassendaten nicht vorhandenen (Brustkrebs)-Todesursachen und zur Validierung des Status Tod in den GKV-Daten. In der Mach II wurde dieses Linkage auf GKV-Versicherte aus NRW beschränkt. Sowohl BIPS als auch SOCIUM (ehemals ZeS) sollten die Validierungsstudie durchführen.

Der Abgleich mit zwei Verfahren (konventionell mit Pseudonymen und alternativ mit einem Satz von Quasi-Identifikatoren) war technisch problemlos durchführbar. Bezüglich der Ergebnisse siehe Abschlussbericht BIPS. Der Datenabgleich und das Record Linkage zwischen der BARMER (bis Ende 2016: BARMER-GEK) und dem neuen Landeskrebsregister (LKR, ehemals EKR) NRW konnte dagegen bisher nicht eingeleitet werden, weil organisatorische Aspekte wie veränderte Zugangsbedingungen zur BARMER-Forschungsdatenbank und interne Umstrukturierungen bei der Kasse zu erheblichen Verzögerungen führten.

Konfirmationsstudie

Das Ziel dieser Teilstudie bestand darin, die Resultate der MACH I über den Zusammenhang von MSP-Teilnahme und der Gesamtsterblichkeit, welche auf Daten von gesetzlich krankenversicherten Frauen basierten, anhand der Daten zur MSP-Teilnahme und den Todesursachen aus dem bevölkerungs-basierten LKR NRW ursachenspezifisch zu analysieren und ggf. zu bestätigen. Dazu wurde aus den Daten des LKR NRW eine populations-basierte Kohorte von MSP-Teilnehmerinnen der Jahre 2006 bis 2008 definiert und es wurden deren Sterberaten und die zugehörigen Todesursachen bestimmt. Eine populations-basierte Kohorte von Nicht-Teilnehmerinnen war wegen fehlender Einladungsdaten nicht zeitgenau (Missklassifikation des Beginns der Phase der Nichtteilnahme) zu definieren, so dass der direkte Vergleich der Sterberaten (Todesfälle bezogen auf die Beobachtungsjahre nach der Teilnahme-Entscheidung) nicht möglich war.

Deshalb wurden in einem alternativen Vorgehen so genannte Standardized Mortality Ratios (SMR) berechnet. Dabei wurden die Sterberaten (Gesamtsterblichkeit und ursachen-spezifische Sterblichkeit getrennt) von TN mit den Sterberaten der altersgleichen Gesamtpopulation (50 – 74 Jahre) verglichen.

Es zeigte sich, dass die prozentuale Häufigkeit der einzelnen Todesursachen bei TN und der Gesamtpopulation sehr ähnlich waren. Die einzige Ausnahme war die Todesursache Brustkrebs unter den TN, die eine deutlich geringere Sterblichkeit aufwies. Die SMR für Gesamtsterblichkeit betrug 0,53, sie näherte sich stärker dem Wert $SMR = 1,0$ an, je länger die Zeit der MSP-Teilnahme zurücklag. Die ursachen-spezifische SMR für Brustkrebs war mit 0,23 erwartungsgemäß niedrig, weil Teilnehmerinnen am Screening per definitionem zu Beginn des Follow-up frei von Brustkrebs waren und sich somit stärker als für andere Todesursachen von der altersgleichen Allgemeinbevölkerung unterschieden. Damit wurden Unterschiede hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit bestätigt, die in ähnlichem Ausmaß in den GKV Daten von BIPS und SOCIUM gefunden worden waren.

Graues Screening

Ziel war es, kurativ abgerechnete Mammographien nach deren Indikation zu differenzieren und von Screening-Mammographien innerhalb des MSP abzugrenzen. Eine präzise Identifikation von kurativen Mammographien, die als verdecktes ‚graues‘ Screening durchgeführt wurden, ist auf der Basis der verfügbaren Abrechnungsdaten allerdings nicht möglich gewesen.

Zur Bestimmung der zeitlichen Entwicklung der Leistungen nach EBM-Ziffer 34270 für die Erbringung einer kurativen Mammographie wurde versucht, aggregierte Leistungszahlen seit dem Jahre 2005 bis zum Jahr 2013, separat für das jeweilige Kalenderjahr, zu ermitteln. Eine altersstratifizierte Aufschlüsselung dieser Abrechnungszahlen lag bei der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) erst ab dem ersten Quartal 2009 vor, so dass die relevante Phase der Einführung des MSP und die damit zu erwartenden gravierenden Veränderungen der Inanspruchnahme dort nicht hinreichend abgebildet werden konnten. Die verfügbaren Daten aus den KVen Westfalen-Lippe und Nordrhein zeigten, dass das Leistungsvolumen an Mammographien in NRW (2,34 Millionen Anspruchsberechtigte) von ca. 250 Mammographien/Jahr pro 1000 Frauen zwischen 50 und 69 Jahren (2005) sich auf 96 pro Jahr und 1000 Frauen (2013) deutlich reduziert hat. Die Daten der KBV ab 2009 weisen auf

ähnliche Veränderungen hin, wobei aber innerhalb Deutschlands große Unterschiede bestanden. Eine tiefer gründende Analyse war auf Basis der Daten nicht möglich.

Die zeitlichen Trends legen aber nahe, dass sich hinter der drastischen Abnahme der Leistungszahlen für kurative Mammographien eine merkliche Reduktion von zuvor dem grauen Screening zuzuordnenden Untersuchungen verbirgt. Dies scheint auf deutlich mehr als die Hälfte der kurativen Mammographien zuzutreffen, die vor dem Beginn des Screeningprogramms durchgeführt worden waren.

Ermittlung eines Korrekturfaktors

Wie eingangs in Kapitel 1 bereits kurz dargestellt, ist der Vergleich zwischen Teilnehmerinnen (T) und Nicht-Teilnehmerinnen (NT) im Mammographie Screening-Programm (MSP) im Hinblick auf die Unterschiede in der Brustkrebsmortalität verzerrt, weil sich T und NT hinsichtlich diverser prognostischer Faktoren unterscheiden (Selektion und Healthy Screenee Bias). Duffy et al. (2002) haben ein Verfahren entwickelt, mit dem man einen unverzerrten Schätzer des Screening-Effektes (sog. causal MRR) erhalten kann, wenn alle dazu erforderlichen Voraussetzungen bekannt bzw. erfüllt sind. Das Prinzip besteht in der Ermittlung eines Korrekturfaktors für die in einem Screening beobachtete relative Mortalitätsrate für Brustkrebs bei T und NT (post-hoc mortality rate ratio, MRR). Dabei werden T mit den virtuellen T einer geeigneten Kontrollgruppe (CVT) verglichen. Die CVT sind im Fall des MSP alle Frauen aus der anspruchsberechtigten Altersgruppe der Zielbevölkerung, die am Screening teilgenommen *hätten*, wenn ihnen ein solches angeboten worden *wäre*. Dabei ergibt sich der gesuchte Korrekturfaktor als der Quotient aus der beobachteten Brustkrebsmortalität der NT (P_{NT}) und der Brustkrebsmortalität der CVT (P_{CVT}) nach folgender einfacher Beziehung:

$$\begin{array}{ccccc}
 \text{Beobachtbarer} & & \text{Korrekturfaktor} & & \text{Unverzerrter} \\
 \text{Vergleich} & \times & \text{(KF)} & = & \text{Vergleich} \\
 \text{(post-hoc MRR)} & & & & \text{(causal MRR)} \\
 \frac{P_T}{P_{NT}} & \times & \frac{P_{NT}}{P_{CVT}} & = & \frac{P_T}{P_{CVT}}
 \end{array}$$

Da P_{CVT} nicht direkt beobachtbar ist, wird der Term $[1 / P_{CVT}]$ nach Spix et al. (2016) ersetzt durch

$$\frac{1}{P_{CVT}} = \frac{f_S}{P_C - (1 - f_S)P_{NT}}$$

Dabei ist f_S die Teilnahmequote der anspruchsberechtigten Zielgruppe am MSP und P_C ist die Brustkrebsmortalität unter allen Frauen der anspruchsberechtigten Altersgruppe, wenn es *kein* MSP gegeben hätte („Kontrollgruppe“). Zur Bestimmung der Causal MRR werden somit die Größen P_T , P_{NT} , P_C und f_S benötigt. Sasieni (2003) hat darauf hingewiesen, dass es zu einer Fehleinschätzung der MRR kommt, wenn nicht beachtet wird, dass die T besondere Eingangskriterien erfüllen müssen, damit sie am MSP anspruchsberechtigt sind. Dazu zählt neben der Zugehörigkeit zur Altersgruppe 50 bis 69 Jahre auch die Tatsache, dass T in den fünf Jahren vor der MSP-Untersuchung keine Brustkrebsdiagnose erhalten haben dürfen: Es gibt unter T also keinen prävalenten Brustkrebs und nur neu auftretender ‚inzidenter‘ Brustkrebs wird als Ursache des nachfolgenden Todes durch Brustkrebs berücksichtigt (incidence based mortality, IBM). Bei der Ermittlung von P_C und P_{NT} müssen diese Bedingungen in gleicher Weise erfüllt sein wie bei P_T , weil nur so sinnvolle Vergleiche möglich werden.

Ermittlung der Vergleichsrate P_C

Zur Berechnung der P_C wurde die BK-Sterblichkeit in der anspruchsberechtigten Zielgruppe vor Einführung des MSP genutzt. Die Daten zur Inzidenz und Mortalität an Brustkrebs lagen seit Mitte der 1990er Jahre im Epidemiologischen Krebsregister für den Regierungsbezirk Münster (EKR-MS) vollzählig vor.

Die P_C wurde in der Kohorte aller Frauen aus dem Regierungsbezirk Münster berechnet, die sich am Stichtag 31.12.1999 im anspruchsberechtigten Altersbereich von 50 bis <70 Jahre befanden. Diese Grundgesamtheit wurde um die prävalenten BK-Fälle der letzten 5 Jahre reduziert; die entsprechende Information entstammte dem EKR NRW. In dieser ‚BK-freien‘ Kohorte wurden die innerhalb der nachfolgenden 5 Jahre an Brustkrebs verstorbenen Frauen (Todesursache TU mit ICD-10-Code C50) ermittelt und die kumulative 5-Jahres-Mortalitätsrate berechnet: Dies war die inzidenz-basierte P_C . Alle Fälle, für die dem EKR-MS allein durch den Totenschein ein BK-Fall bekannt geworden war (so genannte DCO-Fälle

death certificate only), wurden ausgeschlossen, weil bei ihnen davon ausgegangen werden konnte, dass es sich um prävalente Fälle handelte, die vor der Phase der vollzähligen Erfassung aufgetreten waren (anderenfalls wäre eine Inzidenzmeldung im EKR-MS vorhanden gewesen).

Das Vorgehen ist schematisch in der nachfolgenden Abbildung dargestellt. Sie zeigt, dass die Vergleichskohorte zur Ermittlung der P_C alle Frauen in der virtuell anspruchsberechtigten Bevölkerung zu *einem Stichtag* umfasste und diese für fünf Jahre hinsichtlich der BK-Mortalität (Todesfälle mit Todesursache nach ICD-10: C50) nachverfolgte. Die Studienkohorte zur Ermittlung von P_T und P_{NT} war dagegen dynamisch, d.h. bei diesen Frauen begann das 5-jährige Follow-up erst zu dem Zeitpunkt als eine MSP-Teilnahme vorlag.

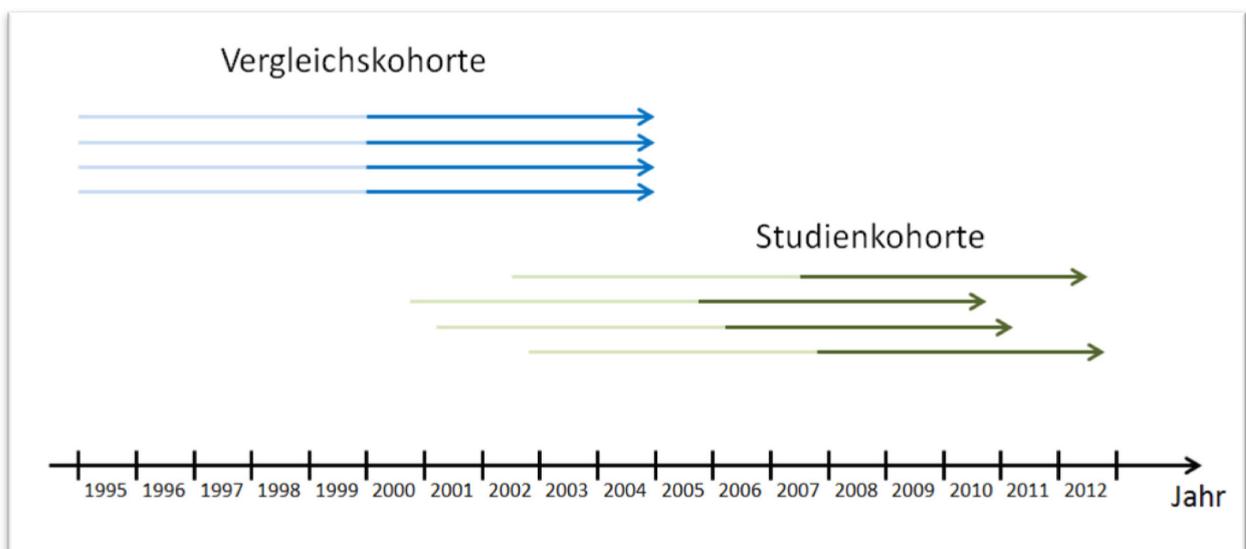


Abbildung 4.1: Schematische Darstellung der Rekrutierung von Vergleichs- und Studienkohorte. Die heller dargestellten Pfeilanteile kennzeichnen die Zeiträume vor Beginn des Kohorten-Follow-up, die frei von einer Brustkrebsdiagnose sein mussten.

Die Grundgesamtheit der Vergleichskohorte setzte sich folgendermaßen zusammen:

Tabelle 4.1: Vergleichskohorte und 5-Jahres-Mortalität an Brustkrebs (inzidenz-basiert, Regierungsbezirk Münster).

| Altersgruppe 31.12.1999 | Bevölkerungs- zahl | Prävalente BK-Fälle | BK-freie Bevölkerungs- zahl | Anzahl Tote mit TU C50 (ohne DCO) | Kumulative 5-Jahres- Mortalitätsrate P_C (/100 000) |
|----------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------------------|---|---|
| 50 – 54 | 68 823 | 641 | 68 182 | 60 | 88,00 |
| 55 – 59 | 75 514 | 837 | 74 677 | 81 | 108,47 |
| 60 - 64 | 84 105 | 944 | 83 161 | 100 | 120,25 |
| 65 - 69 | 67 502 | 713 | 66 789 | 81 | 121,28 |
| Gesamt | 295 944 | 3 135 | 292 809 | 322 | 109,97 |

Da die Mortalitätsraten für Brustkrebs aufgrund von Fortschritten bei Diagnose und Therapie im Laufe der Zeit gesunken sind, wurde ein als linear angenommener Trendfaktor bestimmt, der die Brustkrebs-Mortalitätsraten 50-69-jähriger Frauen im Zeitraum 2000 bis 2004 mit den Raten im Zeitraum 2008 bis 2012 verglich. Für diesen Zeitraum wurde angenommen, dass das MSP noch keinen verändernden Einfluss auf die BK-Mortalität in der Bevölkerung ausüben konnte: Die beobachteten (sog. säkularen) Trends sind somit allein auf Änderungen in der Prognose bzw. Therapie des Brustkrebses in diesem Zeitraum zurückzuführen (Tabelle 4.2).

Tabelle 4.2: In der Referenzkohorte ermittelte Vergleichsrate P_C

| Altersgruppe 31.12.1999 | Kumulative 5- Jahres- Mortalitätsrate (/100 000) | Trendfaktor | P_C |
|----------------------------|---|--------------|--------------|
| 50 -54 | 88,00 | 0,707 | 62,21 |
| 55 -59 | 108,47 | 0,715 | 77,58 |
| 60 -64 | 120,25 | 0,907 | 109,10 |
| 65 -69 | 121,28 | 0,973 | 118,04 |
| Gesamt | 109,97 | 0,807 | 88,70 |

Nach Multiplikation der beobachteten kumulativen 5-Jahres-Mortalitätsrate mit diesem Trendfaktor ergab sich die gesuchte Vergleichsrate für die 50-69-jährigen Frauen mit $P_C = 88,70$ pro 100 000.

Brustkrebs-Sterberate unter den Studienteilnehmerinnen (P_T)

Bei der Bestimmung der kumulativen 5-Jahres-Mortalitätsrate der MSP-Teilnehmerinnen (P_T) wurden die Definitionen ebenfalls so gewählt, dass eine direkte Vergleichbarkeit mit der Vergleichskohorte gewährleistet war. Dabei wurde das zunächst gewählte Vorgehen noch einmal angepasst.

Die Studienkohorte der Teilnehmerinnen (T-Kohorte) bestand aus allen Frauen im RB Münster, die am *Stichtag 01.01.2006* im Alter 50 bis <70 Jahre waren und die in den Jahren 2006 bis 2008 am MSP teilgenommen haben (Tabelle 4.3). Startpunkt für die Ermittlung der kumulativen 5-Jahres-Brustkrebsmortalität war das Datum einer MSP-Erstuntersuchung zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2008. Diese Kohorte war fallgenau bekannt und jede einzelne Frau konnte bezüglich eines nachfolgenden inzidenten Brustkrebsfalls oder eines Todes durch Brustkrebs identifiziert werden.

Tabelle 4.3: Kohorte der MSP-Teilnehmerinnen im RB Münster

| | Alter 50 bis <70 J. am 01.01.2006, Erstteilnahme 2006 - 2008 |
|--|---|
| MSP-Teilnahme | 133 783 |
| C50/D05-Diagnose nach MSP-Teilnahme | 4 088 |
| C50/D05-Diagnose innerhalb von 5 Jahren nach MSP-Teilnahme | 3 411 |
| Todesursache C50 innerhalb von 5 Jahren nach MSP-Teilnahme | 93 |
| davon mit C50-Diagnose nach MSP-Untersuchung | 58 |

Die bei MSP-Teilnehmerinnen (T) nach der Teilnahme innerhalb von 5 Jahren neu aufgetretenen, inzidenten Brustkrebsdiagnosen verteilten sich wie folgt auf die Altersgruppen und Diagnosejahre:

Tabelle 4.4: Altersverteilung und Diagnosejahre der inzidenten Brustkrebsfälle bei MSP-Teilnehmerinnen

| Diagnosejahr | Altersgruppe am 01.01.2006 | | | | Summe |
|--------------|----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| | 50-54 | 55-59 | 60-64 | 65-69 | |
| 2006 | 51 | 52 | 70 | 87 | 260 |
| 2007 | 128 | 127 | 147 | 145 | 547 |
| 2008 | 176 | 169 | 212 | 156 | 713 |
| 2009 | 148 | 132 | 138 | 91 | 509 |
| 2010 | 134 | 154 | 128 | 74 | 490 |
| 2011 | 127 | 139 | 159 | 48 | 473 |
| 2012 | 116 | 115 | 90 | 31 | 352 |
| 2013 | 21 | 21 | 14 | 11 | 67 |
| Summe | 901 | 909 | 958 | 643 | 3411 |

Inzidenz-basierte Sterberate an Brustkrebs unter Teilnehmerinnen

Die aus den 3 411 inzidenten Fällen hervorgegangenen 58 Todesfälle durch Brustkrebs sind in Tabelle 4.5, stratifiziert nach dem Diagnosejahr und dem zugehörigen Sterbejahr, aufgetragen.

Tabelle 4.5: Diagnosejahr vs. Sterbejahr für inzidente Brustkrebsfälle unter MSP-Teilnehmerinnen

| Diagnosejahr | Sterbejahr | | | | | | | | Summe |
|--------------|------------|----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|----------|-----------|
| | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | |
| 2006 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 2007 | 0 | 1 | 1 | 5 | 0 | 5 | 0 | 0 | 12 |
| 2008 | 0 | 0 | 0 | 5 | 4 | 4 | 4 | 0 | 17 |
| 2009 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 6 |
| 2010 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 8 | 3 | 1 | 15 |
| 2011 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 |
| 2013 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| Summe | 1 | 1 | 1 | 13 | 9 | 21 | 9 | 3 | 58 |

Daraus ergaben sich dann die kumulativen 5-Jahres-Mortalitätsraten (P_T), die in Tabelle 4.6 angegeben sind.

Tabelle 4.6: Kumulative 5-Jahres-Mortalität bei MSP-Teilnehmerinnen (P_T)

| Altersgruppe 01.01.2006 | Anzahl mit TU C50 | Grund- gesamtheit | P_T (/100 000) |
|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|--|
| 50-54 J. | 10 | 42 159 | 23,72 |
| 55-59 J. | 15 | 35 407 | 42,36 |
| 60-64 J. | 16 | 31 198 | 51,29 |
| 65-69 J. | 17 | 25 019 | 67,95 |
| Summe | 58 | 133 783 | 43,35 |

Erste Zwischenanalyse zum Korrekturfaktor

Basierend auf den ersten Resultaten zu P_C und P_T wurde eine vorläufige Zwischenanalyse zur Abschätzung der erwartbaren Größenordnung des Korrekturfaktors (KF) erstellt und im Januar 2016 bei der 8. Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats vorgestellt. Zu diesem Zeitpunkt hatte noch keine Abschätzung der Brustkrebs-Sterberate unter den Studien-Nicht-Teilnehmerinnen (P_{NT}) stattgefunden, so dass mit Erwartungswerten für die Post-hoc MRR (Verhältnis von beobachteter P_T und unbekannter P_{NT}) gearbeitet wurde. Bei dieser Zwischenanalyse fielen die erwartbaren KF durch relativ weite Konfidenzintervalle auf.

Im Anschluss an die Präsentation kam es bezüglich dieses Aspektes zu einer intensiven Diskussion, in deren Verlauf der Auftraggeber verschiedene Szenarien entwickelte, mit denen der relative Fehler im Korrekturfaktor in Abhängigkeit von einem relativen Fehler in P_T bzw. P_C ermittelt wurde. Diese Auswertung kam zu der Schlussfolgerung, dass bei den in der Studie zu erwartenden relativen Gesamtfehlern für P_C , P_T und Teilnehmerate f_S nicht die hohe Genauigkeit gegeben sei, die verlangt werden muss, um noch eine valide Aussage zu einer Mortalitätsreduktion erreichen zu können. Die in ausländischen Beobachtungsstudien verwendeten KF seien vermutlich durch die deutlich höhere Teilnahmequote (beispielsweise in den Niederlanden mit über 70% versus 56% in Deutschland) gerechtfertigt, da aus einer höheren Teilnahmequote auch ein geringerer Fehler im KF resultiere.

In der weiterführenden Diskussion betonten die Auftragnehmer, dass das (durch Confounding verzerrte) ‚post-hoc‘ MRR anhand der Beobachtungen aller zum Screening eingeladenen Frauen geschätzt wird und dass die Größe dieser Gruppe (Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen), die fast einer Totalerfassung der gesamten Bevölkerung entspricht, eine geringe statistische Unsicherheit (bzw. relativen Fehler) dieser beobachteten MRR bedingt. Die Unsicherheit des Korrekturfaktors KF ist als solche nicht von Interesse, weil die interessierende Zielgröße das ‚kausale‘ MRR ist, welches als Produkt aus ‚post hoc‘ RR und KF dargestellt werden kann (s.o. S. 47). Eine größere Unsicherheit des Korrekturfaktors stellt dabei die statistische Genauigkeit der ‚kausalen‘ MRR aber nicht in Frage, da post-hoc RR und KF negativ miteinander korreliert sind (RR ist eine fallende und KF eine steigende Funktion von P_{NT}). Das in den oben genannten Szenarien angewandte Fehlerfortpflanzungsgesetz gilt dagegen explizit nur für unabhängige Variablen: Bei abhängigen Variablen muss deren Korrelation mit einbezogen werden. Selbst unter der eher restriktiven Annahme, dass der relative Fehler (= Standardfehler) der Brustkrebsmortalität in der Kontrollgruppe (P_C) und in der Gruppe der Nicht-Teilnehmerinnen (P_{NT}) 5% beträgt, ergibt sich für die ‚kausale‘ MRR nur ein relativer Fehler von 2,2% und somit eine hinreichende analytische Präzision. Die Betrachtung zufälliger Fehler unter Verwendung zahlreicher Szenarien wurde deshalb als weniger notwendig erachtet als die Diskussion der Frage, welchen Einfluss zusätzliche *systematische* Fehler ausüben könnten. Der bedeutsamste systematische Fehler entsteht durch unbekannte säkulare Trends, welche die in der Kontrollgruppe beobachtete Brustkrebsmortalität (P_C) verändern: Dies soll in den Berechnungen des Auftragnehmers durch die Einführung des oben beschriebenen Trendfaktors kompensiert werden.

Brustkrebs-Sterberate unter den Studien-Nicht-Teilnehmerinnen (P_{NT})

In weiterführenden Analysen wurde sodann der Versuch unternommen, eine empirische Abschätzung der Brustkrebs-Sterberate unter den Studien-Nicht-Teilnehmerinnen (P_{NT}) auf der Grundlage der verfügbaren Daten vorzunehmen. Das Vorgehen wird wegen der spezifisch entwickelten Vorgehensweisen nachfolgend etwas ausführlicher beschrieben.

Zur Vorbereitung der Ermittlung des virtuellen Einladungsdatums der Nicht-Teilnehmerinnen (NT) wurde die Verteilung der Teilnahmedaten der T, stratifiziert nach Quartalen und Altersgruppe, aufgelistet (Tabelle 4.7).

Tabelle 4.7: Verteilung der Erstuntersuchungsdaten (Anzahl und Spaltenprozent) unter MSP-Teilnehmerinnen, nach Alter und Teilnahmequartal.

| Teilnahmedatum | Altersgruppe am 01.01.2006 | | | | Summe |
|----------------|-------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|
| | 50-54 | 55-59 | 60-64 | 65-69 | |
| 2006/1 | 1 374 3.26% | 911 2.57% | 826 2.65% | 943 3.77% | 4 054 |
| 2006/2 | 1 612 3.82% | 1 433 4.05% | 1 347 4.32% | 1 516 6.06% | 5 908 |
| 2006/3 | 2 662 6.31% | 2 435 6.88% | 2 234 7.16% | 2 261 9.04% | 9 592 |
| 2006/4 | 3 442 8.16% | 3 029 8.55% | 2 640 8.46% | 2 718 10.86% | 11 829 |
| 2007/1 | 4 712 11.18% | 4 096 11.57% | 3 694 11.84% | 3 138 12.54% | 15 640 |
| 2007/2 | 3 603 8.55% | 3 031 8.56% | 2 900 9.30% | 2 477 9.90% | 12 011 |
| 2007/3 | 3 735 8.86% | 3 033 8.57% | 2 674 8.57% | 2 216 8.86% | 11 658 |
| 2007/4 | 5 155 12.23% | 4 298 12.14% | 3 735 11.97% | 2 834 11.33% | 16 022 |
| 2008/1 | 5 153 12.22% | 4 399 12.42% | 3 625 11.62% | 2 734 10.93% | 15 911 |
| 2008/2 | 4 739 11.24% | 3 768 10.64% | 3 310 10.61% | 1 983 7.93% | 13 800 |
| 2008/3 | 2 773 6.58% | 2 331 6.58% | 1 977 6.34% | 1 052 4.20% | 8 133 |
| 2008/4 | 3 199 7.59% | 2 643 7.46% | 2 236 7.17% | 1 147 4.58% | 9 225 |
| Summe | 42 159 | 35 407 | 31 198 | 25 019 | 133 783 |

Die prozentuale Verteilung der Untersuchungsdaten in den Spalten wurde nachfolgend genutzt, um für die Nicht-Teilnehmerinnen virtuelle Erstuntersuchungsdaten zu generieren. In der Altersgruppe 65 bis 69 Jahre nahmen die prozentualen Anteile der Erstuntersuchungen in den letzten Quartalen von 2008 ab, da nun ein Teil dieser Altersgruppe älter als 70 Jahre und somit nicht mehr anspruchsberechtigt war.

Basiskohorte der Nicht-Teilnehmerinnen

Die Zahlen zum Bevölkerungsumfang (Anzahl_Bevölkerung) stammten vom Landesbetrieb Information und Technik Nordrhein-Westfalen (IT.NRW), der Anteil der anspruchsberechtigten Frauen, die im Zeitraum 2006 bis 2008 nicht eingeladen wurden (Anzahl_NE), betrug 4% (KoopG Mammographie) und die Anzahl der Teilnehmerinnen (Anzahl_T) stammte aus dem im EKR NRW verfügbaren Auszug aus der MaSc-Datenbank. Die Angaben zur Teilnamequote am MSP in den Jahren 2006 bis 2008 wurden aus den Daten berechnet: siehe unten Tab 4.8 [$\text{Anzahl_T} / (\text{Anzahl_T} + \text{Anzahl_NT})$], in Tabelle 4.16 als [$\text{Anzahl_T} / (\text{Anzahl_T} + \text{Anzahl_NT_korr})$].

Die Anzahl inzidenter Brustkrebsfälle unter den Teilnehmerinnen des MSP (IBK_T) wurde auf Basis des MaSc-Datensatzes bestimmt (50 bis <70 am 01.01.2006, Untersuchung 2006 bis 2008, Diagnose innerhalb von 5 Jahren nach Untersuchung, s.o. Tabelle 4.4). Die Variable IBK_NT_all zählt alle inzidenten Brustkrebsfälle, die von 2006 bis 2013 unter Frauen auftraten, die am 01.01.2006 im anspruchsberechtigenden Alter von 50 bis <70 Jahre waren und die nicht im Screening detektiert oder als Intervallkarzinome diagnostiziert wurden. Eine Einschränkung auf das Untersuchungs-Intervall 2006 bis 2008 - wie bei den T - kann hier nicht erfolgen, da für die NT kein Untersuchungs- bzw. Einladungsdatum vorlag. Die Variable IBK_NT_all überschätzt die Anzahl der Fälle von Nicht-Teilnehmerinnen, da in ihr noch alle vor dem realen Einladungsdatum diagnostizierten Fälle (die bei Einladung nicht mehr anspruchsberechtigt waren) sowie die Fälle der 4% Nicht-Eingeladenen (Anzahl_NE) enthalten sind.

Die Kohorte der Nicht-Teilnehmerinnen war (bisher) nicht fallscharf enumerierbar, das heißt, dass alle nachfolgenden Schritte nur auf der Ebene aggregierter Daten möglich waren. (Eine fallgenaue Analyse wird erst möglich sein, wenn die Kohorte der Nicht-Teilnehmerinnen aus den Daten der KVWL und der KVNO in der Hauptstudie zur Verfügung stehen werden.)

*Tabelle 4.8: Anzahl anspruchsberechtigter Frauen in der Zielbevölkerung (Anzahl_Bevölkerung) und unter Teilnehmerinnen (Anzahl_T) sowie Nicht-Teilnehmerinnen (Anzahl_NT) unter Berücksichtigung der Nicht-Eingeladenen (Anzahl_NE); Anzahl der Fälle von inzidentem Brustkrebs (ICD-10-Code C50 oder D05) unter Teilnehmerinnen (IBK_T) und Nicht-Teilnehmerinnen (IBK_NT_all) zwischen 2006 und 2013 (ohne DCO-Fälle).
[Für genauere Erläuterung zu IBK_NT_all siehe Text].*

| Altersgruppe 01.01.2006 | Anzahl_ Bevölkerung | Anzahl_NE | Anzahl_T | Anzahl_NT | f_s | IBK_T | IBK_NT_all |
|------------------------------------|--------------------------------|------------------|-----------------|------------------|--------------|--------------|-------------------|
| 50-54 | 87 768 | 3 510 | 42 159 | 42 099 | 0,500 | 901 | 1 060 |
| 55-59 | 73 681 | 2 947 | 35 407 | 35 327 | 0,501 | 909 | 1 103 |
| 60-64 | 66 160 | 2 646 | 31 198 | 32 316 | 0,491 | 958 | 1 167 |
| 65-69 | 82 564 | 3 302 | 25 019 | 54 243 | 0,316 | 643 | 2 017 |
| Gesamt | 310 173 | 12 405 | 133 783 | 163 985 | 0,449 | 3 411 | 5 347 |

Korrigierte Basiskohorte der Nicht-Teilnehmerinnen

In der Altersgruppe 65 bis 69 Jahre verliert in jedem Kalenderjahr der älteste Geburtsjahrgang die Anspruchsberechtigung. Bei fehlenden fallgenauen Informationen wurde die approximative Annahme gemacht, dass dies in 2007 und 2008 jeweils 20% der Gesamtaltersgruppe betraf. Die Anzahl der Nicht-Teilnehmerinnen wurde pro Jahr entsprechend reduziert. Eine entsprechende Korrektur (Anzahl_NT_korr) wurde im Folgenden vorgenommen.

Ermittlung von virtuellen Einladungsdaten für die NT-Kohorte

Wie oben bereits angesprochen, wurde die Verteilung der Untersuchungsdaten der T (s. Tabelle 4.7) nachfolgend genutzt, um für die NT so genannte ‚virtuelle Einladungsdaten‘ (VED) zu generieren (Tabelle 4.9). Da zum Beispiel in der Gruppe der T nur ein sehr geringer Anteil der 55-59-jährigen Frauen (2.57%, siehe Tabelle 4.7) bereits im ersten Quartal 2006 am MSP teilnahm, wurde einem entsprechend geringen Anteil der 35 327 NT dieser Altersgruppe (n = 909) ein virtuelles Einladungsdatum in diesem Quartal zugeordnet; dagegen wurde 8.57% der 32 316 NT im Alter 60 bis 64 Jahre ein VED im dritten Quartal 2007 zugewiesen (n = 2 770).

Mit diesem Vorgehen ergab sich folgende Struktur der NT-Kohorte:

Tabelle 4.9: Zuordnung der Anzahl (n) von NT zu virtuellen Einladungsdaten (VED) durch Anwendung der Verteilung des Teilnahmedatums der T (Prozentzahlen, siehe Tabelle 4.7) auf die Grundgesamtheit der NT.

| VED | Altersgruppe am 01.01.2006 | | | | Summe (N) |
|---------------|-------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| | 50-54 n (%) | 55-59 n (%) | 60-64 n (%) | 65-69 n (%) | |
| 2006/1 | 1 372 (3.26%) | 909 (2.57%) | 856 (2.65%) | 1 636 (3.77%) | 4 773 |
| 2006/2 | 1 610 (3.82%) | 1 430 (4.05%) | 1 395 (4.32%) | 2 629 (6.06%) | 7 064 |
| 2006/3 | 2 658 (6.31%) | 2 429 (6.88%) | 2 314 (7.16%) | 3 922 (9.04%) | 11 323 |
| 2006/4 | 3 437 (8.16%) | 3 022 (8.55%) | 2 735 (8.46%) | 4 714 (10.86%) | 13 908 |
| 2007/1 | 4 705 (11.18%) | 4 087 (11.57%) | 3 826 (11.84%) | 5 443 (12.54%) | 18 061 |
| 2007/2 | 3 598 (8.55%) | 3 024 (8.56%) | 3 004 (9.30%) | 4 296 (9.90%) | 13 922 |
| 2007/3 | 3 730 (8.86%) | 3 026 (8.57%) | 2 770 (8.57%) | 3 844 (8.86%) | 13 370 |
| 2007/4 | 5 148 (12.23%) | 4 288 (12.14%) | 3 869 (11.97%) | 4 915 (11.33%) | 18 220 |
| 2008/1 | 5 146 (12.22%) | 4 389 (12.42%) | 3 755 (11.62%) | 4 742 (10.93%) | 18 032 |
| 2008/2 | 4 732 (11.24%) | 3 759 (10.64%) | 3 429 (10.61%) | 3 439 (7.93%) | 15 359 |
| 2008/3 | 2 769 (6.58%) | 2 326 (6.58%) | 2 048 (6.34%) | 1 825 (4.21%) | 8 968 |
| 2008/4 | 3 194 (7.59%) | 2 637 (7.46%) | 2 316 (7.17%) | 1 989 (4.58%) | 10 136 |
| Summe | 42 099 | 35 326 | 32 317 | 43 394 | 153 136 |

So wurde die Kohorte der NT mit einem aus dem Teilnahmeverhalten der T abgeleiteten virtuellen Einladungsdatum versehen: Wegen des Fehlens der fallgenauen Informationen konnte dies nur en bloc für gruppierte NT, die nach Alter und VED-Quartal stratifiziert waren, erfolgen.

Ermittlung der inzidenz-basierten Sterberate an Brustkrebs in der Kohorte der NT

Zunächst wurden alle Todesfälle durch Brustkrebs (ICD-10-Code C50 als Todesursache) unter NT ausgewählt. Dazu durfte der Tod nicht als DCO-Fall im EKR NRW registriert sein, er durfte nicht bei einer Teilnehmerin aufgetreten sein und das Sterbedatum musste nach dem 01.01.2006 liegen. Des Weiteren bestand die Bedingung, dass die festgelegte zeitliche Abfolge Quartalsmitte des Virtuellen Einladungsdatum \leq Diagnosedatum IBK_NT $<$ Tod C50 erfüllt war mit der Randbedingung, dass zwischen VED und Tod maximal 5 Jahre lagen (kumulative 5-Jahres-Mortalität). Dies ergab eine spezifisch definierte Gruppe von C50-Todesfällen, die alle vorgenannten Bedingungen erfüllte.

Für jedes der 12 Quartale des VED wurden aus den so ermittelten 506 Todesfällen diejenigen ausgewählt, bei denen das zugehörige Diagnosedatum - das für jeden Todesfall fallscharf im EKR NRW bekannt ist! - im oder nach dem VED-Quartal lag und der Abstand von Todesdatum und VED-Quartal nicht größer als 5 Jahre war. Dann wurden - erneut entsprechend der aus der Teilnahme in Tabelle 4.7 entnommenen Samplinggewichte - in jedem Quartal anteilig die Todesfälle altersgruppenspezifisch nach dem Zufallsprinzip ausgewählt. Die Auswahlbasis für die zeitlich nachfolgenden VED-Quartale wurde vor Beginn des jeweiligen Sampling-Prozesses um die bereits in den vorausgehenden Quartalen ausgewählten Fälle reduziert. In der Altersgruppe 65 bis 69 Jahre wurden in einem weiteren Schritt die Fälle herausgenommen, die zum Zeitpunkt der virtuellen Einladung 70 Jahre und älter waren. Die derart pro 5-Jahres-Altersgruppe bestimmte Anzahl von Toten wurde als Todesfälle durch Brustkrebs unter den NT gezählt. Das Sampling wurde 10-mal wiederholt (replicate sampling).

Auf der Basis dieser Berechnungen ließ sich dann die kumulative 5-Jahres-Sterblichkeit von Brustkrebs unter NT abschätzen.

Tabelle 4.10: Kumulative 5-Jahres-Mortalität bei Nicht-Teilnehmerinnen des MSP (P_{NT})

| Altersgruppe am 01.01.2006 | Anzahl_ TU_C50_NT (10 Replikationen) | Anzahl_ NT_korr | P_{NT} (/100.000) (10 Replikationen) |
|-------------------------------|--|--------------------|--|
| 50-54 J. | 35 bis 40 | 42 099 | 83,1 bis 95,0 |
| 55-59 J. | 44 bis 46 | 35 327 | 124,6 bis 130,2 |
| 60-64 J. | 34 bis 37 | 32 316 | 105,8 bis 115,1 |
| 65-69 J. | 56 bis 61 | 43 394 | 129,1 bis 140,6 |
| Summe | 171 bis 178 | 153 136 | 111,7 bis 116,2 |

Berechnung von Post hoc MRR, Korrekturfaktor und ‚Causal MRR‘

Damit waren alle Faktoren empirisch ermittelt, die für die Bestimmung des Korrekturfaktors und der ‚Causal‘ MRR erforderlich waren.

Tabelle 4.11: Post hoc MRR, Korrekturfaktor und ‚Causal MRR‘

| Alter | P_C | P_T | P_{NT}^* | f_s^{**} | Post_hoc MRR | Korrektur- faktor | Causal MRR | 95%-KI |
|-----------------|--------------|--------------|---------------|------------|-----------------|----------------------|---------------|-------------|
| 50-54 | 62,21 | 23,72 | 87,65 | 0,500 | 0,27 | 2,38 | 0,64 | 0,54 - 0,77 |
| 55-59 | 77,58 | 42,36 | 127,95 | 0,501 | 0,33 | 4,68 | 1,55 | 1,26 - 1,91 |
| 60-64 | 109,10 | 51,29 | 107,37 | 0,491 | 0,48 | 0,97 | 0,46 | 0,43 - 0,49 |
| 65-69 | 118,04 | 67,95 | 133,66 | 0,366 | 0,51 | 1,47 | 0,75 | 0,65 - 0,86 |
| 50-69 | 88,70 | 43,35 | 114,15 | 0,466 | 0,38 | 1,92 | 0,73 | 0,68 - 0,78 |
| 50-69 (astd) | 92,18 | 46,39 | 114,02 | 0,466 | 0,41 | 1,70 | 0,69 | 0,65 - 0,73 |

astd = altersstandardisiert nach der Altersverteilung in der Referenzkohorte

* P_{NT} ist der Mittelwert aus 10 Sampling replicates (siehe Tabelle 4.10).

** Stimmt nicht mit f_s aus Tab. 4.8 überein, da hier $f_s = \text{Anzahl}_T / (\text{Anzahl}_T + \text{Anzahl}_{NT_korr})$

Zusammenfassung

Die vorliegende Analyse zeigt die methodischen Probleme, die sich bei der Ermittlung der Screening-bezogenen Mortalität im deutschen MSP ergeben. Als Referenz wurde die trend-adjustierte kumulative BK-Sterblichkeit über 5 Jahre in einer populations-basierten Vergleichskohorte aus den Jahren 2000-2004 (P_C) eingesetzt, die bis zum Ende des Mortalitäts-Follow-ups noch keinem organisierten Brustkrebs-Screening ausgesetzt gewesen war. Die Bestimmung der 5-Jahres-BK-Sterblichkeit nach Teilnahme im MSP zwischen 2006 und 2008 (P_T) erfolgte auf der Basis von Daten des EKR NRW. Sowohl P_C als auch P_T konnten fallgenau ermittelt werden, da das Mortalitäts-Follow-up bei P_C mit dem genau definierten Stichtag 31.12.1999 begann und bei P_T mit dem exakt bekannten Teilnahmedatum. Das Fehlen des Einladungsdatums, das als valider Startpunkt für die Entscheidung zur Nichtteilnahme mit nachfolgendem Mortalitäts-Follow-up genutzt werden muss, erwies sich als ein zentraler Problempunkt: Das - anders als bei dem Propensity Score-basierten Vorgehen der GKV-Modelle - durch ein entsprechend der Verteilung der Teilnahmedaten der T geschätzte virtuelle Einladungsdatum ist relativ komplex, abhängig von Annahmen und deshalb anfällig für Fehlklassifikationen. Die Validität wird auch dadurch eingeschränkt, dass bisher keine Einzelfalldaten für die NT verfügbar sind: Dies wird sich aber in der Hauptstudie durch Nutzung der KV-Daten beseitigen lassen. Die Berechnung des Korrekturfaktors sollte dann nochmals auf dieser neuen Datenbasis wiederholt werden.

Das bisherige Resultat in Tabelle 4.11 zeigt eine inzidenz-basierte BK-Sterblichkeit unter NT (P_{NT}), die deutlich höher ist als die P_T . Die alters-adjustierte post-hoc MRR beträgt, trotz des Versuches, auch die P_{NT} inzidenz-basiert zu ermitteln, immer noch 0.41. Es stellt sich mithin die Frage, ob dies allein auf sehr starke Selektionseffekte zurückzuführen ist oder ob hier durch die potenzielle Fehlklassifikation eine Überschätzung der P_{NT} eingetreten ist.

Der errechnete Korrekturfaktor ist mit 1,70 höher als der von Duffy ursprünglich berichtete Wert von 1.36. Dennoch ist dieser große KF nicht in der Lage, die vermutete Verzerrung vollständig zu kompensieren: die errechnete 'causal MRR' von 0,69 (95% KI 0,65 -0,73) ergab einen Wert, der weiterhin klar unter dem Erwartungswert bei Nulleffekt von 1,0 lag. In der Interpretation ist neben den aufgeführten Problempunkten allerdings auch eine alternative Teilerklärung zu bedenken: Die bis 2011 bzw. 2013 ermittelten P_T und P_{NT} könnten auch bereits durch erste Screeningeffekte beeinflusst worden sein.

6_Modell Epidemiologisches Krebsregister NRW

Unterauftragnehmer:

Landeskrebsregister NRW gGmbH

(bis 31.03.2016 Epidemiologisches Krebsregister NRW gGmbH)

Einführung

Das vorliegende Dokument schildert die Ergebnisse des Landeskrebsregisters NRW gGmbH (LKR NRW), vormalig epidemiologisches Krebsregister NRW gGmbH (EKR NRW), der Machbarkeitsstudien 1 (MACH I) und 2 (MACH II) zur Evaluation der Brustkrebs-assoziierten Sterblichkeit im deutschen Mammographie-Screening-Programm (MSP).

Rahmenbedingungen

Zentrales Ziel des Forschungsvorhabens ist es, die Brustkrebssterblichkeit der MSP-Teilnehmerinnen mit derjenigen der Nicht-Teilnehmerinnen zu vergleichen. Dabei werden brustkrebsbedingte Todesfälle auf die Personenjahre unter Risiko bezogen, um auf Grundlage von bevölkerungsbasierten Brustkrebsmortalitätsraten die Brustkrebssterblichkeit von Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen zu vergleichen. Da die Studie allein auf der Grundlage bereits existierender Daten erfolgen soll, d.h. ohne ergänzende Befragungen oder Untersuchungen einzelner anspruchsberechtigter Frauen, ist eine umfassende Zusammenführung von Informationen aus unterschiedlichen Datenquellen des Früherkennungsprogramms, der medizinischen Versorgung, der ärztlichen Selbstverwaltung und der Krebsregister erforderlich.

Das für die Mortalitätsevaluation geplante Modell für diese Zusammenführung ist eine Weiterentwicklung der langjährig erprobten und evaluierten Verfahren des vormaligen Epidemiologischen Krebsregisters NRW. Die zentralen Verfahren sind dabei die Verknüpfung der Daten aus den unterschiedlichen Datenquellen mit Hilfe eines stochastischen Record-Linkage und ein spezielles Anonymisierungsverfahren auf Basis verschlüsselter Merkmalsausprägungen.

Vorgaben der Ausschreibung

Der Auftragnehmer sollte im Rahmen der Machbarkeitsstudie zunächst ein Konzeptpapier entwickeln, welches die Erhebung und Zusammenführung der für die Mortalitätsevaluation erforderlichen Daten beschreibt und die Verfahren spezifiziert, die zur Umsetzung des Datenflusses und zur Verwaltung der Daten erforderlich sind. Dabei waren gemäß Leistungsbeschreibung folgende Funktionalitäten zu spezifizieren:

- Extraktion und Transformation der benötigten Informationen von den unterschiedlichen Datenhaltern (DH).
- Transfer der Daten zu einer datenzusammenführenden Stelle (DZS), das Verfahren der Zusammenführung sowie die Aufbewahrung der Daten für die Dauer des Vorhabens.
- Anonymisierung und Bereitstellung des Datenbestands für eine evaluierende Stelle (ES).
- Verfahren zur Weitergabe von Auszügen dieses Datenbestands an Forschungsnehmer (FN) .

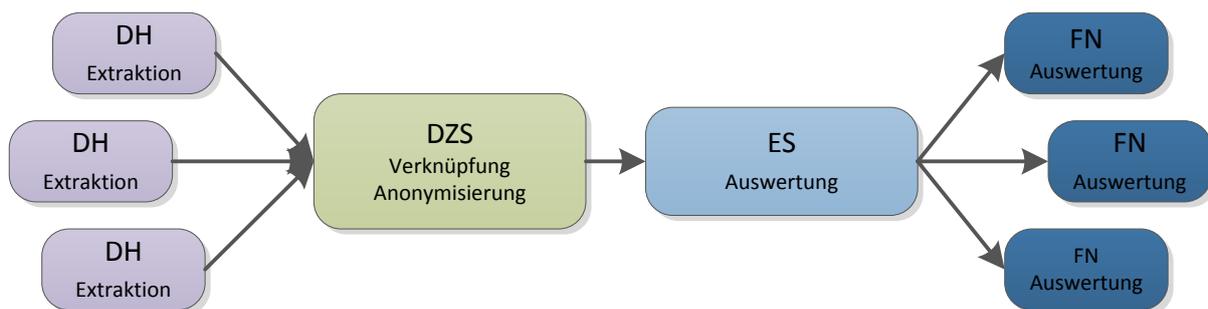


Abbildung 5.1: Vorgaben der Leistungsbeschreibung zum Datenflusskonzept.

Auf Basis dieser Vorgaben wurde das nachfolgend detailliert dargestellte Datenfluss- und Datenhaltungskonzept erstellt. Es ist eine Weiterentwicklung der langjährig erprobten und evaluierten Verfahren zur Verknüpfung medizinischer Datensätze auf Basis deterministisch verschlüsselter Identitätsmerkmale, die das EKR NRW seit 2005 eingesetzt hat. Abbildung 5.2 skizziert den auf den Verfahren des vormaligen EKR NRW basierenden Datenfluss von den verschiedenen Datenhaltern über einen Pseudonymisierungsdienst (PSD) und die datenzusammenführende Stelle (DZS) an die Evaluierende Stelle (ES).

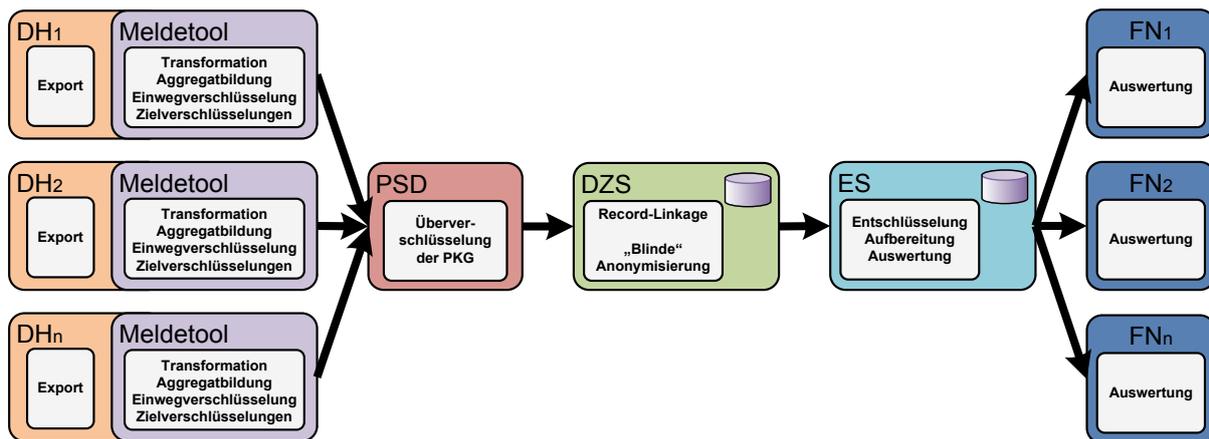


Abbildung 5.2: Konzeptionelle Darstellung des modifizierten Datenflusses für die geplante Hauptstudie.

Die zentralen Funktionalitäten sind dabei die Aufbereitung der Meldungen bei den Datenhaltern, die Verknüpfung der Daten von unterschiedlichen Datenquellen mit Hilfe eines stochastischen Record-Linkage auf Basis von unumkehrbar verschlüsselten Personendaten und ein spezielles Anonymisierungsverfahren unter Verwendung ausschließlich verschlüsselter Merkmalsausprägungen (Blinde Anonymisierung).

Datenschutzrechtliche Rahmenbedingungen

Für die Verknüpfung von Daten aus verschiedenen Quellen sind Angaben zur Person notwendig, um mit einer hinreichend hohen Wahrscheinlichkeit eine fallscharfe Verknüpfung von Teildatensätzen der unterschiedlichen Datenhalter zu gewährleisten. Dies soll in der Datenzusammenführenden Stelle (DZS) erfolgen. Darüber hinaus sind neben den medizinischen Merkmalsausprägungen für die spätere wissenschaftliche Auswertung in der Evaluierenden Stelle (ES) auch Identitätsdaten zum Alter und der Wohnregion erforderlich.

Personenbezug

Aufgabe von Datenschutzgesetzen ist es, schutzwürdige Belange der Betroffenen, vor allem personenbezogene Daten betreffend, gesetzlich sicher zu stellen. Personenbezogene Daten sind nach der Legaldefinition des § 3 Abs. 1 Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse einer bestimmten oder bestimmbarer natürlichen Person (Betroffener).

Bei Betrachtung dieser Begriffsbestimmung umfasst der Schutzbereich der informationellen Selbstbestimmung nicht nur die Daten einer bestimmten (individualisierten) Person, sondern auch jene Einzelangaben (sog. Quasi-Identifikatoren), die eine bestimmte Person zwar nicht eindeutig oder unmittelbar identifizieren, die es aber erlauben, die Identität der Person, auch unter Zuhilfenahme anderer Informationsquellen, zu ermitteln. Man bezeichnet solche Datenbestände dann als individualisierbar bzw. personenbeziehbar.

Gesetzliche Ermächtigungsgrundlagen

Grundsätzlich erlaubt der Gesetzgeber die Verarbeitung personenbezogener oder personenbeziehbarer Daten nur unter einer der beiden folgenden Voraussetzungen:

- Jeder Betroffene hat der Verarbeitung seiner Daten ausdrücklich zugestimmt.
- Es gibt eine gesetzliche Ermächtigungsgrundlage, die die Verarbeitung auch ohne Einverständniserklärung erlaubt.

Die Einholung einer individuellen Einverständniserklärung ist angesichts der Anzahl anspruchsberechtigter Frauen in Höhe von ca. 10,4 Millionen als nicht praktikabel einzustufen. Hinzu kommt, dass viele der zur Evaluation benötigten Daten sich auf Screeninguntersuchungen und Brustkrebsbehandlungen in der Vergangenheit (bis einschließlich 2005) beziehen, für die keine Einwilligungserklärungen existieren.

Da das MSP in Deutschland bereits seit 2005 betrieben wird, war bereits mit Beginn der MACH I zu befürchten, dass nicht mehr alle für die Evaluation notwendigen Daten bei den unterschiedlichen Datenhaltern vollständig verfügbar sind. Für ein solches zeitlich befristetes Forschungsvorhaben in jedem Bundesland neue länderspezifische gesetzliche Regelungen zu schaffen, erscheint daher nicht praktikabel: entsprechende Gesetzesänderungsverfahren ziehen sich in der Regel über mehrere Jahre hin, so dass bis zum Beginn der Hauptstudie für die Evaluation relevante Daten in größerem Umfang verlorengehen würden. Eine Nutzenbewertung des MSP in Deutschland ist dann nicht mehr durchführbar.

Der Auftragnehmer hat deshalb versucht, auf der Grundlage der aktuell existierenden Gesetzesgrundlagen zu agieren. Diese Grundlage bilden vor allem die gesetzlichen Bestimmungen der jeweiligen Datenschutzgesetze des Bundes und der Länder zur Verarbeitung von Daten für wissenschaftliche Zwecke.

Auch wenn die datenschutzrechtlichen Grundlagen auf Bundes- und Länderebene markante Unterschiede aufweisen, sind die zugrundeliegenden Prinzipien sehr ähnlich. Speziell die jeweiligen Paragraphen zur Datenverarbeitung für wissenschaftliche Zwecke weisen starke Parallelen auf (z.B. DSG NRW § 28, BayDSG Art.23, LDSG BW §35). Dort heißt es im Ergebnis:

1. Grundsätzlich soll die Verarbeitung von Daten für wissenschaftliche Zwecke in anonymisierter Form erfolgen.
2. Stehen einer Anonymisierung wissenschaftliche Gründe entgegen, dürfen die Daten auch unter bestimmten Auflagen pseudonymisiert verarbeitet werden.
3. Nur wenn beides nicht möglich ist, dürfen personenbezogene Daten für ein bestimmtes Forschungsvorhaben verarbeitet werden, wenn schutzwürdige Belange der betroffenen Person nicht beeinträchtigt werden oder der Zweck der Forschung auf andere Weise nicht erreicht werden kann und das öffentliche Interesse an der Durchführung des Forschungsvorhabens die schutzwürdigen Belange der betroffenen Person überwiegt.
4. Sobald es der Forschungszweck gestattet, sind die Daten zu anonymisieren, oder zu pseudonymisieren.

Modellanforderungen

Ziel war daher die Entwicklung eines Modells, das diesen grundlegenden Prinzipien gerecht wird. Unter Zugrundelegung dieser Erwägungen war bei diesem Forschungsvorhaben, das potenziell personenbeziehbarer Daten bedarf, für jeden Schritt der Verarbeitung von Daten zu prüfen, ob das Forschungsvorhaben einem legitimen Gemeinschaftsinteresse dient, ob die Verarbeitung zur Erreichung des Forschungszwecks geeignet und notwendig ist und die Eingriffstiefe nicht außer Verhältnis zu dem angestrebten Zweck steht.

Im Hinblick auf die Evaluation der Brustkrebsmortalität in der Zielbevölkerung und der angrenzenden Altersdekaden, also der Gruppe der 40- bis 79-jährigen Frauen, soll die geplante Hauptstudie prüfen, ob das mögliche Risiko durch wiederholte Exposition mit Röntgenstrahlen angesichts des angestrebten Nutzens des Screening-Programms, nämlich der Reduktion der Brustkrebs bedingten Sterblichkeit in der Zielbevölkerung, angemessen erscheint. Angesichts der Anzahl der Anspruchsberechtigten in Höhe von geschätzten 10,4 Millionen Frauen und der potenziell schädlichen Nebenwirkungen ist bei diesem Forschungsvorhaben von einem außerordentlichen Gemeinschaftsinteresse auszugehen.

Anonymisierte Daten

Werden personenbezogene Informationen so verändert, dass eine direkte oder indirekte Identifizierung der einzelnen Merkmalsträger unmöglich ist, so werden diese Informationen als anonymisierte Daten bezeichnet. Die grundrechtlich geschützte Entscheidungsbefugnis des Einzelnen über seine Daten endet dort, wo verarbeitete Daten keinen Zusammenhang mehr mit seiner Person erkennen lassen. Datenschutzrechtliche Nutzungsbeschränkungen bestehen dann nicht mehr.

Die Möglichkeiten, von Datenbeständen auf Einzelpersonen zu schließen, sind zahlreich. Differenziertes Zusatzwissen über bestimmte Personengruppen, Merkmalskombinationen oder eine Einsicht in öffentlich zugängliche Melderegister, Telefon-CD-ROMs, Adressbücher, Wählerverzeichnisse etc. können auch dann zur Bestimmbarkeit einer Einzelperson führen, wenn die direkt identifizierenden Merkmale wie Name und Vorname nicht vorliegen. Vielfach können sogar aus aggregierten Datenbeständen individuelle Datensätze reproduziert werden. Aufgrund des ständig weiterentwickelten Standes der Technik gibt es in der Praxis äußerst selten absolut anonymisierte Einzelfalldaten, d.h. Daten, die unter keinen denkbaren Umständen deanonymisiert werden könnten.

Ganz überwiegend wird deshalb in neuerer Zeit eine realitätsbezogene Abgrenzung vorgenommen, der zufolge eine relative, faktische Anonymisierung der Daten ausreichend ist. Von faktisch anonymisierten Daten wird gesprochen, wenn eine Person nur mit einem völlig unverhältnismäßigen Aufwand reidentifiziert werden kann. Eine entsprechende Definition enthält § 3 Abs. 7 BDSG:

Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmbar natürlichen Person zugeordnet werden können.

Hinreichend oder faktisch anonymisierte Daten sind somit personenbeziehbar (individualisierbare) Daten, bei denen das Risiko der Bestimmbarkeit infolge ihres *Inhalts* und ihres *Verwendungskontextes* so weit gemindert ist, dass dem Betroffenen das zu vernachlässigende (Rest-)Risiko einer Deanonymisierung zugemutet werden kann.

Schlussfolgerung in Bezug auf das im Folgenden vorgelegte Datenflusskonzept

Die Struktur und heutige Situation des MSP in Deutschland lassen sowohl die Einholung individueller Einverständniserklärungen als auch die Schaffung gesonderter zusätzlicher gesetzlicher Bestimmungen auf Länderebene nicht praktikabel erscheinen. Als gesetzliche Ermächtigungsgrundlage werden die gegenwärtigen gesetzlichen Bestimmungen zur Datenverarbeitung für wissenschaftliche Zwecke herangezogen. Danach soll die Verarbeitung personenbezogener Daten nach Möglichkeit in anonymisierter Form erfolgen. Stehen jedoch einer Anonymisierung wissenschaftliche Gründe entgegen, dürfen die Daten auch verarbeitet werden, wenn sie lediglich pseudonymisiert sind.

Da keiner der Datenhalter für sich allein betrachtet über alle Informationen verfügt, die für eine Mortalitätsevaluation notwendig sind, ist die Anonymisierung der Daten bereits bei jedem einzelnen Datenhalter aus wissenschaftlichen Gründen ausgeschlossen, da dies eine Zusammenführung der Daten zu Evaluationszwecken a priori ausschließen würde. Dies bedeutet, dass die einzelnen Teildatensätze in einer Datenzusammenführenden Stelle (DZS) zunächst fallscharf mit den Teildatensätzen der anderen Datenhalter verknüpft werden müssen, bevor sie anonymisiert der Evaluierenden Stelle (ES) respektive den Forschungsnehmern (FN) zur Verfügung gestellt werden.

Die hierfür erforderlichen Vorgehensweisen werden nachfolgend detailliert beschrieben. Ziel ist es dabei gewesen, ein Verfahren zu entwickeln, bei dem die Daten – nachdem sie die ursprünglichen Datenhalter verlassen haben - zu jedem Zeitpunkt entweder verschlüsselt oder in anonymisierter Form vorliegen.

Rahmenbedingungen auf Grund der Art des Vorhabens

Die Studie soll allein auf der Grundlage bereits existierender Daten erfolgen, d.h. ohne ergänzende Befragungen oder Untersuchungen einzelner anspruchsberechtigter Frauen. Daher ist eine Zusammenführung von Informationen aus unterschiedlichen Datenquellen des Früherkennungsprogramms, der medizinischen Versorgung, der ärztlichen Selbstverwaltung und der Krebsregister erforderlich.

Nach der einmaligen Erfassung der retrospektiven Bestandsdaten -wenn möglich seit 2005- sollen Datenübermittlungen in längeren Intervallen, voraussichtlich einmal jährlich, stattfinden. Das Gesamtvorhaben gliedert sich dabei in eine aktive und eine passive Vorhabenslaufzeit. Während der aktiven Vorhabenslaufzeit werden die Daten aktiv gesammelt, verknüpft und verarbeitet. Während der passiven Vorhabenslaufzeit werden keine neuen Daten mehr gesammelt oder verknüpft, sondern die Daten lediglich in einer Form verwahrt, die eine Verifikation strittiger Ergebnisse gewährleistet.

Definition der Studienkohorten für die Evaluation

Zentrales Ziel des Forschungsvorhabens ist es, die Brustkrebssterblichkeit der MSP-Teilnehmerinnen mit derjenigen der Nicht-Teilnehmerinnen zu vergleichen. Dazu wird die weibliche Zielbevölkerung mit den angrenzenden Altersdekaden (also Frauen der Alterskategorie 40 bis 79 Jahre) in vier prospektiv zu verfolgende Untergruppen (sog. Kohorten) unterteilt:

- Gesunde Teilnehmerinnen: MSP-Teilnehmerinnen, die nicht an Brustkrebs erkrankt sind.
- Erkrankte Teilnehmerinnen: MSP-Teilnehmerinnen, die an Brustkrebs erkrankt sind.
- Gesunde Nicht-Teilnehmerinnen: Nicht-Teilnehmerinnen, die nicht an Brustkrebs erkrankt sind.
- Erkrankte Nicht-Teilnehmerinnen: Nicht-Teilnehmerinnen, die an Brustkrebs erkrankt sind.

Für eine valide Evaluation der Brustkrebssterblichkeit müssen die Kohortenteilnehmer möglichst vollzählig und fallscharf (d.h., als einzelne Individuen) definiert werden.

Eingrenzung der notwendigen Merkmale

Die erforderlichen Merkmale für alle anspruchsberechtigten Frauen, die sich aus der Leistungsbeschreibung des BfS ergeben, lassen sich in folgende Kategorien einteilen:

1. Informationen zur Person (personenidentifizierende Merkmale oder Kryptogramme).
2. Informationen zur Screeningteilnahme.
3. Informationen zu inzidenten Brustkrebserkrankungen.
4. Informationen zu Vitalstatus und Todesursache.
5. Informationen zum kurativen Screening.
6. Informationen zu Confoundern

Eine detaillierte Auflistung der Einzelmerkmale findet sich weiter unten.

Potenzielle Datenhalter

Ein wesentliches Ziel der Machbarkeitsstudien war die Auswahl von geeigneten Datenhaltern, bei denen die für die Mortalitätsevaluation benötigten Daten vorhanden sind. Bei der Auswahl der erforderlichen Datenquellen waren vor allem die Verfügbarkeit und die Qualität der jeweiligen Informationen zu den vier Hauptkohorten sowie eine größtmögliche Flächendeckung von Bedeutung.

Die nachfolgenden Institutionen wurden als potenzielle Datenhalter mit den ihnen zugeordneten Informationen identifiziert:

- Einrichtungen des MSP (Screening-Einheiten und Zentrale Stellen)
 - Informationen zur anspruchsberechtigten (teilnehmenden) Person
 - Informationen zu Screeningteilnahme und Ergebnis
- Epidemiologische und klinische Krebsregister
 - Informationen zur anspruchsberechtigten (erkrankten) Person
 - Informationen zu inzidenten Brustkrebserkrankungen
 - Informationen zu Vitalstatus und Todesursache (je nach Register: nur erkrankte/alle)
- Klinische Krebsregister
 - Informationen zur anspruchsberechtigten (erkrankten) Person
 - Informationen zu inzidenten Brustkrebserkrankungen
 - Informationen zu Tumor, Prognosefaktoren, Therapie, Verlauf und Vitalstatus bzw. Todesursache
- Kassenärztliche Vereinigungen
 - Informationen zur anspruchsberechtigten (GKV versicherten) Person
 - Informationen zum kurativen Screening
 - Informationen zur Screeningteilnahme
- Meldeämter
 - Informationen zur anspruchsberechtigten Person
 - Informationen zu Vitalstatus und Todesursache
- Statistische Landesämter
 - Informationen zur Todesursache
- Forschungseinrichtungen, die mit Krankenkassendaten arbeiten (BIPS/SOCIUM)
 - Informationen zur anspruchsberechtigten (versicherten) Person
 - Informationen zu Screeningteilnahme und Ergebnis
 - Informationen zu inzidenten Brustkrebserkrankungen
 - Informationen zu Confoundern

Eingrenzung der Datenhalter

Der nächste Schritt bestand in der Prüfung der potenziellen Datenhalter bezüglich der Verfügbarkeit und Qualität der vorliegenden Daten, aber auch im Hinblick auf die Verknüpfbarkeit der Daten mit den Daten aus anderen Quellen.

Datenhalter mit Informationen zur Person

Um eine fallscharfe Verknüpfung der Daten aus den verschiedenen Quellen zu gewährleisten, müssen bei allen Datenhaltern Informationen zur Person vorliegen, die eine fallscharfe Verknüpfung von Daten ermöglichen. Dies können entweder personenidentifizierende Daten im Klartext (IDAT) oder einheitlich gebildete Personenkryptogramme (PKG) sein. Datenhalter, die nicht über diese Informationen verfügen oder diese bilden können, können keine Daten zur Evaluation beitragen.

Nur eine kleine Anzahl personenspezifischer Merkmale ist auch für die Auswertung von Bedeutung und müssen bei jedem Datenhalter zwingend im Klartext vorliegen bzw. gebildet werden können. Dies sind vor allem das Geburtsdatum (nur Monat und Jahr) und die 5-stellige Gemeindekennziffer des Wohnorts (z.B. gebildet aus PLZ und Wohnort). Für die Evaluation müssen diese Daten am Ende in der Evaluierenden Stelle entschlüsselt werden können. Alle anderen personenidentifizierenden Merkmale dienen nur der Verknüpfung und verlassen die Datenhalter ausschließlich in irreversibel verschlüsselter Form.

Datenhalter mit Informationen zur Screeningteilnahme und Ergebnis

Screeninghistorie:

Die primären Datenquellen für Informationen zu Screeningteilnahme und Ergebnis sind die nach §25a Abs. 2 Satz 4 SGB V bestimmten Stellen des organisierten Brustkrebsfrüherkennungsprogramms. Fallscharfe Informationen zur Teilnahme am Screening inklusive des Screeningergebnisses liegen insbesondere in den einzelnen Screening-Einheiten des MSP vor.

Von den Screening-Einheiten werden bundesweit die Softwareprodukte MaSc und MammaSoft eingesetzt. Ein erster Ansatz sah vor, die notwendigen Daten bei den Betreibern der landeszentralen Datenverarbeitungsprogramme (z.B. in NRW bei der KV-IT in Dortmund) zu gewinnen. Der Vorteil dieses Vorgehens läge darin, dass die Anzahl der beteiligten Stellen

gering und ein aktiver Eingriff in die Datenverarbeitungsprozesse durch die Programmverantwortlichen Ärzte (PVAs) der einzelnen Screening-Einheiten nicht notwendig wäre. Dieses Vorgehen erwies sich jedoch als nicht durchführbar. Nach Angaben der KV-IT liegen die personenidentifizierenden Daten (IDAT) der Teilnehmerinnen in der zentralen MaSc-Datenbank nämlich nur verschlüsselt vor. KV-IT ist zudem nicht berechtigt auf die dezentral auf den Servern der einzelnen Screening-Einheiten abgelegten Klartext-IDAT zuzugreifen.

Es besteht jedoch eine Alternative für den Einbezug der Daten aus dem MSP. Gemäß der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) können Daten aus Screening-Einheiten und Zentralen Stellen zum Zweck der Evaluation an das jeweils zuständige epidemiologische Krebsregister fließen. Die Daten können dann von dort an die DZS versendet werden.

Voraussetzung für die Durchführung des Datenflusses gemäß KFE-RL ist allerdings, dass landesgesetzliche Regelungen dieses erlauben. Die diesbezügliche Rechtsgrundlage wurde bis Ende 2016 in den meisten Bundesländern geschaffen, außer in Bayern, den ostdeutschen Bundesländern (mit einem Gemeinsamen Krebsregister) und in Baden-Württemberg. In NRW und Niedersachsen konnte erstmal der vollständige Datenfluss gemäß KFE-RL mit Ermittlung der Intervallkarzinome durchgeführt werden.

Die Abbildung der Screeninghistorie gelingt auch mit Hilfe von Krankenkassendaten. Dort wird eine Screeningteilnahme im Rahmen des MSP mit der EBM-Ziffer 01750 abgerechnet. Für alle anspruchsberechtigten Versicherten einer GKV kann somit sowohl die Inanspruchnahme des Screenings wie auch das Screeningdatum fallgenau ermittelt werden.

Einladungshistorie:

Das Einladungswesen wird im MSP durch die Zentralen Stellen der Kassenärztlichen Vereinigungen (Einladende Stelle des MSP) organisiert. Dafür erhalten die Zentralen Stellen von den Meldeämtern monatlich die IDAT aller anspruchsberechtigten Frauen. Die Zentralen Stellen bilden aus den IDAT eine sogenannte Screening-ID (berechnet sich aus: Vornamen, Nachnamen, Geburtsnamen, Geburtsdatum und Geburtsort). Nach Versand der Einladungen müssen sämtliche IDAT wieder gelöscht werden; nur die ScreeningID wird dauerhaft

gespeichert. Die Einladungshistorie aller anspruchsberechtigten Frauen liegt in den Zentralen Stellen des MSP also prinzipiell unter der ScreeningID vor.

Die ScreeningID darf jedoch nicht herausgegeben werden; darüber hinaus ist das Verfahren zur Bildung der ScreeningID geheim zu halten und kann insofern außerhalb der Zentralen Stellen nicht zum Einsatz kommen. Ferner ist das Verfahren zur Datenverknüpfung auf Grundlage von ScreeningIDs nicht evaluiert und würde unserer Einschätzung nach nicht der Qualität des im LKR NRW eingesetzten stochastischen Record-Linkage entsprechen. Darüber hinaus verfügen die anderen Datenhalter in der Regel nicht über sämtliche IDATs, die erforderlich wären, um Screening-IDs zu generieren. (z.B. Geburtsnamen/Geburtsort).

Ab Beginn des MSP wurden für alle Teilnehmerinnen (jedoch nicht für die Nicht-Teilnehmerinnen) in den Zentralen Stellen auch sogenannte Patientenpseudonyme nach den gleichen Regeln gebildet, die von den jeweiligen Krebsregistern für jeden dort gemeldeten Fall genutzt wurden. Erst seit der Novellierung der bundesweit geltenden KFE-RL des G-BA von 2010 werden für alle anspruchsberechtigten Frauen (also auch für Nicht-Teilnehmerinnen) Patientenpseudonyme schon bei der Einladung in den Zentralen Stellen generiert. Für die anspruchsberechtigten Nicht-Teilnehmerinnen wurden also in den Zentralen Stellen bundesweit lange keine Patientenpseudonyme erzeugt. Die Patientenpseudonyme können von den Zentralen Stellen auch nicht rückwirkend erzeugt werden, da die hierzu erforderlichen personenidentifizierenden Klartextdaten nach Erstellung der Einladungen gelöscht wurden.

Angesichts dieser Situation wurde angedacht, eine erneute Datenlieferung durch die Meldeämter durchzuführen. Würden die Meldeämter noch retrospektiv über die personenidentifizierenden Klartextinformationen aller Anspruchsberechtigten verfügen, hätten diese Daten genutzt werden können, um daraus retrospektiv sowohl die Screening-ID als auch die Patientenpseudonyme in eindeutiger Zuordnung zu berechnen. Anhand der Screening-ID hätten dann die Einladungshistorien der Nicht-Teilnehmerinnen mit den Patientenpseudonymen verknüpft und an die Datenzusammenführende Stelle (DZS) übermittelt werden können. Es stellte sich jedoch heraus, dass es in der heterogenen Landschaft der Meldeämter (396 allein in NRW) nicht gewährleistet werden kann, dass die Informationen noch retrospektiv vorliegen. Darüber hinaus war fraglich, ob eine solche

retrospektive Datenübertragung von den Zentralen Stellen überhaupt entgegen genommen werden dürfte.

Als Konsequenz hieraus ergab sich, dass eine detaillierte Einladungshistorie einschließlich des fallscharfen Einladungsdatums nicht für die Auswertung verfügbar war. Es werden somit lediglich aggregierte Daten zu Einladungs- und Teilnahmequoten vorliegen.

Datenhalter mit Informationen zu inzidenten Brustkrebserkrankungen

Informationen zu inzidenten Brustkrebserkrankungen liegen bundesweit in epidemiologischen (und/oder klinischen) Krebsregistern vor. Epidemiologische Krebsregister beobachten bevölkerungsbezogen das Auftreten und die Trendentwicklung aller Formen von Krebserkrankungen und werten diese statistisch aus. Sie stellen Daten für die epidemiologische Forschung, die Ursachenforschung sowie für die Bewertung präventiver Maßnahmen zur Verfügung. Dabei liegen hier auch detaillierte Informationen zur Art (Gewebetyp) und dem Stadium (Ausdehnung) des Tumors vor.

Informationen zur Erkrankung (ICD-10 Code C50 (invasives Mammakarzinom) und D05 (duktales Karzinom in-situ(DCIS)) können auch aus den Daten der gesetzlichen Krankenkassen gewonnen werden. Dazu werden die kodierten Diagnosen der ambulanten und/oder stationären Behandlung mit den entsprechenden Zeitpunkten herangezogen.

Datenhalter mit Informationen zum Vitalstatus und zur Todesursache

Die Statistischen Landesämter haben die Aufgabe eine Todesursachenstatistik zu führen, die eine Übersicht über die vorherrschenden Todesursachen der Wohnbevölkerung eines Landes gibt. Das jeweils zum Tode führende Grundleiden, das sich aus den Angaben der ärztlichen Todesbescheinigung herleitet, wird in den statistischen Landesämtern als Todesursache erfasst und auf der Grundlage der 10. Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) kodiert. In den statistischen Landesämtern liegen zu den einzelnen Fällen jedoch keine Informationen zur Person, also identifizierenden Merkmale vor. Eine sekundäre Individualisierung ist lediglich über die Sterbebuchsnummer in Verbindung mit dem Sterbejahr möglich.

Die Verfügbarkeit von Informationen zum Vitalstatus und zur Todesursache ist in den einzelnen Bundesländern sehr unterschiedlich. Nur wenige Länder verfügen über ein

dediziertes Mortalitätsregister, in denen vollzählig alle Sterbefälle mit dazugehörigen Todesursachen erfasst werden, die ihren ersten Wohnsitz in dem jeweiligen Land hatten. Diese Register sind nicht auf Forschung im Bereich der Onkologie beschränkt (z.B. der Bremer Mortalitätsindex). In einigen Ländern verfügen die epidemiologischen Krebsregister über die Daten im Sinne eines Mortalitätsregisters (z.B. Rheinland-Pfalz und NRW). Hier liegen unabhängig von einer Krebserkrankung Informationen zu sämtlichen Sterbefällen und die dazugehörigen Todesursachen vor. Für diese gilt jedoch in der Regel, dass die dort gespeicherten Daten nur für Forschungen im Bereich der Onkologie eingesetzt werden dürfen. In anderen Ländern sind in den Krebsregistern lediglich diejenigen Sterbefälle verfügbar, die einem inzidenten Krebsfall zugeordnet werden konnten.

Datenhalter mit Informationen zu kurativem Screening

Sowohl Screening-Mammographien (EBM Leistungs-Ziffer 01750) als auch diagnostische Mammographien außerhalb des Screenings (EBM Leistungs-Ziffer 34270) werden als ambulante medizinische Leistungen erbracht und bei gesetzlich Krankenversicherten über die Kassenärztlichen Vereinigungen abgerechnet.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass Abrechnungsdaten zu einzelnen Personen (inkl. der IDAT im Klartext) retrospektiv nur für 16 Quartale vorliegen. Das bedeutet, dass fallscharfe Informationen zu sonstigen diagnostischen Mammographien für den Zeitraum 2006 bis einschließlich 2011 schon jetzt nicht mehr aktuell verfügbar sind. Für diesen Zeitraum liegen nur noch aggregierte, aber nicht mehr individualisierbare Daten vor. Darüber hinaus liegen an dieser Stelle keinerlei Daten über privat Krankenversicherte vor.

Da die Informationen zur Screening-Mammographie mit hoher Verlässlichkeit bereits (mittelbar unter Einbezug der Krebsregister) durch die Screening-Einheiten bereitgestellt werden können, soll auf eine redundante Datenbereitstellung verzichtet und lediglich die Informationen zur Person und die Informationen zu kurativem Screening an die DZS geschickt werden.

Datenhalter mit Informationen zu Confoundern

Es gibt starke Hinweise, dass die kurzfristige Gesamtsterblichkeit bei Nicht-Teilnehmerinnen eines Screenings höher ist als bei Teilnehmerinnen. In der Literatur gibt es dazu Untersuchungen, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen der Teilnahme und der

Mortalität gefunden haben (sog. Healthy Screenee Bias). Zur Erklärung und angemessenen Berücksichtigung dieser Unterschiede in der Evaluationsanalyse sollen Daten hinzugezogen werden, welche die Komorbidität (z.B. wichtige Erkrankungen zum Zeitpunkt der Einladung, Schweregrad der Erkrankungen und der Inanspruchnahme von GKV-Leistungen in der Periode vor MSP-Einladung) und/oder andere ausgewählte Einzelvariablen (z.B. zur sozialen Schicht) als mögliche Confounder miteinfassen. Diese Daten liegen allein im Datenbestand der GKV'en vor. Sie werden nicht als Einzelinformation, sondern ausschließlich in summarischen Indizes (Komorbiditäts-Index, Propensity Score) übergeben, die zuvor von den Forschungsstellen BIPS und SOCIUM bzw. den GKV'en ermittelt worden sind.

Die Gruppe der gesunden Nicht-Teilnehmerinnen

Für eine valide Evaluation der Brustkrebssterblichkeit muss jede der oben definierten vier Kohorten möglichst vollzählig und fallscharf definiert werden. Eine besondere Herausforderung stellte dabei die Gruppe der gesunden Nicht-Teilnehmerinnen dar.

Wie bereits im Abschnitt Einladungshistorie erläutert, können die zentralen Stellen (Einladende Stelle des MSP) entgegen der ursprünglichen Annahme, retrospektiv keine Informationen zu anspruchsberechtigten Personen bereitstellen, die zwar eingeladen wurden, aber nicht am Mammographie-Screening teilgenommen haben (Nicht-Teilnehmerinnen). Aus den Daten der verschiedenen Stellen des MSP lässt sich also die Gruppe der Nicht-Teilnehmerinnen für diesen Zeitraum nicht fallscharf bestimmen. Während sich die Subgruppe der *erkrankten* Nicht-Teilnehmerinnen als Schnittmenge der Nicht-Teilnehmerinnen (ohne Daten aus dem MSP) und der Gruppe der Erkrankten (mit Daten aus den Krebsregistern) darstellen lässt, ist die Gruppe der *gesunden* Nicht-Teilnehmerinnen aus MSP und EKR nicht darstellbar. Da die Meldeämter als primäre Datenquelle für das Einladungswesen bereits als Lieferanten für retrospektive Daten ausgeschlossen wurden, mussten andere Datenquellen für die fallscharfe Bestimmung dieser Kohorte gefunden werden.

Unabhängig von den Informationen zu diagnostischen und Screening-Mammographien, halten die Kassenärztlichen Vereinigungen für den Zeitraum der letzten 16 Quartale einen vollständigen Satz personenbezogener Daten (für eine Verknüpfung notwendig) für alle Frauen aus den anspruchsberechtigten Altersgruppen vor, die mindestens einmal

irgendeine ambulante Leistung der GKV in Anspruch genommen haben („GKV-User“). Daraus lässt sich für gesetzlich Krankenversicherte eine fallscharfe Kohorte darstellen, die in Verknüpfung mit den Daten aus den epidemiologischen Krebsregistern und den Screening-Einheiten auch die Identifikation der Nicht-Teilnehmerinnen ohne Brustkrebs gestattet.

Allerdings ist auch hier zu berücksichtigen, dass bei den KVen die Abrechnungsdaten zu einzelnen Personen (inkl. der IDAT im Klartext) retrospektiv nur für 16 Quartale vorliegen. Um die dadurch im Hinblick auf die vorhergehenden Jahre entstehende Lücke auszugleichen, sollen Daten von allen Frauen übermittelt werden, die seit dem Start des MSP im Jahre 2005 zwischen 50 und 69 Jahre alt waren: dies umfasst dann auch Frauen im Alter von 70+ Jahren, da sie zu Beginn des MSP anspruchsberechtigt waren. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Nicht-Teilnehmerinnen, die zwischen 2006 und 2010 eingeladen wurden und seit 2011 keine GKV-Leistung in Anspruch genommen haben, in dieser Kohorte nicht auftauchen werden. Sofern diese Frauen aber nicht verstorben oder aus der GKV ausgeschieden sind, und sie das GKV-System zu einem späteren Zeitpunkt nutzen, können sie nachträglich in die Kohorte aufgenommen werden. Der Anteil der Non-User über einen Zeitraum von 4 Jahren ist in der anspruchsberechtigten Gruppe als sehr gering einzuschätzen. Allein für das Jahr 2012 lag die Rate der Inanspruchnahme durch Frauen im Altersintervall 50-69 schon bei ca. 95%.

Die gesetzlichen Krankenkassen verfügen retrospektiv für alle ihre anspruchsberechtigten Versicherten über die Informationen zur Person; dies schließt die Gruppe der gesunden Nicht-Teilnehmerinnen mit ein. Die GKV-Kohorten entsprechen jedoch nicht mehr der Wohnbevölkerung einer Region, sind also nicht bevölkerungsbezogen, sondern reflektieren allein die Gruppe der bei den jeweiligen Krankenkassen versicherten Frauen. Das kann auf der einen Seite die Daten der EKR komplettieren und liefert auf der anderen, da viele GKVen überregional tätig sind, Daten für einen relevanten Anteil von Anspruchsberechtigten, für die keine Daten aus EKR oder KVen zur Verfügung stehen werden.

Mit dem geschilderten Vorgehen können folgende Gruppen *nicht* abgedeckt werden:

1. PKV versicherte Nicht-Teilnehmerinnen, die nicht an Brustkrebs erkrankt sind.
2. GKV Non-User, die Nicht-Teilnehmerinnen und nicht an Brustkrebs erkrankt sind.

Abbildung 5.3 zeigt eine grobe schematische Darstellung der Kohorten und den Beitrag der verschiedenen Datenquellen zum jeweiligen Gesamtdatensatz. Nur ein geringer Anteil der

Anspruchsberechtigten (a) ist an Brustkrebs erkrankt (die Brustkrebsinzidenz in der Zielbevölkerung lag in NRW vor Einführung des MSP bei 28,8 Brustkrebserkrankungen je 10.000 Frauen, Stand Februar 2015). Für die Gruppe der Brustkrebserkrankten liegen Informationen zu den jeweiligen Neuerkrankungen vollständig in den Krebsregistern vor. Circa 91% der Anspruchsberechtigten sind GKV-versichert und werden mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit während des Erhebungszeitraums ab 2010 eine Leistung der GKV in Anspruch nehmen, die über eine KV abgerechnet wird (b). Der Anteil von Teilnehmerinnen am Mammographie-Screening von allen eingeladenen Anspruchsberechtigten lag nach der Implementierung des MSP bei ca. 55% (c). Überschneidet man die unterschiedlichen Gruppen miteinander, ergibt sich das Bild in Abbildung 5.3 (d). So werden z.B. für GKV versicherte, gesunde Nicht-Teilnehmerinnen ausschließlich Informationen von den KVen vorliegen. Für den Fall einer Krebserkrankung liegen Informationen für GKV- wie PKV-versicherte Frauen aus den Krebsregistern vor. Für GKV-versicherte, gesunde Teilnehmerinnen werden Informationen sowohl von Seiten der KV (kuratives Screening) als auch aus dem MSP vorliegen. Für gesunde MSP-Teilnehmerinnen, die privat krankenversichert sind, werden lediglich Informationen aus dem Screening-Programm vorliegen. Für den sehr kleinen Anteil (etwa 2,5% aller Frauen im Alter 50 bis 69 Jahre) der Nicht-Teilnehmerinnen, die PKV-versichert sind, werden keine Informationen vorliegen. Sterbeinformationen sind für alle Gruppen vorhanden.

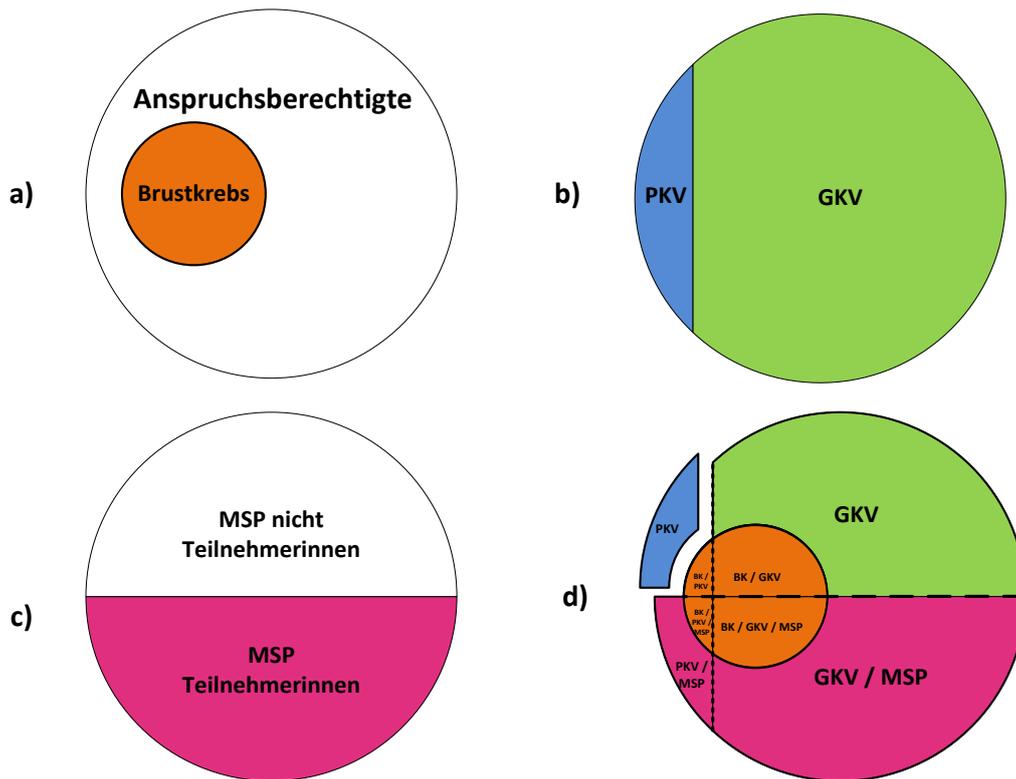


Abbildung 5.3: Darstellung des Aufbaus der Kohorten und des Beitrags der jeweiligen Datenquelle zum Gesamtdatensatz.

Bestimmung der Merkmale und der beteiligten Institutionen

Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Einschränkungen bei den verschiedenen Datenhaltern, setzt sich die für die Evaluation notwendige Datenbasis aus folgenden Merkmalen zusammen:

Vollständige Merkmalsliste

1. Informationen zur anspruchsberechtigten Person

- Identifizierende Daten (IDAT):
 - Name
 - Vorname
 - Geburtsname
 - Geburtsdatum
 - Straße und Hausnummer
 - PLZ des Wohnorts
 - Wohnort
 - (8-stellige Gemeindekennziffer, mit Meldetool halbautomatisch gebildet)
- oder,

- Personenkryptogramm (PKG) + Geburtsdatum und Wohnort:
 - Alle Personenkryptogramme (aus den IDAT gebildet)
 - Geburtsdatum
 - PLZ des Wohnorts
 - Wohnort
 - (5-stellige Gemeindekennziffer, mit Meldetool halbautomatisch gebildet)
- 2. Informationen zur Screeningteilnahme und Ergebnis.
 - Die Screeninghistorie: 0 bis n Screeningereignisse mit jeweils:
 - Datum der Screening-Mammographie
 - Ergebnis der Untersuchung
- 3. Informationen zu kurativem Screening
 - Historie sonstiger diagnostischer Mammographien: 0 bis n Ereignisse mit jeweils:
 - Datum der Untersuchung
- 4. Informationen zu inzidenten Brustkrebserkrankungen.
 - Erkrankungshistorie: 0 bis n inzidente Brustkrebserkrankungen mit jeweils:
 - Datum der Erstdiagnose Brustkrebs
 - Diagnose nach ICD-10
 - TNM Klassifikation
 - Tumorlokalisation und –morphologie nach ICD-O-3
 - Grading
 - Rezeptorstatus
- 5. Informationen zum Vitalstatus und zur Todesursache.
 - Sterbefall
 - Todesdatum
 - Todesursache
- 6. Informationen zu Confoundern
 - Komorbiditätsindex
 - Propensity Score

Datenmodelle für die verschiedenen Regionen

Ziel des Gesamtvorhabens ist eine möglichst flächendeckende Beschreibung des MSP in Deutschland. Dazu sollen Daten aus möglichst vielen Regionen in die Kohorten eingehen. Aufgrund der landesspezifischen Besonderheiten gibt es aber zum jetzigen Zeitpunkt keine feste Menge von Datenhaltern, die in allen Bundesländern die benötigten Daten zur Verfügung stellen könnten. Daher werden im Folgenden zwei Modelle beschrieben, die je nach Gegebenheiten des Landes / der Region angewendet werden sollen.

Modell A

(Bevölkerungsbasiert, Datenabgleich mit Krebsregistern, mit KV-Daten)

Für Länder, in denen das EKR bereits den Datenfluss für die Evaluation des MSP im Sinne der KFE-RL umgesetzt hat (zumeist im Rahmen der Bestimmung der Intervallkarzinomraten), kann das EKR die Informationen zur Screeninghistorie, zu inzidenten Brustkrebserkrankungen, sowie zu Vitalstatus und Todesursache Brustkrebs (in NRW und Bremen auch andere Todesursachen) liefern. Die Informationen zum kurativen Screening sowie die Bildung der Kohorte der gesunden Nicht-Teilnehmerinnen erfolgt über Daten der jeweiligen Kassenärztlichen Vereinigung. Korrekturfaktoren für die Confounderkontrolle werden mit Hilfe historischer Daten aus der Phase vor MSP-Beginn berechnet und hinzugefügt. Die Bezugspopulation ist hier die gesamte Wohnbevölkerung der Regionen, in denen die EKR tätig sind und dieses Modell angewendet werden kann.

Der fallscharfe Aufbau der Kohorten geschieht wie folgt:

- Gesunde Teilnehmerinnen:
 - Screeningteilnahme bekannt (EKR)
 - **und keine** inzidente Brustkrebserkrankung (EKR) bekannt.
- Erkrankte Teilnehmerinnen:
 - Screeningteilnahme bekannt (EKR)
 - **und** inzidente Brustkrebserkrankung (EKR) bekannt.
- Gesunde Nicht-Teilnehmerinnen:
 - Informationen zur Person (KV)
 - **und keine** Screeningteilnahme (EKR)
 - **und keine** inzidente Brustkrebserkrankung (EKR) bekannt.
- Erkrankte Nicht-Teilnehmerinnen:
 - inzidente Brustkrebserkrankung (EKR) bekannt
 - **und keine** Screeningteilnahme (EKR) bekannt.

Die Angaben zu den Todesursachen entstammen den EKR, die Angabe zur Inanspruchnahme einer kurativen Mammographie erfolgt über die Daten der KV, die komplementäre Angabe von Propensity Scores zur Confounder-Kontrolle erfolgt nur für die Subkohorten von GKV versicherten Frauen.

Modell B

(Kassenbasiert, ohne vollständigen Datenabgleich mit Krebsregistern)

Für Regionen, in denen eine Abbildung der Kohorte der gesunden Nicht-Teilnehmerinnen über die Daten der KV nicht möglich ist, kann diese über Daten der gesetzlichen Krankenkassen erfolgen. Die Bezugspopulation bildet sich in diesem Modell dann nur aus den Versicherten der beteiligten gesetzlichen Krankenkassen (KK). Die Informationen zur kurativen Mammographie sowie die Faktoren für die Confounderkontrolle werden ebenfalls von den gesetzlichen Krankenkassen als Propensity Score hinzugefügt. Im Falle überregionaler gesetzlicher Krankenkassen können zusätzlich für die Frauen in einer DZS Daten zur Verfügung gestellt werden, die in der Einzugsregion eines ebenfalls beteiligten EKR wohnhaft sind. Die EKR tragen dann für alle verstorbenen Anspruchsberechtigten die Informationen zum Vitalstatus bzw. zur Todesursache Brustkrebs bei; Daten für inzidente Brustkrebserkrankungen können in diesen Subkohorten zur Validierung der GKV-Daten genutzt werden.

Der fallscharfe Aufbau der Kohorten geschieht hierbei wie folgt:

- Gesunde Teilnehmerinnen:
 - Screeningteilnahme bekannt (KK)
 - **und keine** inzidente Brustkrebserkrankung (KK/ ggf. EKR) bekannt.
- Erkrankte Teilnehmerinnen:
 - Screeningteilnahme bekannt (KK)
 - **und** Inzidente Brustkrebserkrankung (KK/ ggf. EKR) bekannt.
- Gesunde Nicht-Teilnehmerinnen:
 - Informationen zur Person (KK)
 - **und keine** Screeningteilnahme (KK) bekannt
 - **und keine** inzidente Brustkrebserkrankung (KK/ ggf. EKR) bekannt.
- Erkrankte Nicht-Teilnehmerinnen:
 - **keine** Screeningteilnahme (KK) bekannt **und**
 - Inzidente Brustkrebserkrankung (KK/ ggf. EKR) bekannt.

Die Angaben zu den spezifischen Todesursachen entstammen den EKR, die Angabe zur Inanspruchnahme einer kurativen Mammographie sowie zu den Confoundern erfolgt als Propensity Score über die Daten der gesetzlichen Krankenkassen. Bei fehlender Todesursache kann auf den Algorithmus zur Abschätzung der Todesursache Brustkrebs (nach Gagnon) zurückgegriffen werden (siehe Kapitel 6)).

Definition der Datenhalter

Unter Beachtung der definierten Rahmenbedingungen, der landesspezifischen Gegebenheiten und der Besonderheiten des MSP wurden für die Machbarkeitsstudie bisher folgende konkreten Datenhalter identifiziert:

Modell A

- Region NRW:

1. Das Landeskrebsregister NRW gGmbH
2. Die Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe
3. Die Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein
Evtl. komplementär (Propensity Scores):
4. Das Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH
 - a. Die Technikerkrankenkasse
 - b. Die DAK-Gesundheit
 - c. Die HKK
5. Das Zentrum für Sozialpolitik (SOCIUM) der Universität Bremen
 - a. Die BARMER

- Region Niedersachsen:

1. Das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen
2. Die Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen
Evtl. komplementär (Propensity Scores):
3. Das Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH
 - a. Die Technikerkrankenkasse
 - b. Die DAK-Gesundheit
 - c. Die HKK
 - d. Die AOK Bremen
 - e. Die AOK Niedersachsen
4. Das Zentrum für Sozialpolitik (SOCIUM) der Universität Bremen
 - a. Die BARMER

- Region Saarland:

1. Das Epidemiologische Krebsregister Saarland
 2. Die Kassenärztliche Vereinigung Saarland
Evtl. komplementär (Propensity Scores):
 3. Das Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH
-

- a. Die Technikerkrankenkasse
- b. Die DAK-Gesundheit
- c. Die HKK
- 4. Das Zentrum für Sozialpolitik (SOCIUM) der Universität Bremen
 - a. Die BARMER

Modell B

- 1. Das Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH
 - a. Die Technikerkrankenkasse
 - b. Die DAK-Gesundheit
 - c. Die HKK
 - d. Die AOK Bremen
 - e. Die AOK Niedersachsen
- 2. Das Zentrum für Sozialpolitik (SOCIUM) der Universität Bremen
 - a. Die BARMER

Hinzu ggf. für regionale Abgleiche bezüglich der Inzidenz bzw. Todesursache:

- 1. Das Landeskrebsregister NRW gGmbH
- 2. Das Epidemiologische Krebsregister Niedersachsen
- 3. Das Epidemiologische Krebsregister Saarland
- 4. Potenziell andere EKR (bisher nicht abgeklärt)

Verortung der Datenverarbeitenden Einrichtungen

Pseudonymisierungsdienst (PSD)

Die Aufgaben des Pseudonymisierungsdienstes umfassen vor allem die Bereitstellung eines performanten Dienstes für die Übertrennung von Meldungen der Datenhalter. Dies beinhaltet weitere IT Routine-Dienstleistungen, wie Nutzer- und Schlüsselverwaltung. Die **KV-IT GmbH (KV-IT)** in Dortmund hat bereits umfangreiche Erfahrungen in der Auftragsdatenverarbeitung im Gesundheitswesen, bereits häufig mit dem LKR NRW kooperiert und soll die Aufgaben des PSD im Rahmen der Hauptstudie übernehmen.

Datenzusammenführende Stelle (DZS)

Die Aufgaben der DZS umfassen mehr als nur reine Datendienstleistungen. Mittel- bis langfristig ist eine Fachbetreuung der DZS durch einen weisungsungebundenen Wissenschaftler zu gewährleisten. Dieser sollte so mit der Problematik der Aufgaben der DZS (Record-Linkage, Anonymisierung) vertraut sein, so dass eine selbständige Betreuung der DZS ermöglicht wird, sofern unterstützend eine fachwissenschaftliche Expertise gesichert ist. Eine nicht angemessene fachliche Führung und Betreuung der DZS, die als zentrales Bindungsglied innerhalb des Gesamtprojektes anzusehen ist, birgt Risiken für den Projektfortschritt des gesamten Vorhabens. Da die gesamte langjährige Expertise zum geplanten Record-Linkage und den Anonymisierungsverfahren im LKR NRW konzentriert ist, sollte die DZS möglichst ortsnahe zu dessen Standort realisiert werden. Daher wurde für den Betrieb der DZS das **Zentrum für Telematik und Telemedizin GmbH (ZTG)** ausgewählt. Das ZTG ist eine unabhängige Einrichtung mit einem ausgeprägten Erfahrungsspektrum im Bereich Telematik- und Telemedizinanwendungen im Gesundheitswesen, die zudem ortsnahe zum künftigen Sitz des LKR NRW in Bochum angesiedelt ist.

Evaluierende Stelle (ES)

Die Evaluierende Stelle wird beim Auftraggeber, also dem Bundesamt für Strahlenschutz BfS betrieben werden.

Gesetzliche Ermächtigungsgrundlagen

Datenbereitstellung

Epidemiologische Krebsregister

Die Möglichkeiten der Datenbereitstellung unterliegen den jeweiligen landesgesetzlichen Bestimmungen.

Region NRW:

Gemäß Landeskrebsregistergesetz NRW (LKR NRW) gehört es grundsätzlich zu den Aufgaben des LKR NRW, Daten über das Entstehen, das Auftreten, die Behandlung und den Verlauf von Krebserkrankungen zu sammeln, zu verarbeiten, wissenschaftlich auszuwerten und zu publizieren sowie Daten für die Forschung zur Verfügung zu stellen. Im übrigen soll das LKR NRW Forschungsvorhaben, die den grundsätzlichen Zielen des LKR NRW dienen, fördern, durchführen oder sich daran beteiligen (§ 1 LKR NRW sowie §16 LKR NRW).

Region Niedersachsen:

Gemäß Krebsregistergesetz Niedersachsen (GEKN) gehört es grundsätzlich zu den Aufgaben des EKR-NI, Daten für die Bewertung präventiver Maßnahmen zur Verfügung zu stellen. Hierzu gehört auch die Ergebniskontrolle bei Screening-Programmen wie der Mortalitätsevaluation des deutschen MSP. Die Datenbereitstellung des EKR-NI erfolgt auf Grundlage der §1 Abs. 2 GEKN sowie §9 Abs. 1 Satz 1 GEKN.

Region Saarland:

Gemäß dem Saarländischen Krebsregistergesetz (SKRG) gehört es grundsätzlich zu den Aufgaben des Saarländischen EKR, Daten für die Bewertung präventiver Maßnahmen zur Verfügung zu stellen. Hierzu gehört auch die Ergebniskontrolle bei Screening-Programmen wie der Mortalitätsevaluation des deutschen MSP. Die Datenbereitstellung des EKR erfolgt auf Grundlage der §1 Abs. 4, Nummer 13 und 14 SKRG sowie §13a Abs. 1 Satz 1 SKRG.

Kassenärztliche Vereinigungen:

Die Übermittlung von Sozialdaten ist auf Grundlage des §75 SGB X grundsätzlich für Vorhaben der wissenschaftlichen Forschung im Sozialbereich zulässig. Die Datenbereitstellung bedarf jedoch der vorherigen Genehmigung durch die oberste

Landesbehörde, die für den Herkunftsbereich der Daten zuständig ist. Im Falle der Kassenärztlichen Vereinigungen WL und NO ist für die Datenbereitstellung eine Genehmigung durch das Ministerium für Gesundheit, Emanzipation, Pflege und Alter des Landes NRW (MGEPA) im Rahmen der Machbarkeitsstudie bereits erteilt worden.

Gesetzliche Krankenversicherungen:

Die Rechtsgrundlage für die Übermittlung von Daten der gesetzlichen Krankenkassen stützt sich ebenfalls auf den §75 SGB X. Das Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS GmbH und das SOCIUM (ehemals ZeS, Zentrum für Sozialpolitik) der Universität Bremen stellen die Daten der genannten gesetzlichen Krankenkassen im zuvor beschriebenen Umfang zur Verfügung. Die Datenbereitstellung bedarf jedoch der vorherigen Genehmigung durch die Aufsichtsbehörde (bei überregional tätigen Krankenkassen durch das Bundesversicherungsamt (BVA)) und bei regionalen Kassen der obersten Landesbehörde, die für den Herkunftsbereich der Daten zuständig ist.

Verarbeitung der Daten

Die gesetzliche Ermächtigung zur Verarbeitung von Daten im Rahmen des Forschungsvorhabens zur Überprüfung der Wirksamkeit des deutschen Mammographie-Screening-Programms auf die Bruststerblichkeit basiert auf den Regelungen des §40 des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG).

Das im Folgenden vorgestellte Datenfluss- und Datenhaltungskonzept erfüllt die Vorgaben dieses Gesetzes: Keine der Datenquellen verfügt für sich allein betrachtet über alle Informationen, die für die Mortalitätsevaluation erforderlich sind. Der Forschungszweck schließt daher eine Anonymisierung der Daten bereits beim Datenhalter aus. Die verschiedenen Datensätze müssen in der DZS fallschärf mit den Teildatensätzen der anderen Datenquellen verknüpft werden, bevor sie anonymisiert der Evaluierenden Stelle für die Berechnung der Mortalitätsraten in den verschiedenen Kohorten zur Verfügung gestellt werden. Gemäß den Vorgaben des §40 BDSG wird innerhalb des Datenflusses immer dann das Schutzniveau der Daten erhöht, wenn die Fragestellungen und Ziele des Forschungsvorhabens dies zulassen.

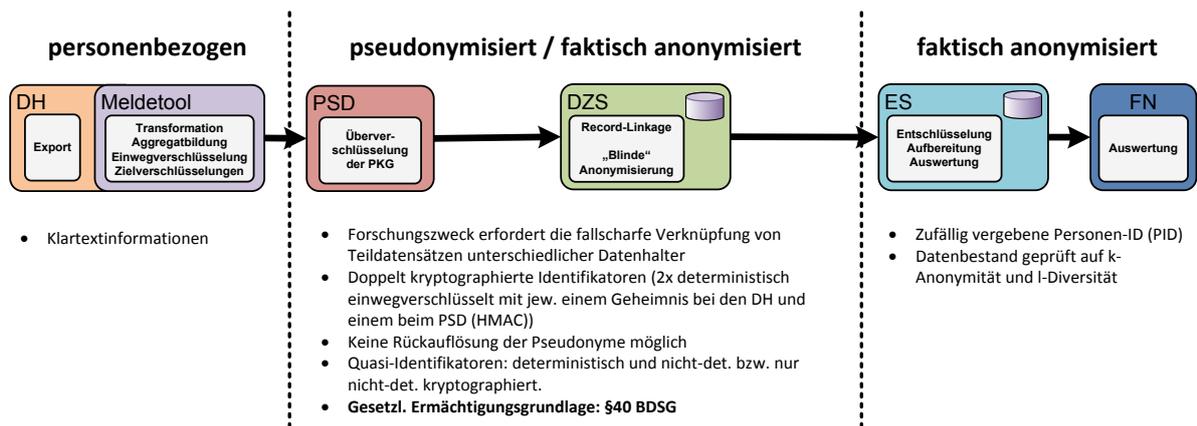


Abbildung 5.4: Datenschutzniveaus beim Fluss der Daten für die Mortalitätsevaluation .

Grundmodell des Datenflusses

Das LKR NRW hat als Unterauftragnehmer ein Konzept zu Datenfluss und Datenhaltung entwickelt, das auf den bewährten und geprüften Verfahren des vormaligen EKR NRW sowie auf Teilaspekten aus dem Datenschutzkonzept der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung (TMF) basiert. Für die Anwendung auf die Evaluation des MSP wurde das EKR NRW-Verfahren an mehreren Stellen substantiell modifiziert und hinsichtlich der datenschutzrechtlichen Vorüberlegungen weiterentwickelt. Ziel war dabei, dass die Daten zu jedem Zeitpunkt entweder verschlüsselt oder in anonymer Form vorliegen. Das Verfahren bietet damit nach unserer Einschätzung einen sehr hohen Schutz der Privatsphäre betroffener Frauen.

Das Datenfluss- und Datenschutzkonzept wurde im April 2015 bei der BfDI vorgestellt und diskutiert. Nach einer positiv verlaufenen Prüfung des BfDI erfolgte die Freigabe des damit verbundenen Haltepunkts fristgerecht zum 01. Juli 2015.

Das Verfahren des vormaligen EKR NRW

Mit dem In-Kraft-Treten des Gesetzes über die epidemiologische und klinische Krebsregistrierung im Land Nordrhein-Westfalen zum 1. April 2016 wurde dem vormaligen Epidemiologischen Krebsregister NRW die Aufgaben der epidemiologischen und klinischen Krebsregistrierung übertragen.

Das für die Mortalitätsevaluation geplante Konzept zu Datenfluss und Datenhaltung ist eine Weiterentwicklung der langjährig erprobten und evaluierten Verfahren des vormaligen Epidemiologischen Krebsregisters NRW. Daher sollen im Folgenden zunächst die aktuell vom vormaligen EKR NRW eingesetzten Verfahren zur Kryptographierung personenbezogener Merkmale sowie zur Verknüpfung von Daten aus unterschiedlichen Datenquellen auf Grundlage eines stochastischen Record-Linkage erläutert werden:

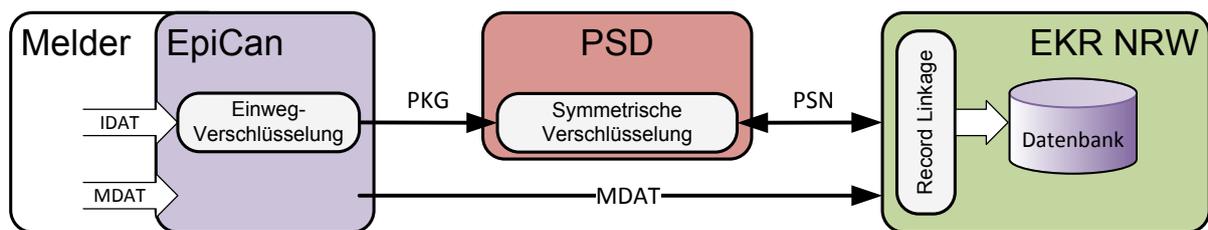


Abbildung 5.5: Das aktuell für die Krebsregistrierung eingesetzte Verfahren des EKR NRW.

Kryptographierung der personenidentifizierenden Merkmale:

Die personenidentifizierenden Daten (IDAT) werden in zwei Teilmengen zerlegt. Die sogenannten personenidentifizierenden Merkmale 1. Art (IDAT1) sind:

- Nachname
- Vorname
- Geburtsname
- frühere Namen und Titel
- der Tag des Geburtsdatums
- Straße und Hausnummer der Wohnanschrift zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die Personendaten 2. Art (IDAT2) sind:

- Geschlecht
- Geburtsmonat und –jahr
- PLZ und Wohnort der Wohnanschrift zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Die IDAT1 werden beim Datenhalter von einer speziellen Software des EKR NRW (EpiCAN) zunächst zerlegt, normiert und für Namensbestandteile phonetische Codes nach der Kölner Phonetik erzeugt. Danach werden die resultierenden bis zu 31 Merkmale mit Hilfe des MD5-Verfahrens noch auf dem Rechner des Datenhalters in so genannte Personen-

Kryptogrammen (PKG) umgewandelt. Eine Entschlüsselung auf rechnerischem Weg ist nicht möglich, allerdings ist das Verfahren deterministisch und allgemein bekannt, so dass es durch Probeverschlüsselung nachvollzogen werden kann.

Daher werden die PKG mit einem weiteren Chiffrierverfahren übergewandelt. Diese zweite Verschlüsselung erfolgt dabei weder beim Datenhalter noch im EKR NRW, sondern ist Aufgabe eines speziell eingerichteten Pseudonymisierungsdienstes (PSD), der nach den Vorgaben des Krebsregistergesetzes NRW bei der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe angesiedelt ist. Der PSD nimmt die PKG entgegen, verschlüsselt sie symmetrisch unter Verwendung eines geheimzuhaltenden Schlüssels in Pseudonyme (PSN) und übermittelt diese an das EKR NRW. Der PSD muss anschließend sowohl die PKG, die er von den unterschiedlichen Datenhaltern erhalten hat, als auch die PSN, die er an das EKR NRW übermittelt hat, vollständig löschen.

Ein Rückbezug der beim vormaligen EKR NRW vorliegenden Pseudonyme zu den Ausgangsdaten (IDAT1) ist nach heutigem Kenntnisstand ausgeschlossen. Beim Datenhalter bzw. beim PSD werden keine Verweistabellen zwischen IDAT und PKG bzw. zwischen PKG und PSN gespeichert.

Das Schutzniveau der aus den Identitätsdaten gebildeten Pseudonyme wird durch den nordrhein-westfälischen Gesetzgeber in § 3 Abs. 9 Nr. 4 KRG NRW so beschrieben: *Pseudonyme sind Zeichenketten, die aus den Identitätskryptogrammen ... erzeugt werden, so dass eine Wiedergewinnung der Identitätsdaten unmöglich ist..*

Die IDAT2 im Klartext werden zusammen mit den medizinischen Daten (MDAT) von den Meldern über eine gesicherte Verbindung direkt an das EKR NRW übermittelt.

Das probabilistische Record-Linkage

Das probabilistische Record-Linkage-Verfahren im EKR NRW erfolgt primär auf der Grundlage der Pseudonyme der personenidentifizierenden Daten 1. Art (also den PSNs) und den IDAT2 im Klartext. Dabei werden aus den Angaben PLZ und Wohnort im EKR NRW zuvor die Gemeindekennziffer gebildet.

Der gesamte zuvor beschriebene Verschlüsselungsprozess ist deterministisch, so dass sichergestellt ist, dass gleiche IDAT zu gleichen PSNs führen. Dagegen führen ähnliche

Originalausprägungen nicht zu vergleichbaren oder ähnlichen Pseudonymen, so dass zum Beispiel unterschiedliche Schreibweisen eines Namens zu völlig unterschiedlichen Pseudonymen führen. Beim direkten Vergleich jeweils einer der PSNs, die zu einer Person gebildet werden, gibt es somit nur die Ausprägung gleich oder ungleich. Dennoch ist eine Zuordnung auf dieser Basis mit ähnlicher Güte wie bei Klartextdaten möglich, da durch die Zerlegung in Namensbestandteile und die Berücksichtigung der Pseudonyme der phonetischen Codes, Schreib- und Hörfehler teilweise ausgeglichen werden können. Um mehrere Datensätze zu einer Person richtig zusammenzuführen, lässt das probabilistische Record-Linkage bei einigen ungleichen PSNs eine Zuordnungstoleranz zu, indem für jedes abzugleichende Datensatzpaar ein Übereinstimmungsgewicht (ÜG) berechnet wird. Dieses ÜG wird aus einem Vergleich aller PSNs und der IDAT2 ermittelt. Dabei wird die Übereinstimmung oder Nichtübereinstimmung der einzelnen Merkmale unterschiedlich gewichtet. So geht z.B. für das Merkmal Name die Größe der Datenbank sowie die Häufigkeit, mit der dieser Name (in verschlüsselter Form) in der Datenbank vorkommt, ein.

Obere und untere Grenzwerte bei den Übereinstimmungsgewichten legen fest, ab wann die Entscheidung, dass zwei Datensätze als zusammengehörend oder als unterschiedlich betrachtet werden, automatisch erfolgen kann. Fälle mit Übereinstimmungsgewichten im Bereich zwischen diesen beiden Grenzwerten müssen einer manuellen Nachbearbeitung unterzogen werden.

Die Fehlerraten dieses Verfahrens wurden 2009 durch die Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz evaluiert. Bezogen auf 150.000 Meldungen lagen die Synonymfehlerrate bei 0,18% und die Homonymfehlerrate bei lediglich 0,013% [1].

Anonymisierungsverfahren

Zur Anonymisierung eines Datenbestands sind vielfältige Verfahren entwickelt worden. Für die Anwendung bei der Mortalitätsevaluation des deutschen Mammographie-Screening-Programms empfiehlt sich neben dem Entfernen der direkt personenidentifizierenden Merkmale vor allem das Verfahren der k-Anonymität und dessen Weiterentwicklung, die l-Diversität (siehe weiter unten). Diese Verfahren werden auf den in der DZS entstehenden Datenbestand angewendet, um eine Reidentifizierung von Personen aus den für die Auswertung benötigten Evaluations-Merkmalen zu verhindern.

Merkmals-Kategorisierung

Innerhalb eines Satzes personenbezogener Daten sind folgende (nicht disjunkte) Mengen von Merkmalen zu unterscheiden:

1. *Identifikatoren*: Einzelne Merkmale oder Kombinationen von Merkmalen, die eine eindeutige Identifikation einer Person ermöglichen (z.B. die bundeseinheitliche Krankenversicherungsnummer nach §290 SGB V oder Vorname + Nachname + Geburtsdatum).
2. *Quasi-Identifikatoren*: Einzelne Merkmale oder Kombinationen von Merkmalen, die durch Abgleich mit anderen, leicht zugänglichen Datenquellen die Reidentifizierung einer Person mit hoher Wahrscheinlichkeit ermöglichen (z.B. Geburtsdatum + PLZ + Geschlecht).
3. *Sensible Merkmale*: Merkmale, die bei Veröffentlichung des Datenbestands nicht mit einer bestimmten Person in Zusammenhang gebracht werden dürfen (z.B. Gesundheitszustand).

Überschneidungen der Mengen gibt es insbesondere zwischen:

Identifikatoren und Quasi-Identifikatoren: Ein Merkmal m ist durch Kombination mit anderen Merkmalen $m_1 \dots m_n$ in der Menge der Identifikatoren. Durch Kombination mit anderen Merkmalen oder einer Untermenge der Merkmale von $m_1 \dots m_n$ kann m aber zugleich auch in der Gruppe der Quasi-Identifikatoren liegen. Das Datum der Geburt könnte z.B. in Kombination mit Name und Vorname einen Identifikator bilden und gleichzeitig Teil eines Quasi-Identifikators, bestehend aus Datum der Geburt, Geschlecht und PLZ sein.

Quasi-Identifikatoren und Sensible Merkmale: Ein Merkmal m kann sowohl sensibel als auch Teil eines Quasi-Identifikators sein; so könnte z.B. der Monat der Brustkrebsdiagnose in Kombination mit Geburtsdatum und PLZ einen Quasi-Identifikator bilden.

Deidentifikation

Der erste Schritt zur Anonymisierung eines personenbezogenen Datenbestandes ist das Entfernen der direkt personenidentifizierenden Merkmale (Identifikatoren). Diese sog. Deidentifikation ist jedoch für sich allein genommen unzureichend, da es ggf. auf Grundlage der unterschiedlichen quasiidentifizierenden Merkmale unter Zuhilfenahme externer Informationsquellen möglich ist, einen bestimmten Anteil von Personen im Datenbestand mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu reidentifizieren. Um die Gefahr der Reidentifikation von Einzeldatensätzen zu minimieren, sind weitere Verfahren zur Anonymisierung erforderlich.

k-Anonymität und l-Diversität

Die k-Anonymität ist mit Blick auf die Quasi-Identifikatoren eine Kennzahl für den Grad der Anonymität eines Datenbestands. Dabei wird geprüft, ob jede Person in einer Gruppe von mindestens k Personen mit gleichen Quasi-Identifikatoren verborgen ist. Um ein zuvor zu definierendes Niveau an k-Anonymität zu erreichen, werden die Ausprägungen der quasi-identifizierenden Merkmale soweit aggregiert (vergrößert), dass die Ausprägungen jeder Person mit den Ausprägungen von mindestens k-1 Personen identisch sind. Typische Aggregationen sind in unserem Kontext beispielsweise:

- das Streichen von Stellen bei einer Postleitzahl oder einer Gemeindeganznummer,
- das Reduzieren von vollständigen Datumsangaben auf Monate, Quartale oder Jahre,
- das Zusammenfassen von konkreten Altersangaben zu Altersgruppen.

In einem k-anonymen Datenbestand kann ein Angreifer anhand der ihm bekannten Quasi-Identifikatoren lediglich noch die Gruppe ermitteln, in die eine von ihm gesuchte Person fällt. Innerhalb dieser Gruppe sind konkrete Einzelpersonen jedoch nicht sicher bestimmbar. Allerdings kann bereits diese Information schädlich sein, falls die Ausprägungen der sensiblen Merkmale innerhalb dieser Gruppe sehr homogen und zu wenig divers sind. Ist z.B. gesichert, dass die gesuchte Person im Datenbestand enthalten ist und weisen außerdem alle k Personen in der Gruppe, in die die Person aufgrund ihrer Quasi-Identifikatoren fällt, das sensible Merkmal Krebs auf, so kann der Angreifer die Inferenz ziehen, dass die gesuchte Person mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls Krebs hat.

Aus diesem Grund wurde als Weiterentwicklung des Konzepts der k-Anonymität die sog. l-Diversität definiert. Diese fordert, dass solange weiter aggregiert werden muss, bis die Verteilung der Ausprägungen der sensiblen Merkmale innerhalb jeder Gruppe eine bestimmte, durch den Faktor l beschriebene Diversität aufweist.

Einfluss auf Schutz und Nutzbarkeit der Daten:

Da die Aggregation grundsätzlich die Informationstiefe von Daten verschlechtert, ist im Hinblick auf die Auswertbarkeit der Daten eine möglichst geringgradige Aggregationsstufe zu wählen. Auf der anderen Seite verbessert eine höhergradige Aggregation den Schutz der Daten. Dieser Trade-Off kann im Fall der k-Anonymität und l-Diversität direkt über die Voreinstellung der Faktoren k und l insbesondere mit Blick auf die konkreten

Fragestellungen des Forschungsvorhabens gesteuert werden. Zur Erreichung höherer k- und l-Werte ist eine stärkere Aggregation der Daten erforderlich.

Unterdrückung:

Unabhängig von den gewählten k- und l- Werten ist es nicht sicher auszuschließen, dass die Ausprägungen der Quasi-Identifikatoren einer oder mehrerer Personen so spezifisch sind, dass sie auch bei starker Aggregation nicht den gewählten k- und l-Werten genügen. Solche Einzeldatensätze müssen aus dem Gesamtdatenbestand separiert (unterdrückt) und gesondert behandelt werden. Diese Einzeldatensätze können entweder vollständig gestrichen werden, oder z.B. deutlich höher aggregiert werden (bis zur vollständigen Streichung der Quasi-Identifikatoren). Die verbliebenen medizinischen Daten können dann separat ausgewertet werden, um zumindest den bei der Gesamtauswertung auftretenden Fehler durch die Unterdrückung abschätzen zu können.

Kryptographische Begriffsdefinitionen

Zielverschlüsselung: Eine Verschlüsselung, bei der die sendende Stelle die Daten so verschlüsselt, dass sie nur von der empfangenden Stelle entschlüsselt werden kann. Die Daten können dabei in verschlüsselter Form auch von anderen Stellen sowohl temporär als auch dauerhaft gespeichert werden.

Transportverschlüsselung: Eine Verschlüsselung der direkten Kommunikation zwischen genau zwei Stellen, die auf einer niedrigeren technischen Ebene erfolgt.

Deterministische Verschlüsselung: Gleiche Klartexte führen zu immer gleichen Chiffraten.

Datenschutzprinzipien

Sämtliche Verfahren wurden so gewählt, dass sie als datenschutzrechtlich besonders abgesichert zu betrachten sind und dem jeweils geringsten Eingriff in das Recht auf informationelle Selbstbestimmung zur Erreichung des Forschungszwecks entsprechen.

Das Schutzniveau bei der Datenverarbeitung wird immer dann erhöht, sobald es möglich ist.

1. Direkte Identifikatoren (IDAT) verlassen zu keinem Zeitpunkt den Hoheitsbereich der Datenhalter.
2. Die Datenzusammenführung geschieht entsprechend dem Verfahren des vormaligen EKR NRW auf Basis überverschlüsselter Personenkryptogramme (PKG), wobei hierfür

abweichend vom bisherigen Verfahren auch die Personendaten zweiter Art (IDAT2) ausschließlich als PKG, also in verschlüsselter Form genutzt werden.

3. Nach der Datenverknüpfung findet eine sog. blinde Anonymisierung statt, die ausschließlich auf verschlüsselten Evaluations-Merkmalen (EDAT) erfolgt. Dabei werden konkrete, zu diesem Zeitpunkt noch verschlüsselte Aggregationsstufen ausgewählt, die zu einem k-anonymen und l-diversen Datensatz führen.
4. Die ES erhält keine Pseudonyme, sondern lediglich zufallsgenerierte Personen-ID's (PID's) und einen garantiert k-anonymen und l-diversen Datensatz.

Jede Stelle kann nur die für Ihre Aufgaben unbedingt notwendigen Daten einsehen. Daten, die nur aus technischen Gründen durchgeleitet werden müssen, liegen ausschließlich zielverschlüsselt vor. Alle Datenübertragungen finden zudem transportverschlüsselt statt.

Übersicht

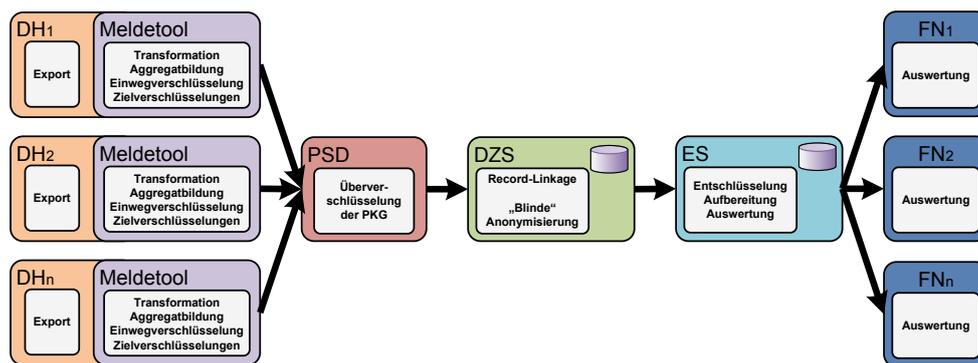


Abbildung 5.6: Datenflusskonzept zur Mortalitätsevaluation MSP.

Analog zum vormaligen EKR NRW sieht das Modell eine Trusted Third Party in Form des Pseudonymisierungsdienstes (PSD) zwischen den Datenhaltern und der DZS vor. Die verschiedenen Teile eines Datensatzes werden allerdings nicht, wie sonst bei Inzidenzmeldungen gemäß KRG NRW üblich, separat, sondern ähnlich dem Datenschutzkonzept B der TMF gemeinsam unter Anwendung von Zielverschlüsselungen so versandt, dass nur jeweils die berechtigte Stelle Teile des Datensatzes einsehen kann. In der DZS findet dann die Verknüpfung der unterschiedlichen Teildatensätze einer Person allein anhand von überverschlüsselten Personenkryptogrammen, analog den Pseudonymen im vormaligen EKR NRW, statt. Sensible Merkmale liegen in der DZS aber ausschließlich verschlüsselt vor und werden nur in dieser Form mit dem Verfahren der blinden

Anonymisierung zur Erzeugung eines k-anonymen und ggf. l-diversen Evaluationsdatenbestands verwendet. Erst in der ES liegen die sensiblen Merkmale dann wieder im Klartext vor.

Merkmalsgruppierung

Für die Verarbeitung werden zwei Gruppen von Merkmalen unterschieden:

1. Die IDAT umfassen die personenidentifizierenden Merkmale erster und zweiter Art, ohne Geschlecht:

- Name
- Vorname
- Geburtsname
- Geburtsdatum
- Straße und Hausnummer
- PLZ des Wohnorts
- Wohnort
- (Gemeindekennziffer des Wohnorts, wird mit Hilfe des Meldetools halbautomatisch gebildet)

Alternativ zur Gemeindekennziffer kann auch die PLZ des Wohnorts bereitgestellt werden, die dann mit Hilfe des Meldetools halbautomatisch in die Gemeindekennziffer umgewandelt werden muss.

2. Die EDAT sind die für die epidemiologische Auswertung erhobenen Evaluations-Merkmale. Sie umfassen einige aggregierte Angaben zur Person, sowie die sensiblen medizinischen Merkmale. Die EDAT umfassen:

Angaben zur Person:

- Geburtsdatum (Monat und Jahr)
- 5-stellige Gemeindekennziffer

Medizinische Merkmale:

- Screeninghistorie
- Datum der Erstdiagnose Brustkrebs
- Diagnose nach ICD-10
- TNM-Klassifikation
- Morphologie (ICD-O-3)

- Grading
- Rezeptorstatus
- Kuratives Screening Teilnahme
- Todesdatum
- Todesursache
- Propensity Score

Die konkrete Kombination der EDAT Merkmale (epidemiologisch/medizinische Merkmale) hängen von dem Datenhalter und dem Modell A bzw. B ab (siehe oben), für den das Konzept eingesetzt werden soll.

„Blinde“ Anonymisierung

Da die IDAT analog zum Verfahren des vormaligen EKR NRW ausschließlich nicht umkehrbar verschlüsselt vorliegen, sind die Daten, sobald sie den Datenhalter verlassen, im Hinblick auf die direkten Identifikatoren bereits formal deidentifiziert. Um aber eine Reidentifizierung einzelner Individuen auszuschließen, muss der bei der Zusammenführung entstehende Gesamtdatenbestand zu jedem Zeitpunkt verschlüsselt vorliegen (DZS) oder dem durch die k- und l-Werte definierten Anonymitätsmaß genügen (ES).

Doch selbst wenn der Datenbestand im Hinblick auf die Quasi-Identifikatoren bereits bei den jeweiligen Datenhaltern soweit aggregiert würde, dass jeder Datenbestand für sich allein genommen dem vereinbarten Anonymitätsmaß genügt, so kann a-priori nicht garantiert werden, dass auch der in der DZS durch Verknüpfung der Teildatenbestände der einzelnen Datenquellen entstehende Gesamtdatenbestand das zuvor definierte Anonymitätsmaß erreicht. Die Erreichung des Anonymitätsmaßes kann also erst nach der Zusammenführung der EDAT der unterschiedlichen Datenhalter in der DZS geprüft werden.

Die hier entwickelte blinde Anonymisierung nutzt dabei eine besondere Eigenschaft der eingesetzten Anonymisierungsverfahren: Zur Feststellung der k-Anonymität und l-Diversität ist es lediglich notwendig, die Ausprägungen eines Merkmals auf gleich oder ungleich prüfen zu können. Der tatsächliche Inhalt der Ausprägungen - im Sinne entschlüsselter Klartextinformationen - ist dafür unerheblich. Eine solche Prüfung lässt sich aber auch auf deterministisch verschlüsselten Daten ausführen.

Bildung der Aggregationsstufen

Da mit Blick auf den Datenschutz die Prüfung auf Anonymität in der DZS auf Grundlage von verschlüsselten Merkmalen (EDAT) stattfinden soll, müssen mögliche Aggregationsstufen dieser Merkmale bereits beim Datenhalter gebildet werden. Dabei können solche Aggregationsstufen ausgespart bleiben, die entweder für die Evaluation der Brustkrebsmortalität zu ungenau sind (obere Schranke) oder auf die aus Gründen der Datensparsamkeit von vornherein verzichtet werden kann (untere Schranke). Die zwischen oberer und unterer Schranke liegenden sinnvollen Aggregationsstufen werden bereits beim Datenhalter erzeugt und deterministisch zielverschlüsselt, so dass sie erst in der Evaluierenden Stelle wieder entschlüsselt werden können.

Prüfung der Anonymität und Weitergabe an die ES

Die DZS kann auf Grundlage der verschiedenen deterministisch verschlüsselten Aggregationsstufen der EDAT die Anonymität blind prüfen und für jedes Merkmal die zur Erreichung der zuvor festgelegten k- und l-Werte notwendige Stufe bestimmen und nur diese an die ES weiterleiten. Dabei ist grundsätzlich auch vorstellbar, die verschiedenen Merkmale der EDAT für verschiedene Fragestellungen und Studiendesigns unterschiedlich zu gewichten und so Datenbestände zur Auswertung zu erzeugen, in denen bestimmte Merkmale zugunsten der Genauigkeit anderer Merkmale stärker aggregiert werden.

Das Grundmodell im Detail:

Im Folgenden werden der Datenfluss und die Datenhaltung in den einzelnen Stationen detailliert dargestellt. Eine dauerhafte, für den Zeitraum des Forschungsvorhabens befristete Speicherung von Daten ist nur an den mit Datenbank gekennzeichneten Stellen vorgesehen. Alle temporär auflaufenden Daten sind nach erfolgreicher Verarbeitung zu löschen.

Datenhalter (DH)

Im ersten Schritt werden die notwendigen Daten aus den Primärsystemen der Datenhalter in einem zuvor vereinbarten einheitlichen Format extrahiert. Mithilfe eines von der Arbeitsgruppe entwickelten Meldetools, das im Hoheitsbereich jedes Datenhalters installiert und betrieben wird, werden die Daten dann geprüft, transformiert und im Anschluss an den PSD versandt. Die IDAT und EDAT durchlaufen dabei verschiedene Transformationsschritte:

Transformation der IDAT:

1. Die IDAT werden nach dem vom vormaligen EKR NRW bekannten Verfahren zerlegt, normiert und um Phoneme ergänzt.
2. Die so erzeugten IDAT* werden dann mit einem zweistufigen deterministischen Einwegverfahren zu Personen-Kryptogrammen (PKG) verschlüsselt.
 - Die erste Stufe entspricht dabei aus Kompatibilitätsgründen exakt der Einwegverschlüsselung zur Bildung der PKG im ehemaligen EKR NRW (MD5).
 - Die zweite Stufe beinhaltet einen geheimen Schlüssel und stellt eine Erhöhung des Sicherheitsstandards gemäß aktuellem Stand der Technik dar.
3. Danach werden die PKG einer Meldung noch einmal nicht-deterministisch für den PSD zielverschlüsselt (PKG)_{PSD}.

Alternativ können bei den Datenhaltern anstatt der IDAT auch bereits die hieraus gebildeten PKG oder andere in PKG umwandelbare Merkmale vorliegen, sofern außerdem die 5-stellige Gemeindeganziffer sowie Monat und Jahr des Geburtsdatums vorliegen. Die entsprechenden IDAT Verarbeitungsschritte entfallen dann. Dieser Fall liegt z.B. beim vormaligen EKR NRW vor. Die Datenflüsse bei den jeweiligen Datenhaltern vor der Bereitstellung der Daten zu dem hier beschriebenen Datenfluss sind nicht Gegenstand dieses Konzepts.

Transformation der EDAT:

1. Für die EDAT werden im Meldetool zunächst alle sinnvollen Aggregationsstufen erzeugt (EDAT_{AGG}). Dies betrifft alle als Quasi-Identifikatoren eingestuft Merkmale, wird aber auch soweit möglich bei allen anderen EDAT Merkmalen durchgeführt.
2. Dann wird jede Aggregationsstufe separat mit einem deterministischen Verfahren für die ES zielverschlüsselt [(EDAT_{AGG})_{ES}].
3. Danach werden die so verschlüsselten einzelnen Ausprägungen gemeinsam mit einem nicht-deterministischen Verfahren übergewandelt, so dass erst in der DZS diese zweite Stufe der Verschlüsselung wieder aufgelöst werden kann [((EDAT_{AGG})_{ES})_{DZS}].

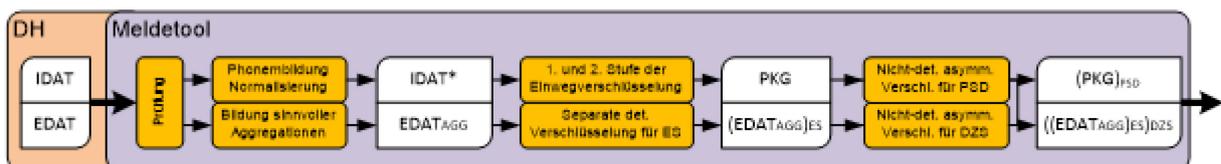


Abbildung 5.7: Prozesse und Datenfluss bei den Datenhaltern

Die so transformierten Datensätze, bestehend aus den $(PKG)_{PSD}$ und den $((EDAT_{AGG})_{ES})_{DZS}$ werden dann an den PSD versandt.

Pseudonymisierungsdienst (PSD)

Der PSD läuft auf einem Applikationsserver ohne manuelle Eingriffe. Zunächst werden die für den PSD zielverschlüsselten PKG jeder Meldung entschlüsselt und sofort einzeln mit einem symmetrischen Verfahren (unter Anwendung eines geheimen, nur dem PSD vorliegenden Schlüssels) in sog. Meldungszuordnungsnummern (MZN) umgewandelt. Die so aufbereiteten Meldungen liegen für den Abruf durch die DZS bereit.

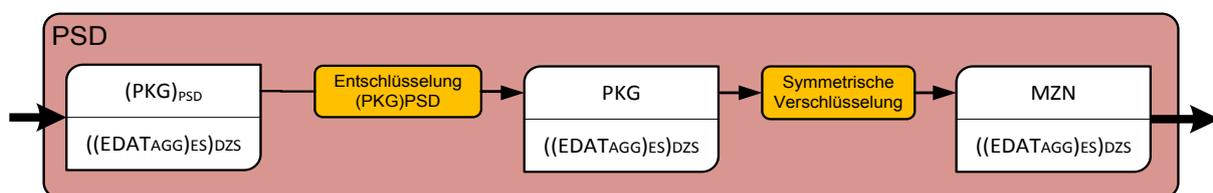


Abbildung 5.8: Überschlüsselung im Pseudonymisierungsdienst (PSD).

Datenzusammenführende Stelle (DZS)

Die funktionalen Aufgaben der DZS umfassen die Verknüpfung der einzelnen Teildatenbestände unterschiedlicher Datenhalter, die blinde Anonymisierung der zusammengeführten Datenbestände sowie die Bereitstellung des anonymisierten Gesamtdatensatzes für die ES. Darüber hinaus dient die DZS der dauerhaften Aufbewahrung der Daten während der Hauptstudie und einer daran anschließenden passiven Vorhabenslaufzeit, während welcher der DZS keine neuen Daten zugeführt und die in der DZS gespeicherten Daten lediglich zur Abklärung von Anfragen genutzt werden dürfen.

Entschlüsselung: Im ersten Schritt werden die Meldungen vom PSD abgerufen und die zweite nicht deterministische Verschlüsselung der $((EDAT_{AGG})_{ES})_{DZS}$ aufgelöst. Dadurch liegen die einzelnen, für die ES deterministisch zielverschlüsselten Aggregationsstufen $(EDAT_{AGG})_{ES}$ vor.

Datenverknüpfung: Das probabilistische Record-Linkage erfolgt ausschließlich auf Grundlage der MZN und verknüpft die verschiedenen Teildatenbestände der Datenhalter. Nach der Verknüpfung liegen für jede Person die MZN und die Vereinigung aller $(EDAT_{AGG})_{ES}$ der verschiedenen Datenhalter vor. Diese werden in der DZS dauerhaft gespeichert.

Blinde Anonymisierung: Nach der Datenverknüpfung wird die entstandene Gesamtdatentabelle für den Export an die ES vorbereitet. Dazu werden durch das Verfahren der blinden Anonymisierung aus den $(EDAT_{AGG})_{ES}$ diejenigen Aggregationsstufen ausgewählt, die den definierten k- und l-Werten für Anonymität bzw. Diversität genügen.

PID-Erzeugung: Da die blinde Anonymisierung aufgrund neu eingegangener Datensätze bei jedem Export an die ES andere Aggregationsstufen wählen kann, darf in der ES eine Verknüpfung von verschiedenen Datenlieferungen nicht möglich sein. Deshalb erhält jeder einzelne Exportdatensatz anstatt der MZN eine zufällig vergebene Personen-ID (PID), die bei jedem Export an die ES neu vergeben wird. Diese Vorgehensweise bedingt die dauerhafte Speicherung der Daten in der DZS, da ohne die MZN keine Verknüpfung neuer Datensätze mehr möglich wäre.

Bereitstellung für die ES: Die PID zusammen mit der noch immer verschlüsselten Auswahl von Aggregationsstufen $(EDAT_{ES})_{ES}$ bildet den k-anonymen und l-diversen Evaluationsdatenbestand und wird an die ES übermittelt. Alle temporär angefallenen Daten werden nach erfolgreicher Bereitstellung gelöscht.

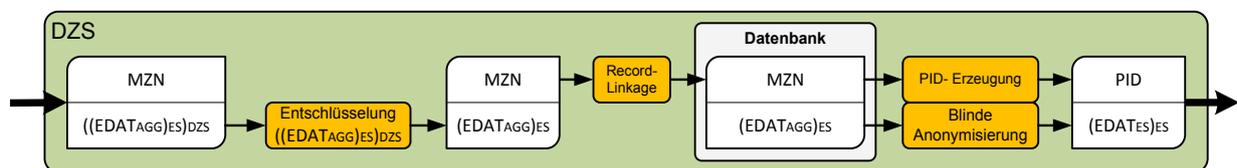


Abbildung 5.9: Prozesse und Datenfluss in der DZS.

Evaluierende Stelle (ES)

Die Evaluierende Stelle nimmt die Daten von der DZS entgegen und entschlüsselt die $(EDAT_{ES})_{ES}$. Erst ab diesem Zeitpunkt liegt der auf Anonymität geprüfte, einheitliche Datenbestand mit Klartextinformationen in der ES zur Auswertung vor. Dieser anonyme Datenbestand wird in der ES dauerhaft gespeichert. Datenschutzrechtliche Restriktionen bestehen nun nicht mehr.

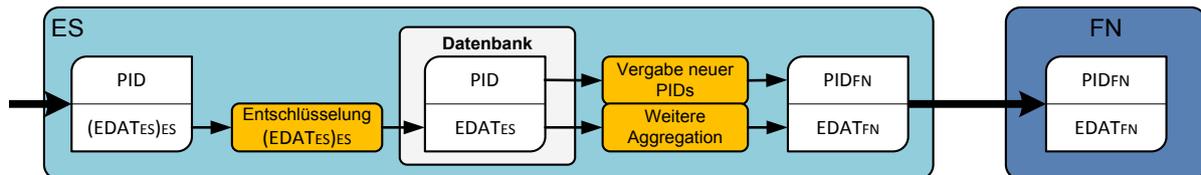


Abbildung 5.10: Prozesse und Datenfluss in der ES.

Bereitstellung für Forschungsnehmer: Vor der Bereitstellung von Daten für externe Forschungsnehmer können die $EDAT_{ES}$ weiter aggregiert oder auch ganze Merkmale aus dem Datenbestand entfernt werden. Um eine Verknüpfung der verschiedenen Exporte an Forschungsnehmer zu verhindern, müssen bei jedem Export neue zufällige PID_{FN} für den jeweiligen Forschungsnehmer vergeben werden.

Übersicht

Abbildung 5.11 zeigt das Gesamtbild des Datenflusses von den Datenhaltern, über PSD und DZS bis zur ES und den Forschungsnehmern (FN).

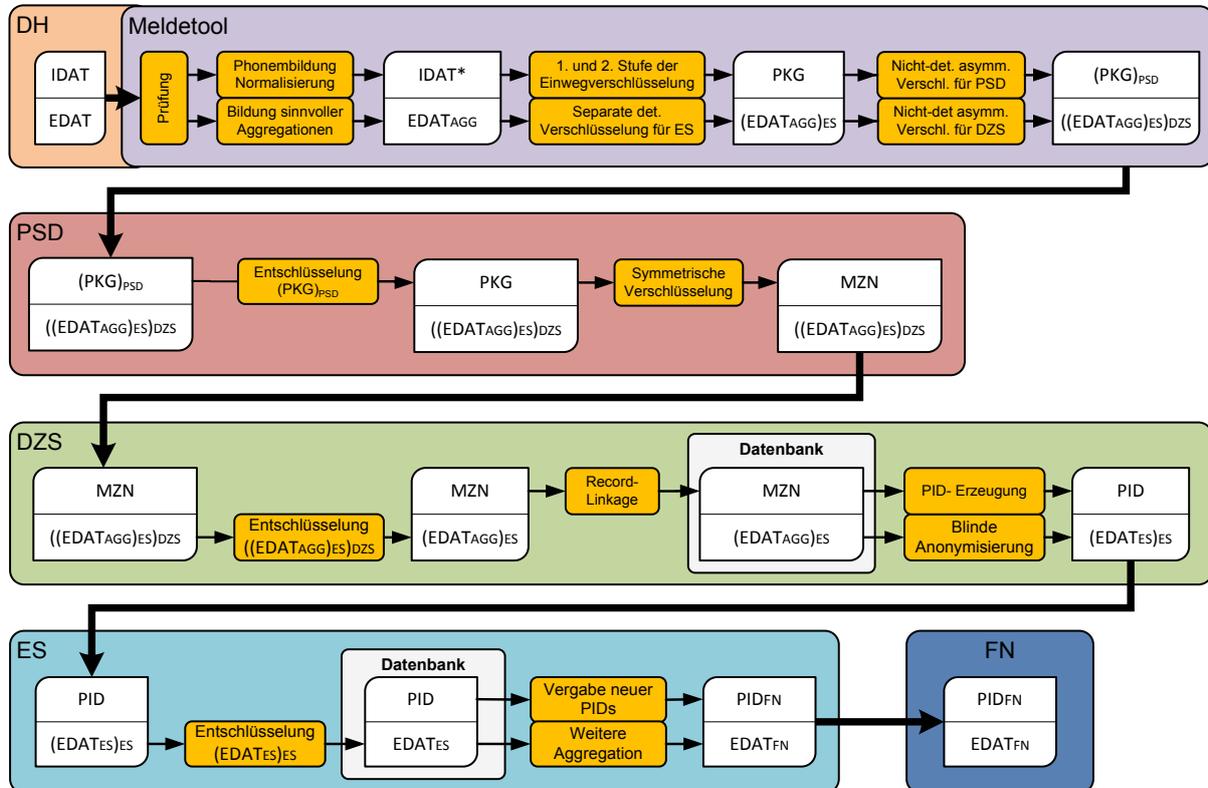


Abbildung 5.11: Übersicht über den Gesamtdatenfluss.

Kryptographische Maßnahmen

Für die bisherigen grob umrissenen kryptographischen Maßnahmen wurde ein umfangreiches Kryptokonzept entwickelt, welches diese begründet und näher erläutert. Aus diesem werden folgend die Kurzzusammenfassung der kryptographischen Maßnahmen und eine Übersicht über die einzusetzenden Schlüssel aufgeführt.

Übersicht über die kryptographischen Maßnahmen:

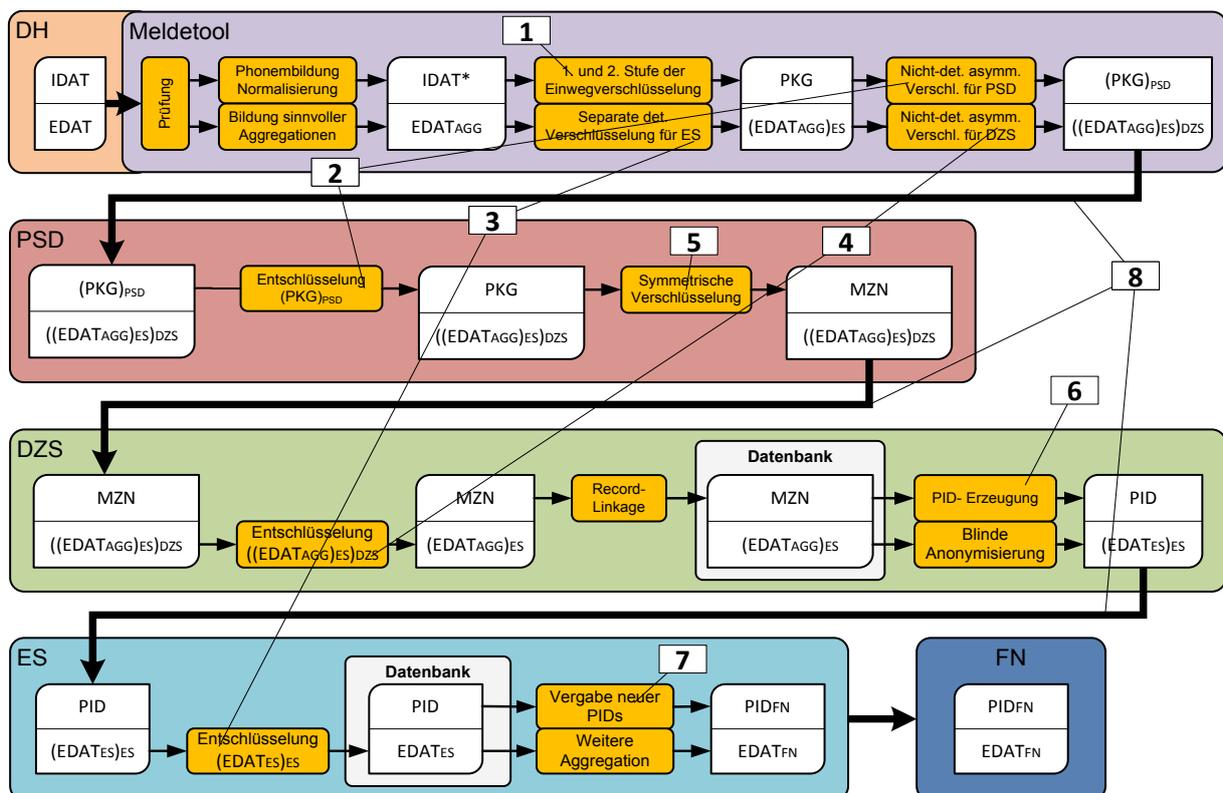


Abbildung 5.12: Überblick und Verortung der kryptographischen Maßnahmen.

Kurzzusammenfassung der kryptographischen Maßnahmen

1. DH
 - *Maßnahme:* Einwegverschlüsselung der IDAT*
 - *Begründung:* Schutz vor direkter Identifikation außerhalb des DH. Schutz vor Probeverschlüsselung durch PSD.
 - *Anforderung:* deterministisch für Record Linkage, Einweg mit Geheimnis, Zunächst MD5 wegen Kompatibilität mit Altdaten
 - *Algorithmus:* MD5 + HMAC mit SHA-256
 - *Schlüssel-Lokalisierung:* 1 Schlüssel für alle Datenhalter und die ES
 2. DH und PSD
 - *Maßnahme:* Zielverschlüsselung der PKG für den PSD
 - *Begründung:* Schutz vor Preisgabe interner PKG. (z.B. EKR NRW)
 - *Anforderung:* nicht-deterministisch, asymmetrisch
 - *Algorithmus:* ECIES mit AES (brainpoolP256r1)
 - *Schlüssel-Lokalisierung:* public key bei allen DH, private key beim PSD
 3. DH und ES
 - *Maßnahme:* Verschlüsselung der EDAT_{AGG}
 - *Begründung:* Schutz vor Einsicht der EDAT_{AGG} durch DZS bei der blinden Anonymisierung.
 - *Anforderung:* deterministisch
 - *Algorithmus:* AES-256/ECB/PKCS7
 - *Schlüssel-Lokalisierung:* 1 Schlüssel für alle Datenhalter und die ES
 4. DH und DZS
 - *Maßnahme:* Zielverschlüsselung der (EDAT_{AGG})_{ES} für die DZS
 - *Begründung:* Zusätzlicher Schutz vor Einsicht der EDAT durch PSD und Dritte.
 - *Anforderung:* nicht-deterministisch, asymmetrisch
 - *Algorithmus:* ECIES mit AES (brainpoolP256r1)
 - *Schlüssel-Lokalisierung:* public key bei allen DH, private key bei der DZS
 5. PSD
 - *Maßnahme:* Überverschlüsselung der PKG zu MZN
 - *Begründung:* Schutz vor Probeverschlüsselung der IDAT durch DH und DZS.
 - *Anforderung:* deterministisch, symmetrisch mit Geheimnis
 - *Algorithmus:* AES-256/ECB/PKCS7
 - *Schlüssel-Lokalisierung:* 1 Schlüssel im PSD
 6. DZS
 - *Maßnahme:* PID Erzeugung
 - *Begründung:* Schutz vor Verknüpfung von verschiedenen Datenexporten an die ES.
 - *Anforderung:* Zufälliges Ziehen ohne zurücklegen.
 - *Algorithmus:* Zufällig unter Nutzung von Entropiequellen des Betriebssystems
 7. ES
 - *Maßnahme:* PID_{FN} Erzeugung
 - *Begründung:* Schutz vor Verknüpfung von Datenexporten an verschiedene FN.
 - *Anforderung:* Zufälliges Ziehen ohne zurücklegen.
 - *Algorithmus:* Zufällig unter Nutzung von Entropiequellen des Betriebssystems
 - *Schlüssel-Lokalisierung*
-

8. Alle
 - *Maßnahme:* Verschlüsselung der Kommunikation
 - *Begründung:* Schutz vor Einsicht der Daten durch Dritte.
 - *Algorithmus:* TLS, mit Server Zertifikat

Übersicht der einzusetzenden Schlüssel

1. Einwegverschlüsselung der IDAT*
 - *Erzeugende Stelle:* ES
2. Ver- und Entschlüsselung der PKG
 - *Erzeugende Stelle:* PSD
3. Ver- und Entschlüsselung der EDAT_{AGG}
 - *Erzeugende Stelle:* ES
4. Ver- und Entschlüsselung der (EDAT_{AGG})_{ES}
 - *Erzeugende Stelle:* DZS
5. Überverschlüsselung der PKG zu MZN
 - *Erzeugende Stelle:* PSD

Alle oben genannten Schlüssel werden wie folgt erstellt oder behandelt:

Erzeugungsverfahren: Es wird der Schlüsselgenerator der etablierten kryptographischen Bibliothek Bouncy-Castle verwendet. Die Erzeugung hinreichend starker Zufallszahlen ist die Ausgangsbasis vieler kryptographischer Verfahren, wie der Initialisierung von Schlüsselgeneratoren und der Erzeugung von Initialisierungsvektoren für Blockchiffren. Für die verwendeten Verfahren werden nicht-physikalische nicht-deterministische Zufallszahlengeneratoren (NPTRNG) eingesetzt, die sich unter anderem auf eine Kombination von Entropiequellen des Betriebssystems stützen, wie etwa: Nutzereingaben, Systemzeit, Prozesskontextwechsel und CPU Leistungswerte.

Transport: Verschlüsselt mit zertifiziertem public-key des Empfängers

Wechsel: Kein Wechsel

Löschung: Löschung des Eintrags bzw. des Keystores

Ergebnisse

Aktueller Stand Modell A

Fallscharfe Informationen zur Teilnahme am MSP inklusive des Screeningergebnisses liegen aus allen 13 Screening-Einheiten des NRW-Landesteils Westfalen-Lippe seit Beginn des MSP im Oktober 2005 vollzählig vor. Informationen zu den inzidenten Brustkrebserkrankungen von Teilnehmerinnen wie Nicht-Teilnehmerinnen werden für den Landesteil Westfalen-Lippe ab dem Diagnosejahr 2006 mit einer Vollzähligkeit von mehr als 98% im LKR NRW erfasst. Informationen zum Vitalstatus und ggfls. zur Todesursache für alle Anspruchsberechtigten sind vollständig im LKR NRW vorhanden (auch retrospektiv). Die Subkohorten der gesunden Nicht-Teilnehmerinnen werden mit Hilfe von Daten der KV Westfalen-Lippe (KVWL) und der KV Nordrhein (KVNO) aufgebaut. Der Datenexport KVWL/KVNO soll im geplanten Vorhaben die Abbildung der Kohorte aller anspruchsberechtigten Frauen zwischen 50 und 79 Jahren ermöglichen, wobei zu berücksichtigen ist, dass Abrechnungsdaten für einzelne anspruchsberechtigte Versicherte (inkl. der IDAT im Klartext) retrospektiv nur für 16 Quartale bei den KVen vorliegen. In der MACH I wurde bereits entwickelt, dass auf dieser Datengrundlage die Kohorten aller Anspruchsberechtigten GKV-Leistungsnutzer retrospektiv rekonstruiert werden können.

Datenexport MaSc

Die Screeninghistorie aller gescreenten Frauen wurde nach dem Konzept umgesetzt. Der Datenfluss erfolgte dabei gemäß dem in der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL) des G-BA festgelegten Verfahren zunächst an das LKR NRW. Die hierfür erforderlichen landesgesetzlichen Rahmenbedingungen liegen in NRW vor.

Datenexport zur DZS

Für Lieferungen von Informationen zu Brustkrebserkrankungen sowie zum Vitalstatus durch das LKR NRW an die DZS stellt sich die Lage unproblematisch dar.

Datenimport von KV

Die KVWL hat am 22.05.2014 (Letter of Intent) die Unterstützung des Projekts erklärt. Die Genehmigung für Datenlieferungen in der Testregion NRW erfolgte durch die zuständige Aufsichtsbehörde (MGEPA) am 26.11.2014. Die KVWL hat einen ersten Testdatensatz über

1,2 Mio. Datensätze mit der gelieferten Schnittstelle des LKR NRW erstellt und dabei mit dem bereitgestellten Meldetool SecuNym-RT einen erheblichen Aufwand bei der manuellen Nachbearbeitung festgestellt. Das maßgebliche Problem lag bei der Zuordnung von PLZ/Ort zu Gemeindekennziffern. Zur Reduzierung des Problems wurde mittels eines Datensatzes der KVWL, der alle Vorkommnisse von PLZ/Ort Kombinationen in dem Testdatensatz enthält (ca. 17.000 Kombinationen), Algorithmen entwickelt, die über verschiedene Möglichkeiten versuchen, eine automatische Zuordnung zu erreichen. Die Grundlage ist dabei ein Verzeichnis mit allen PLZ/Ort/Gemeindekennziffer- Kombinationen, ein Thesaurus für Rechtschreibfehler bei Ortsnamen und der Levenshtein Algorithmus für das Bestimmen des Unterschieds zwischen zwei Ortsschreibweisen.

Im ersten Schritt wird überprüft, ob das gegebene Ort/PLZ Paar im Verzeichnis enthalten ist. Ist dies der Fall, wird die Gemeindekennziffer zugeordnet. Sind sowohl der Ort als auch die PLZ bekannt, aber die Kombination der beiden ist nicht im Verzeichnis, muss dieses Paar manuell nachbearbeitet werden. Grund dafür ist, dass ohne weitere Informationen nicht automatisch entschieden werden kann, welcher der beiden Einträge tatsächlich zutrifft. (Bekannt heißt, dass die Einträge im Verzeichnis enthalten sind. Nicht bekannte Einträge sind dementsprechend entweder leer oder enthalten Ausprägungen, die nicht im Verzeichnis vorkommen). Ist nur der Ort bekannt, kann in den meisten Fällen eine eindeutige PLZ und somit eine Gemeindekennziffer zugeordnet werden. Selten kommt es vor, dass einem Ort mehr als eine PLZ zugeordnet wird. Die Wahl der richtigen PLZ muss dann manuell entschieden werden. Sollte nur die PLZ bekannt sein, wird zunächst abgefragt, ob der Ort eine bekannte Fehlschreibweise ist. Wird der Ort mit Hilfe des Ortsnamen-Thesaurus übersetzt, kann so ggf. die Gemeindekennziffer zugeordnet werden. Kann der Ortsname nicht über den Thesaurus übersetzt werden, wird der angegebene Ort mit dem erwarteten Ort verglichen. Der erwartete Ort ist in diesem Fall der, der im Verzeichnis der angegebenen PLZ zugeordnet wird. Für den Vergleich wird der Levenshtein Algorithmus eingesetzt. Ist der ermittelte Unterschied zwischen den beiden Orten gering genug, wird von einer noch nicht erfassten Fehlschreibweise ausgegangen und die Gemeindekennziffer wird automatisch zugeordnet.

Bei einem zu großen Unterschied folgt die manuelle Nachbearbeitung. Tritt der Fall ein, dass weder Ort noch PLZ bekannt sind, wird lediglich überprüft, ob der Ort eine bekannte

Fehlschreibweise ist, um so eine Gemeindekennziffer zuzuordnen. Möglich wäre ebenfalls ein Vergleich des Ortes mit allen bekannten Orten des Verzeichnisses über den Levenshtein Algorithmus. Dies wurde allerdings aus Performancegründen nicht weiter berücksichtigt. Die entwickelten Algorithmen wurden mit den gelieferten PLZ/Ort-Kombinationen getestet und erreichten eine automatische Erkennungsrate von 96%.

SecuNym-RT wurde der KVWL zu Testzwecken zur Verfügung gestellt. Die letzte übergebene Version ist vom 20.09.2016. Die Datensicherung konnte damit sichergestellt werden.

Die KVNO hat am 22.12.2015 (Letter of Intent) ihre Unterstützung zugesagt. Die Kontaktaufnahme ist erfolgt und der Datenlieferung wurde von Seiten des Vorstandes der KVNO und vom MGEPA (Landesaufsicht) zugestimmt. Eine Abschätzung der erwarteten Kosten durch die KVNO erfolgte am 30.09.2016. Die Datensicherung in der MACH II konnte aus zeitlichen Gründen leider nicht mehr im Rahmen der MACH II durchgeführt werden.

Technische Unterstützung der Validierungsstudie

Die Verknüpfung von Daten aus dem GKV-Modell mit Daten des LKR wurde möglich, nachdem mit den UA aus Bremen verbindliche Absprachen zu einheitlichen Datenformaten und Schnittstellen getroffen worden waren. Im Rahmen der Validierungsstudie (siehe Abschlussbericht BIPS) sind ca. 260.000 Datensätze von den Krankenkassen DAK und TK an das LKR NRW verschickt, dort erfolgreich eingelesen und zusammengeführt und an den UA aus Bremen übermittelt worden.

Datenhaltung / Datenfluss

Die Entwicklung der Software SecuNym wurde nach der Vorgabe des oben beschriebenen Datenhaltungs- und Datenfluss-Konzeptes entwickelt. Bei der Implementierung wurde von Beginn an der Erweiterbarkeit um neue Meldungsarten ein wichtiger Stellenwert eingeräumt, so dass aus informationstechnologischer Sicht eine Verknüpfung mit anderen Datenquellen vergleichsweise einfach möglich sein wird. Im Folgenden soll ein stichwortartiger Überblick über den aktuellen Stand der Implementierungsarbeiten zum Ende der Machbarkeitsstudie gegeben werden.

SecuNym-RT:

Das Meldetool SecuNym-RT ist mit den erforderlichen Funktionen fertiggestellt. Eine Evaluation mit großen Datenmengen wurde erfolgreich durchgeführt. Folgende Funktionen sind implementiert:

- Generische Verarbeitungspipeline für Meldungen (Import, Plausibilität, Aufbereitung, Versand)
- Schlüsselverwaltung
- Ortsnamenkorrektur (mit Speicherfunktion)
- Datensicherung KV
- Meldungsarten
- Automatische Unterstützung der Ortsnamenauflösung (Erkennung von Ortsteilen und einfachen Tippfehlern)

SecuNym-PSS:

Im Tool für den Pseudonymisierungsdienst SecuNym-PSS sind die beiden Teile des Pseudonymisierungsdienstes, Client- und Server-Anwendung, vollständig implementiert. Tests mit großen Datenmengen wurden durchgeführt und erfolgreich beendet.

SecuNym-DCC:

Das Tool für die Datenzusammenführende Stelle SecuNym-DCC befindet sich derzeit in aktiver Entwicklung. Folgende Auflistung zeigt die bisher implementierten Funktionen:

- Schlüsselverwaltung
- Benutzerverwaltung
- Import von verschlüsselter Meldung vom Pseudonymisierungsdienst
- Extrahieren der verschlüsselten Meldung
 - Entpacken der Pakete vom PSD
 - Entschlüsseln der Zielverschlüsselung für die DZS
- Record-Linkage
- Manuelle Nachbearbeitung
- Best-Of der Identifizierenden Merkmale
- Anonymisierung

In die Funktionen Record-Linkage und manuelle Nachbearbeitung flossen die Ergebnisse zweier Masterarbeiten ein. Die Erste versuchte, durch eine Auslagerung der probabilistischen Record-Linkage-Berechnungen auf die Grafikkarte eine Beschleunigung zu erreichen. Zwar konnte damit keine signifikante Beschleunigung erreicht werden, es ergaben sich aber neue Methoden und Konzepte, die dennoch zum beschleunigten Ausführung des Record-Linkage führten. Die Zweite erprobte eine Anwendung von Neuronalen Netzen auf die manuelle Nachbearbeitung. Beim Record-Linkage ist mit einer Nachbearbeitung von 5% der Daten zu rechnen. Bei den großen Datenmengen, die im Projekt zu erwarten sind, stellt dies einen erheblichen Aufwand dar. Mit dem Ziel der Verringerung des Aufwandes wurden mehrere Netze mit ca. 90.000 manuellen Nachbearbeitungen trainiert. Dadurch wurde eine Reduzierung des Aufwandes um 80% bei einer Fehlerrate von weniger als einem Prozent erreicht. Es zeigte sich, dass eine Kombination von Netzen (Ensemble) das beste Ergebnis erreichte. Das Netz wurde für die Routine im LKR NRW entwickelt und muss für die Anwendung im ZEBRA-Projekt angepasst werden. Vorläufig soll das Neuronale Netz in die Oberfläche für die manuelle Nachbearbeitung lediglich zur Unterstützung der Arbeit eingebaut und durch den Vergleich mit den manuellen Anpassungen validiert werden. Sollten die Ergebnisse die vorher genannten bestätigen, wird das Neuronale Netz für eine automatische Auflösung der Meldungen verwendet und somit die Nachbearbeitung reduziert. Die Einbettung des Netzes im oben genannten Verfahren in SecuNym-DCC ist geplant.

Die Verzögerung der Fertigstellung von SecuNym-DCC lassen sich maßgeblich auf die Anpassungen des Record-Linkage vom vormaligen EKR NRW für die Verwendung im ZEBRA-Projekt zurückführen. Diese stellten sich als deutlich umfangreicher heraus als ursprünglich angenommen. Da Record-Linkage, Manuelle Nachbearbeitung, Best-Of und Anonymisierung Schlüsselfunktionen darstellen, war es hier erforderlich, geeignete Tests zu entwickeln, die den reibungslosen Ablauf und die ordnungsgemäße Speicherung der Daten absichern.

SecuNym-EC:

Die Entwicklung des Tools für die evaluierende Stelle SecuNym-EC wurde noch nicht begonnen. Das grundlegende Verfahren zur Entschlüsselung des anonymisierten Datensatzes wurde entwickelt.

Testläufe mit Simulationsdaten im Softwarepaket SecuNym

Die in der MACH I durchgeführten Testläufe mit Simulationsdaten konnten noch nicht im gesamten Softwarepaket durchgeführt werden, da die Entwicklung bei SecuNym-DCC noch nicht abgeschlossen ist. Allerdings wurden die Teilanwendungen SecuNym-RT, SecuNym-PSS und SecuNym-DCC bis zum Entwicklungsstand getestet. Dabei zeigte sich, dass die entwickelten Funktionen wie geplant arbeiteten. Bei Durchläufen mit hoher Anzahl (> 100.000) zeigten sich Beschränkungen mit dem verwendeten Datenbanksystem, die zu einem langsamen Ablauf des Imports, der Aufbereitung und der Pseudonymisierung führten. Diese Beschränkungen wurden in SecuNym-RT und SecuNym-PSS beseitigt und Tests mit 5 Millionen Datensätzen erfolgreich durchgeführt.

Viele Feinheiten und Sonderfälle konnten bisher noch nicht ausreichend berücksichtigt werden und es ist davon auszugehen, dass viele Sonderfälle erst im laufenden Betrieb während der Hauptstudie auftreten. Eine Prüfung des gesamten Datenflusses durch alle Teilprogramme konnte aufgrund des derzeitigen Entwicklungsstandes nicht vorgenommen werden. Auch Testläufe mit großen Datenmengen verschiedener Datenhalter durch das gesamte System müssen noch durchgeführt werden.

7_ Modell GKV-Daten: BIPS Bremen

Unterauftragnehmer:

Abteilung Prävention und Evaluation,

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie - BIPS

Einleitung

Dieses Modell hatte das Ziel, ein Konzept zu entwickeln sowie praktisch und inhaltlich zu prüfen, das die Einbindung und Nutzung von GKV-Daten für eine Evaluation des Mammographie-Screening-Programms (MSP) hinsichtlich der Auswirkungen auf die Brustkrebsmortalität ermöglicht und flächendeckend umsetzbar sein sollte. Neben den Datenflüssen und den technischen und institutionellen Voraussetzungen für eine Datenhaltung waren dabei vor allem auch datenschutzrelevante und genehmigungstechnische Aspekte zu berücksichtigen. Da in die Evaluation auch Daten anderer Quellen einfließen sollten und in den GKV-Daten allein nicht die Informationen für alle Evaluationsfragestellungen enthalten sind, waren zudem Linkage-Konzepte so einzubeziehen oder zu entwickeln, dass eine Verknüpfung von Daten aus verschiedenen Quellen mit GKV-Daten auf individueller Ebene möglich sein würden.

Im Rahmen der ersten Machbarkeitsstudie sollten zunächst Fragen des grundsätzlichen Zugangs zu den Daten von GK-Versicherten aus einzelnen Bundesländern geprüft werden. Vor allem war die Frage zu klären, wie GKV-Daten so aufbereitet werden können, damit wissenschaftliche Arbeiten im Sinne einer externen Evaluation des MSP durch Dritte möglich würden. Der Ansatz sollte außerdem komplementär zu den regionalen Modellen der Datenzusammenführung bspw. in NRW und Sachsen sein.

Im Verlauf des ersten Teils der Machbarkeitsphase ergaben sich auf Grundlage erster Zwischenergebnisse zusätzliche Aufgabenstellungen, die in einer zweiten Phase prioritär bearbeitet wurden. Dies betraf zum einen das Auswertungsdesign für die geplanten Evaluationsanalysen in einer Hauptphase sowie die Ergänzung des Endpunktes Tod durch Brustkrebs für die auf GKV-Daten basierende Studienpopulation.

Nachfolgend sind die Erkenntnisse aus beiden Machbarkeitsphasen (MACH I,II) zusammenfassend dargestellt. Die Berichtsstruktur orientiert sich weitestgehend an den

Arbeitspaketen der Machbarkeitsphasen. Zunächst werden die Datenlage und die rechtlich-formale Ausgangslage sowie entsprechende Genehmigungsverfahren zur Nutzung der GKV-Daten für die Evaluation erläutert. Anschließend wird die Nutzbarkeit der GKV-Daten für das Evaluationsvorhaben geprüft. Hier wird insbesondere auf die Güte der Informationen zum Endpunkt Tod in den GKV-Daten und auf Möglichkeiten der Verwendung von Todesursacheninformationen eingegangen. Danach werden die Ergebnisse der ausführlichen Arbeiten zum analytischen Evaluationskonzept mit Fokus auf Reduzierung des Healthy-Screening-Bias vorgestellt. Abschließend werden die Ergebnisse perspektivisch eingeordnet.

Ausgangssituation und Datenbasis

Rechtliche Situation

Bei den GKV-Daten handelt es sich um personenbezogene Sozialdaten, die Angaben über die Gesundheit enthalten (§ 3 (9) Bundesdatenschutzgesetz (BDSG): Besondere Arten personenbezogener Daten) und somit besonders schutzbedürftig sind. Die Übermittlung von Sozialdaten durch eine GKV an forschende Institutionen ist in § 75 SGB X und die Nutzung der übermittelten Daten für die Forschung und Planung in § 28 Abs. 6 Nr. 4 BDSG geregelt. Für jede beteiligte Kasse muss ein eigenes, spezifisches Genehmigungsverfahren durchgeführt werden. Die Kasse stellt dazu bei der zuständigen Aufsichtsbehörde einen Antrag auf Datenübermittlung und Nutzung von Sozialdaten durch Dritte für ein von ihr unterstütztes Projekt. Hierfür müssen ein von der zuständigen Datenschutzbehörde positiv bewertetes Datenschutzkonzept und eine Projektbeschreibung vorliegen. Eine behördliche Genehmigung zur Datenübermittlung und Datennutzung erfolgt immer nur projektbezogen, zweckgebunden und zeitlich begrenzt. Dateneigner bleibt weiterhin die Kasse. Die Kasse entscheidet entsprechend autark, welche Projekte bzw. Fragestellungen sie unterstützt. Alle Datenflüsse der GKV-Daten bedürfen ebenfalls der Zustimmung durch die Kasse. Die Zustimmung ist in jedem Fall zweckgebunden. Nach Ablauf der Projektlaufzeit und der sich anschließenden Zeit passiver Datenhaltung müssen die Daten aufgrund datenschutzrechtlicher Auflagen bei der forschenden Institution komplett gelöscht werden. Komplett anonymisierte Daten verlieren allerdings den Charakter von Sozialdaten und unterliegen dann nicht mehr diesbezüglichen datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

Im Modell GKV-Daten des BIPS erfolgt die Nutzung und Haltung der Daten mittels eines Datenbankservers, in den die übermittelten Daten von mehreren Kassen eingehen (Datenzugang BIPS). Für den Datenzugang BIPS ist für die Übermittlung der Daten zunächst ein Genehmigungsverfahren zu durchlaufen, bei dem neben den Kassen auch Landes- und Bundesbehörden beteiligt sind, und es sind datenschutzkonforme institutionelle Voraussetzungen zu schaffen. Beim Datenzugang BIPS bedarf es bereits vor der Übermittlung an den Datenverarbeiter/-nutzer behördlicher Genehmigungen.

Auf dem Datenbankserver im BIPS sowie in der zugehörigen Vertrauensstelle am Institut für Informations-, Gesundheits- und Medizinrecht (IGMR) (siehe Abschnitt Übermittlung, Haltung und Nutzung der GKV-Daten für die Evaluationsstudie) sind immer nur pseudonymisierte Daten im Zugriff. Personenidentifizierende Merkmale können - sofern für das jeweilige Projekt erforderlich - in einem separaten Verfahren und nach spezieller datenschutzrechtlicher Prüfung von den Kassen ergänzt werden.

Rohdaten bei den Kassen

Neben den Stammdaten der Versicherten, wie Versichertennummer, Vor- und Nachname, Wohnadresse, Geburtsdatum, Geschlecht, Versicherungszeitraum, Versichertenstatus und Austrittsgrund, halten die Kassen für ihre Abrechnungen Leistungsdaten von bis zu fünf zurückliegenden Kalenderjahren vor. Diese Daten werden von den Leistungserbringern versichertenspezifisch an die Kassen übermittelt. Art, Umfang und Informationsgehalt dieser Daten sind gesetzlich geregelt (§§ 295, 300, 301 SGB V). Die Daten werden von den Kassen zur internen Nutzung in ihre jeweiligen Datenbanken eingepflegt. Die Kasse extrahiert dann aus ihrem System die Daten, die einem Nutzer/Datenverarbeiter für die Forschung übermittelt werden. Der Umfang und die Sensibilität der Daten machen den Transport durch spezifisch gesicherte Übermittlungsverfahren (z.B. spezielle Datenträger und Boten) notwendig.

Informationsgehalt der Daten im Hinblick auf die Evaluationsstudie

Hier muss zwischen dem bei der Kasse vorliegenden und dem der forschenden Institution letztendlich zugänglichen Informationsumfang unterschieden werden. Letzterer wird durch ein jeweils projektbezogenes Datenschutzkonzept geregelt. Außerdem sind die Ausprägungen der einzelnen für ein Projekt nutzbaren Merkmale von den

kassenspezifischen Verfahrensweisen im Umgang mit den Rohdaten und von den im Datenschutzkonzept geforderten Vergrößerungen einzelner Informationen abhängig.

Die für die Evaluation am BIPS und SOCIUM zugänglichen Stammdaten enthalten Informationen zu:

- Geburtsjahr (ohne Tag und Monat) der Versicherten,
- Geschlecht,
- Wohnort (vergrößert auf fünfstellige Gemeindekennziffern),
- Anfang und Ende der Versicherungszugehörigkeit und
- Austrittsgrund aus der Versicherung (zum Beispiel: Tod).

Die Leistungsdaten umfassen unter anderem:

1. Fallbezogene Einträge zu stationären Krankenhausaufenthalten und ambulanten Arztbesuchen,
2. ambulant verordnete, in Apotheken abgegebene Medikamente,
3. Einzelangaben (z.B. Diagnose-Codes, Prozeduren-Codes und EBM-Ziffern) zu abrechnungsrelevanten Ereignissen mit unterschiedlichen Zeitangaben,
4. ambulante Diagnosen nur quartalsweise,
5. ambulante Leistungen und Verschreibungen datumsgenau,
6. stationäre Diagnosen pro Aufenthalt,
7. Operationen und Prozeduren datumsgenau.

Aus den ambulanten Leistungsdaten sollten in der Machbarkeitsstudie anhand der von den niedergelassenen Ärzten abgerechneten EBM-Ziffern (Mammographie-Screening: 01750, Abklärungsdiagnostik bei positivem Screening Mammographiebefund: 01753-01757; kurative Mammographie 32470) Angaben zur individuellen Exposition hinsichtlich Screening-Teilnahme abgeleitet werden. Diagnosen für das Mammakarzinom (ICD-10-GM: C50.x) und das in situ-Karzinom der Mamma (ICD-10-GM: D05.x) sind im ambulanten Bereich nach den Qualitäten gesichert, Zustand nach, Verdacht und Ausschlussdiagnose und im stationären Bereich nach Haupt-, Neben- und Aufnahme- sowie Primär und Sekundär-Diagnose differenzierbar.

Einige Daten zur Therapie, z. B. über adjuvante Therapien, Chemotherapeutika oder chirurgische Interventionen (brusterhaltende Operation, Mastektomie) sowie eine Strahlentherapie konnten teilweise den OPS-Codes (= Codes für Prozeduren) entnommen werden.

Verstorbene Versicherte werden über das Merkmal Entlassungsgrund aus dem Krankenhaus oder das Merkmal Grund für Austritt aus der Versicherung intern in den GKV-Daten erfasst: das Sterbedatum entspricht dann dem Entlassungsdatum (Krankenhaus) oder dem Austrittsdatum (Stammdaten). Die in den GKV-Daten fehlende Information zur Todesursache soll prioritär über einen Abgleich mit externen Datenquellen erfolgen, die auf individueller Ebene amtliche Todesursachen vorhalten (z.B. der offiziellen Todesursachenstatistik aus den Statistischen Landesämtern bzw. dem Forschungsdatenzentrum der Länder oder den Epidemiologischen Krebsregistern). Alternativ sollte ein speziell entwickelter Algorithmus (nach Gagnon et al. 2006) auf der Basis von in den GKV-Daten vorliegenden Diagnosen im Jahr vor dem Tod eingesetzt werden.

Verfügbarkeit der Daten

Die Daten im angegebenen Informationsumfang waren im BIPS ab dem Datenjahr 2004 verfügbar. Die ambulanten Leistungsdaten konnten aufgrund einer EBM-Umstellung erst ab dem 01.05.2005 Verwendung finden, davor konnten keine Screening-Mammographien abgerechnet werden. Bei den ambulanten Diagnosedaten war für die Jahre 2004 und 2005 noch mit Qualitätseinschränkungen zu rechnen; die Verschlüsselung von Diagnosen wurde erst zum 01.01.2004 für niedergelassene Ärzte verbindlich eingeführt, mit entsprechenden Anlaufproblemen. Die separate Dokumentation bzw. Abrechnung von ambulanten Operationen in den GKV-Daten erreichte erst in 2007 eine für eine Auswertung brauchbare Vollständigkeit. In der Machbarkeitsphase I konnten beim BIPS Daten bis einschließlich Datenjahr 2011 ausgewertet werden. Die Kassen halten in ihrem System allerdings nur eine begrenzte Anzahl von Datenjahren vor. Hinzu kommt, dass bei kasseninternen Veränderungen in der Datenhaltung nicht unbedingt alle historisch zurückliegenden Leistungsdaten mit in das neue System migriert werden. Daher hängt die zurückreichende Verfügbarkeit primär von dem Zeitpunkt ab, ab dem eine Kasse als Kooperationspartner am Projekt beteiligt ist. Beim Datenzugang BIPS können die einmal übermittelten Daten in einer separaten Datenbank für GKV-Daten für den Zeitraum der bewilligten Projektlaufzeit vorgehalten werden.

Übermittlung, Haltung und Nutzung der GKV- Daten für die Evaluationsstudie

Im Datenzugangsmodell BIPS wurden die Daten von der GKV zunächst an eine Vertrauensstelle übermittelt. Von dort erfolgte eine Weitergabe an das Datenbankmanagement, das eine Anbindung an schon erfolgte Datenlieferungen ermöglichte und die Tabellen mit den GKV-Rohdaten bereitstellte. Die mit der Datenverarbeitung betraute technische Einheit im BIPS führte die epidemiologische Aufarbeitung, inhaltliche Prüfungen und Plausibilitätsanalysen der Daten durch.

Mit der Einrichtung einer Vertrauensstelle wurden datenschutzrechtliche Vorgaben umgesetzt. Die Vertrauensstelle musste organisatorisch, IT-technisch und personell vom Datenbankmanagement und von der Datenverarbeitung getrennt sein. Dort wurden neben einer Pseudonymisierung der Versicherten auch eine Pseudonymisierung von Arztnummern, Betriebsstättennummern und Institutskennzeichen durchgeführt. Dies musste zeitlich über die einzeln gelieferten Datenjahre hinweg individuell und konsistent erfolgen. Weiterhin wurde bereits hier gemäß datenschutz-rechtlicher Auflagen eine Vergrößerung (Aggregation) bestimmter Variablen vorgenommen. Bei der vorgesehenen Dauer des Projekts waren Maßnahmen zur Datensicherung und Archivierung für die Vertrauensstelle vorzusehen, die auch technisch an den zu erwartenden Datenumfang angepasst sind.

Aufbereitung der GKV-Daten

Die Bereitstellung bzw. Übermittlung von Daten durch die Kasse erfolgt in jährlichen Datenpaketen. Da die Rahmenbedingungen für die Haltung und Übermittlung der Daten variieren, musste die Aufbereitung kassenspezifisch und je Datenlieferung erfolgen. Auch konnten aus diesen Gründen die Datenprüfungen nicht exemplarisch erfolgen, sondern mussten für alle zu nutzenden Daten durchgeführt werden. Die Daten der einzelnen Datenlieferungen wurden auf Vollständigkeit und interne Plausibilität geprüft. Aus arbeitsökonomischen Gründen wurden diese zu verschiedenen Aspekten der Datenqualität (Korrektheit der Daten, Vollständigkeit, Informationsgehalt einzelner Variablen, inhaltliche Plausibilität der Informationen) erfolgenden Prüfungen verteilt auf Vertrauensstelle, Datenbankmanagement und Datenverarbeitung durchgeführt. Bei Unstimmigkeiten erfolgte eine Rücksprache mit den Kassen und es wurde - soweit notwendig - eine Korrektur oder eine Neuziehung der Daten bei den Kassen durchgeführt.

Die Datenerhebung für die Hauptphase des Projekts umfasst einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren nach Einführung des Screenings. Für die in diesem Zeitraum auftretenden Veränderungen der Informationsqualität der Daten sind Maßnahmen vorzusehen, die diese Veränderungen aufzeigen und kompensieren. Die Verfahrensweise bei der Pseudonymisierung einzelner Datenpakete muss deshalb gewährleisten, dass über den gesamten Erhebungszeitraum eine zeitliche Nachverfolgbarkeit einzelner Individuen besteht und eine Rückführung von Pseudonymen an und deren Re-Identifizierung durch die Kasse für die gesamte Projektzeit möglich ist.

Die jeweilige Kasse liefert ihre Daten als Auszug einer kassen-individuellen Datenbank. Trotz der für die verschiedenen Kassen einheitlichen Vorgaben zum Inhalt der zu übermittelnden Daten musste daher im BIPS eine Stelle (Datenmanagement) eingerichtet werden, welche die von Kasse zu Kasse und von Jahr zu Jahr strukturell variierenden Datenlieferungen überarbeitet, um einen einheitlichen Datensatz aller Kassen über alle Datenjahre zu gewährleisten. (Eine Übereinstimmung der Datenstrukturen und -inhalte zwischen BIPS und dem UA SOCIUM wurde durch eine gemeinsame Koordination der Datenbearbeitung erreicht).

In der Datenverarbeitung erfolgte eine inhaltliche Prüfung der durch das Datenbankmanagement aktualisierten Rohdatentabellen. Die Daten dieser thematisch und nach Informationsbereichen gegliederten, relational zu verknüpfenden Tabellen wurden dann unter epidemiologischen Gesichtspunkten aufbereitet, um die Studienpopulation zu selektieren und die für die Evaluation notwendigen Informationen zu den einzelnen Studienteilnehmerinnen zu erhalten. Um einen in der Zeit konsistenten Informationsgehalt der einzelnen Variablen zu gewährleisten, erfolgten hier auch Arbeiten, die Änderungen in der Dokumentation von Codes (z.B. Änderung der Feldlänge von EBM-Ziffern von 4- auf 5-stellig), der Kodierung (z.B. Einführung neuer OPS oder ICD Codes) oder der Kodierungsvorschriften bzw. Vergütungsvorschriften medizinischer Leistungen (z.B. im DRG System für die Krankenhäuser) berücksichtigten. Des Weiteren umfasste die Aufarbeitung eine Standardisierung und Zusammenführung der Daten verschiedener Kassen und Berichtsjahre. Die so erstellten Dateien wurden dann deskriptiv für inhaltliche Plausibilitätsprüfungen ausgewertet.

Gesetzliche Auflagen und Genehmigungsverfahren

Für die Nutzung der GKV-Daten im Rahmen der Studie zur Evaluation des Mammographie-Screening-Programms mussten verschiedene Genehmigungsverfahren durchlaufen werden. Die Verwendung der Sozialdaten für die Studie konnte für den Datenzugang BIPS nur nach Datenweitergabe durch die Kassen an das BIPS erfolgen. Die Übermittlung der Sozialdaten von der Kasse zum BIPS und die dortige Nutzung, insbesondere die Weiterleitung von Informationen an eine mögliche DZS, machen eine Genehmigung durch die zuständigen Aufsichtsbehörden erforderlich. Grundlage für diese Genehmigung sind, wie oben bereits erwähnt, ein positives Votum der zuständigen Datenschutzbehörde zum Datenschutzkonzept (DSK) und eine Definition des Verwendungszwecks (=Projektbeschreibung, Forschungsfragen). Dies bedeutet, dass im Rahmen des Projekts nur die im Datenschutzkonzept spezifizierten Variablen der Sozialdaten verwendet werden dürfen und zwar nur für die Beantwortung der zuvor definierten Fragestellungen und nur mit den zuvor definierten Methoden.

Für jede beim Datenzugang BIPS beteiligte Kasse musste ein eigenes Genehmigungsverfahren durchgeführt werden. Die für die Übermittlung von Sozialdaten zuständigen Landesbehörden bzw. das Bundesversicherungsamt genehmigen eine zeitlich begrenzte Nutzung der GKV-Daten entsprechend den Antragsdetails. Für Abgleiche mit anderen Datenquellen zur Anreicherung der GKV-Daten mit Informationen zur amtlichen Todesursache Brustkrebs ist ein zusätzlicher Fluss von Sozialdaten notwendig, der vom Bundesversicherungsamt (BVA) bzw. den zuständigen Landesbehörden genehmigt werden muss.

Für den Datenfluss von GKV-Daten zu einer möglichen gemeinsamen DZS ist eine Datenreduktion erforderlich. Die für eine Selektion von Studienteilnehmerinnen, für eine zeitliche Eingrenzung des individuellen Follow-ups und für eine Analyse erforderlichen Merkmale müssen zuvor auf Basis der GKV-Daten erst mittels entsprechender Algorithmen konstruiert werden. Verhandlungen mit den Kassen über die Auslagerung von Daten in der für die DZS bestimmten reduzierten Form werden erst erfolgen können, wenn die DZS mit entsprechendem juristischem Fundament formal gegründet wurde. Die Weitergabe an eine gemeinsame DZS ist wiederum ein Fluss von Sozialdaten mit entsprechenden

Genehmigungsanforderungen. Das dazu notwendige DSK muss dann neben der finalen Variablenliste und dem zugehörigen Datenflusskonzept auch das abschließende NRW-Modell enthalten. Auch hier kann die Antragstellung erst erfolgen, wenn für die Hauptphase des Vorhabens die Institutionen, die für Ausführung der im NRW-Modell aufgeführten Funktionen erforderlich sind, identifiziert und etabliert sind. Nach Abschluss der zweiten Machbarkeitsstudie und ausführlicher Prüfung aller Rahmenbedingungen stellt sich die Situation allerdings so dar, dass eine DZS nur in wenigen Fällen von Bedeutung sein wird und damit nicht das präferierte Modell für die Hauptphase der Evaluation ist.

Genehmigungsverfahren und Rahmenverträge zu Datenübermittlungen

Für den notwendigen Datenfluss bei der Datenübermittlung von den Kassen zum BIPS wurde ein neues DSK erstellt. Um eine größere Anzahl Kassen einbeziehen und auch Datenjahre ab 2004 für die Evaluation nutzen zu können, wurden verschiedene Varianten für den Zugang zu den Sozialdaten entwickelt. Das DSK ist von der Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI) positiv bewertet worden. Die zugehörige Projektbeschreibung wurde erstellt, mit den bisher kooperierenden Kassen abgestimmt und von verschiedenen Genehmigungsbehörden als ausreichend bewertet worden. Neben den zu verwendenden Daten und Vorgehen zur Pseudonymisierung und Vergrößerung der Daten sind im DSK auch die notwendigen institutionellen Einrichtungen zur Datenhaltung und zum Datentransport sowie die Vorkehrungen zur datenschutzkonformen Zugriffsregelung für die GKV-Daten geregelt. Basierend auf diesen Dokumenten (DSK und Projektbeschreibung) sind inzwischen entsprechende Genehmigungsverfahren für fünf kooperierende Kassen (DAK, HKK, TK, AOK-Niedersachsen und AOK-Bremen) erfolgreich durchgeführt worden. Zum Teil mussten im Laufe dieser Verfahren die Genehmigungsunterlagen noch kassenindividuell angepasst werden. Zusätzlich waren Verhandlungen über bilaterale Rahmenverträge (zur Regelung des Datenaustausches und den damit verbundenen Aufgaben und Pflichten) zwischen den einzelnen Kassen und dem BIPS notwendig, die aktuell weitestgehend abgeschlossen sind. Die inzwischen vorliegenden Genehmigungen umfassen neben der Machbarkeitsphase auch bereits die Hauptphase des Vorhabens, so dass hier im Falle der Fortführung keine erneuten Beantragungen nötig werden.

Ergänzung von Todesursachen in den GKV-Daten

Für die Evaluationsanalysen müssen für die Studienkohorte individuell Informationen zur Todesursache Brustkrebs vorliegen: diese Information fehlt in den GKV-Rohdaten und muss ergänzt werden.

Ein für beide Datenzugangsmodelle (BIPS und SOCIUM) geltendes Konzept zum Datenfluss für ein Mortalitäts-Follow-up wurde erstellt und die technische Durchführbarkeit mit den Mortalitätsstatistiken haltenden Landesbehörden abgestimmt. Gegen das Datenflussmodell bestanden laut dem BfDI, dem Niedersächsischem Landesamt für Statistik und dem BVA keine datenschutzrechtlichen Einwände. Obwohl in der Vergangenheit (bei gleicher Gesetzeslage) im Rahmen anderer Projekte Abgleiche mit den Mortalitätsstatistiken durchgeführt wurden, vertritt der zuständige Rechtsausschuss für die Mortalitätsstatistiken haltenden Institutionen (Forschungsdatenzentrum, FDZ; Statistische Landesämter) aktuell die Auffassung, dass für einen individuellen Abgleich von Daten der Mortalitätsstatistiken nach dem Bundesstatistikgesetz keine gesetzliche Grundlage bestehe. Intensiv geführte Diskussionen und neue Vorschläge ergaben keine tragfähige Lösung und eine Änderung des Bundesstatistikgesetzes im zeitlichen Rahmen des Evaluationsvorhabens ist nicht umsetzbar. Diese Entscheidung des Rechtsausschusses hat zur Konsequenz, dass eine zentrale, einheitliche, für Gesamt-Deutschland flächendeckende und die gesamte GKV-Studienpopulation umfassende Anreicherung mit der amtlichen Todesursache Brustkrebs nicht möglich ist.

Im NRW-Modell ist die hingegen die Einbindung der amtlichen Todesursache vorgesehen und rechtlich möglich. Durch eine Anknüpfung der GKV-Studienpopulation an das NRW-Modell würde in einer DZS eine Ergänzung mit Mortalitätsinformationen erfolgen, allerdings nur für die Teilpopulation, die zuvor mit dem NRW-Modell erfasst wurde.

Eine weitere Möglichkeit, die GKV-Daten mit der amtlichen Todesursache anzureichern, besteht über einen Abgleich mit epidemiologischen Krebsregistern (EKR): da diese regional begrenzt ist und nicht alle EKRs einen solchen Abgleich durchführen können, kann dies wiederum nur für eine Teilpopulation der GKV-Versicherten erfolgen. Für dieses Vorgehen wurden zwei Datenflussmodelle und ein entsprechendes Datenschutzkonzept erstellt. Zudem wurde das Genehmigungsverfahren exemplarisch abgeschlossen sowie ein Abgleich

mit dem LKR NRW und die Anreicherung eines Teils der GKV-Daten mit amtlichen Todesursachen erfolgreich durchgeführt (siehe Abschnitt Anreicherung der GKV-Daten mit amtlicher Todesursache).

Unter diesen Vorgaben für die amtliche Todesursache erhielt die zunächst nur alternativ betrachtete Option, die Todesursache Brustkrebs durch einen GKV-Daten-basierten Algorithmus zu ergänzen, einen höheren Stellenwert, da dieser auf die gesamte Studienpopulation der GKV-Versicherten angewendet werden kann. Folglich wurde diese Option im Rahmen der Mach II intensiver untersucht. Die Validierung und Nutzbarkeit dieses Verfahrens wird im Abschnitt Evaluierung des Algorithmus für Todesursache Brustkrebs beschrieben.

Nutzbarkeit der GKV-Daten für eine Evaluierungsstudie

Vorliegende Rahmenverträge, Genehmigungen und 'Letters of Intent'

Drei überregional (DAK, HKK, TK) und zwei regional (AOK-Niedersachsen und AOK-Bremen) agierende Kassen haben mit einem 'Letter of Intent' ihre Kooperationsbereitschaft für die MSP-Evaluation im Rahmen des Datenzugangsmodells BIPS erklärt. Für die Datenflüsse und die Datennutzung wurden bilaterale Rahmenverträge zwischen den einzelnen beteiligten Institutionen (Kassen, Vertrauensstelle am IGMR, BIPS) abgeschlossen und die Genehmigungsverfahren bei den zuständigen Behörden (Bundesversicherungsamt, Landesbehörden) durchgeführt. Dabei umfassen die Verträge und Genehmigungsunterlagen auch bereits die beabsichtigte 5-jährige Hauptphase. Allerdings ist für einzelne Kassen, die zwar prinzipiell zur Kooperation bereit sind aber aufgrund der derzeit unsicheren Entwicklung in der Versicherungslandschaft der Kassen langfristige Verpflichtungen für Datenlieferungen nicht eingehen wollten, das Genehmigungsverfahren zu aktualisieren. Die vorliegenden Genehmigungen beinhalten ebenfalls die Option, Abgleiche zwischen den GKV-Daten und anderen Datenquellen auf individueller Ebene durchzuführen, wie sie z.B. zur Validierung oder zur Anreicherung mit Todesursachen erforderlich sind. Zur eigentlichen Durchführung dieser datenschutzrechtlich höchst sensiblen Datenflüsse müssen Anträge zur Nutzungserweiterung (im Rahmen der bereits vorliegenden Genehmigungen) gestellt werden, deren Grundlage eine genaue Spezifikation der genutzten Verfahrens, der ausgetauschten Informationen und der beteiligten Institutionen bildet. Für die im Rahmen

der Machbarkeitsphase erfolgten Abgleiche sind diese zusätzlichen Genehmigungsverfahren erfolgreich durchgeführt worden. Mit der gleichen Vorgehensweise können die Anträge auf Nutzungserweiterung für die Abgleiche in der beabsichtigten Hauptphase gestellt werden. In diesem Zusammenhang liegen neben der Kooperation des Landeskrebsregisters (LKR) von Nordrhein-Westfalen als externe Datenquelle für diese Abgleiche bereits für 4 weitere EKR 'Letter of Intent' vor (Bremen, Schleswig Holstein, Hamburg, Niedersachsen).

Flächendeckung und Erfassungsgrad der Bevölkerung durch die GKV-Daten

Im Rahmen des GKV-Modells hängt die Höhe des Anteils der regional einbezogenen weiblichen Bevölkerung davon ab, welche deutschlandweit oder regional agierenden Kassen sich am Evaluationsvorhaben beteiligen. Für die Hauptphase des Vorhabens ist die Integration weiterer Kassen vorgesehen. Auf Basis der bisher zur Kooperation bereiten Kassen ist der momentan abschätzbare Erfassungsgrad der weiblichen Bevölkerung in Abbildung 6.1 dargestellt.

Der durch die kooperierenden Kassen mögliche Abdeckungsgrad der weiblichen Bevölkerung (Altersbereich 50 – 70 Jahre) der einzelnen Bundesländer liegt bei 25% und höher, kann aber unter Hinzunahme weiterer Kassen (auch regional begrenzt) noch gesteigert werden (z.B. für Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Hamburg, Schleswig-Holstein).

Basierend auf den zunächst 4 Kassen umfassenden GKV-Daten am BIPS werden im Zeitraum 2006 bis 2013 insgesamt 3 Millionen Frauen im Alter von 50 bis 69 Jahren in die Studienkohorte eingeschlossen. In jedem weiteren Jahr kommen ca. 140.000 Frauen im Alter von 50 Jahren hinzu. Je Kalenderjahr können ca. 2 Millionen Frauen in diesem Altersbereich beobachtet werden, was für den Zeitraum 2006 bis 2013 eine kumulative Personenzahl von ca. 16 Millionen Personenjahren ergibt. 98,5% dieser Studienpopulation rekrutieren sich derzeit aus Deutschland-weit agierenden Ersatzkassen: Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ist die Versichertenklientel von AOKen unterrepräsentiert, und Versicherte der privaten Krankenkassen (PKK) sind im bisherigen Studienkollektiv nicht eingeschlossen.

Erfassungsgrad in den Modellregionen durch:

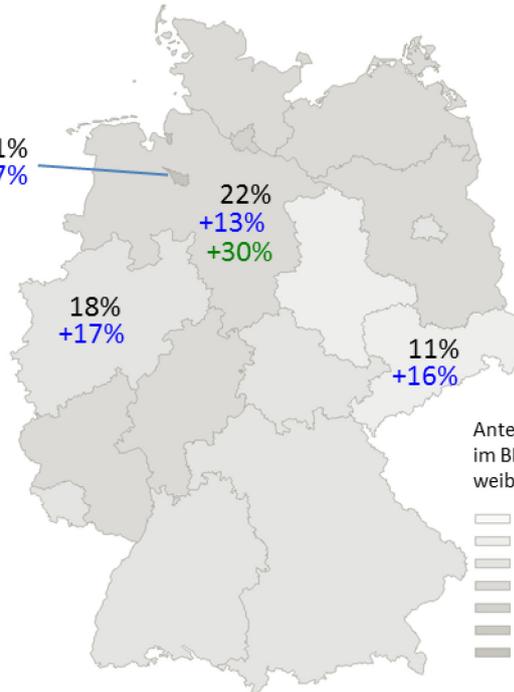
ZEBRA-GKV (BIPS)
BARMER (SOCIUM)
AOK-NI (Schätzung)

61%
+ 7%

22%
+13%
+30%

18%
+17%

11%
+16%



Anteil [%] der aktuell im BIPS erfassten weiblichen Bevölkerung

0- <10
10- <15
15- <20
20- <25
25- <30
30- <60
60- <65

Abbildung 6.1: Abdeckungsgrad durch die bisher zur Teilnahme bereiteten Kassen für die 50-<70-jährigen Frauen in Deutschland nach Bundesländern (2007)

Für die Studienkohorte zur Evaluation des MSP können bei den Studienteilnehmerinnen nur Zeiträume mit durchgehender Versicherung berücksichtigt werden, da sonst etwaige Ereignisse, die relevant für z.B. die Inzidenzkriterien oder die Exposition sind, nicht in den GKV-Daten dokumentiert sein könnten. In Tabelle 6.1 ist beispielhaft für die Frauen, die am 31.12.2011 noch bei einer von 3 mit dem BIPS kooperierenden Kassen versichert waren, dargestellt, wie lange zurückreichend sie durchgehend in den GKV-Daten zu beobachten waren. Die Frauen, die rückwirkend mindestens 4 Jahre nachverfolgt werden konnten, nahmen bei den Altersgruppen über 50 einen Anteil von 84-93% ein, und 70-90% konnten sogar über einen Zeitraum von 8 Jahren und mehr nachverfolgt werden.

In die Studienkohorte werden Frauen ab Alter 50 eingeschlossen. Bei einer Unterteilung der Studienkohorte nach Teilnahmestatus muss das individuell im 2-jährigen Rhythmus wiederkehrend mögliche Screening-Ereignis beobachtet werden. Weiterhin soll ein relativ seltenes Zielereignis (Tod durch Brustkrebs) erfasst werden und für die Prüfung von Einschlusskriterien ein mindestens einjähriges Baseline-Follow-up bei potenziellen Studienteilnehmerinnen vorliegen, dessen Zeitraum nicht in die Analysen zur Evaluation

eingehen kann. Somit ist für eingeschlossene Studienteilnehmerinnen eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein längeres potenzielles Follow-up wünschenswert. Die oberhalb eines Alters von 50 Jahren mit dem Alter stark sinkende Rate des Loss-to-Follow-up ist daher sehr günstig für das Vorhaben.

Tabelle 6.1: Verteilung der am 31.12.2011 versicherten Frauen nach Dauer des zeitlich zurück reichenden, kontinuierlichen Follow-up.

| Alter bei Ende Follow-up (31.12.2011) | | Dauer des kontinuierlichen Follow-up [Anzahl vollständiger Jahre] | | | | | | | | | |
|--|---|---|-------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|--------|--|
| | | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | |
| 40-<50 | N | 41046 | 55722 | 64328 | 106251 | 55433 | 41958 | 36893 | 101846 | 769097 | |
| | % | 3,23 | 4,38 | 5,05 | 8,35 | 4,36 | 3,30 | 2,90 | 8,00 | 60,44 | |
| 50-<60 | N | 28426 | 39514 | 48832 | 64242 | 36833 | 29149 | 25406 | 72884 | 808988 | |
| | % | 2,46 | 3,42 | 4,23 | 5,57 | 3,19 | 2,53 | 2,20 | 6,31 | 70,09 | |
| 60-<70 | N | 17257 | 18878 | 30577 | 21876 | 25834 | 20539 | 14446 | 47650 | 689709 | |
| | % | 1,95 | 2,13 | 3,45 | 2,47 | 2,91 | 2,32 | 1,63 | 5,37 | 77,78 | |
| 70-<80 | N | 15244 | 8773 | 22552 | 5876 | 6324 | 4764 | 4140 | 27988 | 687120 | |
| | % | 1,95 | 1,12 | 2,88 | 0,75 | 0,81 | 0,61 | 0,53 | 3,58 | 87,78 | |
| 80-<90 | N | 6418 | 1621 | 15110 | 1159 | 1595 | 1233 | 695 | 3912 | 292589 | |
| | % | 1,98 | 0,50 | 4,66 | 0,36 | 0,49 | 0,38 | 0,21 | 1,21 | 90,21 | |
| 90-<100 | N | 1130 | 155 | 3464 | 152 | 164 | 139 | 107 | 547 | 55335 | |
| | % | 1,85 | 0,25 | 5,66 | 0,25 | 0,27 | 0,23 | 0,17 | 0,89 | 90,43 | |
| 100+ | N | 34 | 2 | 76 | 4 | 5 | 0 | 4 | 10 | 1302 | |
| | % | 2,37 | 0,14 | 5,29 | 0,28 | 0,35 | 0 | 0,28 | 0,70 | 90,61 | |

Aufbau der Datenbasis

In welchem Umfang Datenjahre einer Kasse genutzt werden können, hängt stark vom Zeitpunkt des Kooperationsbeginns im Rahmen des Vorhabens ab. Der zeitlich begrenzte Zugriff auf Daten bei den Kassen bedingt, dass die Daten für das im Vorhaben geplante gesamte Follow-up in mehreren Etappen von den Kassen bereitgestellt werden. Da zudem für die inhaltliche Prüfung und Qualitätssicherung der Daten Rückfragen an die Kassen möglich sein müssen, sollte die Bereitstellung der Daten durch die Kassen zeitnah und in Form von Datenpaketen zu einzelnen Datenjahren erfolgen. Entsprechend muss die Aufbereitung und Prüfung der Daten zeitnah und in Etappen erfolgen.

Für den Aufbau der ZEBRA-GKV-Datenbank am BIPS wurden mit der Implementierung einer Servererweiterung die technischen Voraussetzungen geschaffen. Im Verlauf von Mach I und II haben die Kassen Leistungsdaten für weitere Kalenderjahre übermittelt, so dass derzeit ein Zugriff auf die Datenjahre 2004 bis 2013 besteht. Die routinemäßigen Plausibilitätsprüfungen hatten verschiedene Unstimmigkeiten in den Daten aufgezeigt, die aber in Kooperation mit den Kassen geklärt werden konnten. Die nutzbaren Datenjahre wurden pseudonymisiert, an den bereits bestehenden Datenbestand angepaßt und in die ZEBRA-GKV-Datenbank eingefügt. Zwei der kooperierenden Kassen haben jetzt Daten für 2014 bereitgestellt und die entsprechende Aufarbeitung dieser Rohdaten wurde im BIPS begonnen.

Im Verlauf der Machbarkeitsphase hat eine der neu kooperierenden Kassen Daten für mehrere Kalenderjahre geliefert. Aufgrund von Missverständnissen beim kasseneigenen Datenschutz war die erste Lieferung allerdings nicht in die ZEBRA-GKV-Datenbank zu übernehmen. Durch den Abschluss weiterer Rahmenverträge konnte die Basis für eine Neuziehung und –lieferung der Daten geschaffen werden, weitere Schritte der technischen Integration dieser Daten stehen aber noch aus. Eine Umsetzung kann direkt nach Beginn der Hauptphase erfolgen.

Getestete Datenflüsse

Eine zentrale Aufgabe der Machbarkeitsphase war, die für die Nutzung der Sekundärdaten in einem Evaluationsvorhaben konzipierten Datenflüsse mit Echtdateien zu testen. Das Zugangs- und Nutzungsmodell für GKV-Daten des BIPS ist in einer Vielzahl anderer Projekte bereits erfolgreich umgesetzt worden und die Zusammenarbeit der beteiligten Institutionen ist etabliert. Das entsprechende Vorgehen wurde bereits in den Abschnitten Übermittlung, Haltung und Nutzung der GKV- Daten für die Evaluationsstudie und Aufbereitung der GKV-Daten dargestellt. Weiterhin konnten die für eine Nutzung von GKV-Daten in einer DZS bzw. für eine Anreicherung der GKV-Daten mit Todesursachen neu zu implementierenden Datenflüsse erfolgreich durchgeführt werden. Da eine DZS für dieses Vorhaben noch nicht implementiert ist, konnten die zugehörigen Datenflüsse nur im Rahmen anderer Abläufe (Abgleich mit Bremer Mortalitätsindex, Abgleich mit LKR NRW) geprüft werden. Dabei entsprachen technisches Vorgehen, Funktionalität der beteiligten Institutionen und

eingesetzte Verfahren in großen Teilen denen, die im NRW-Modell zur Einspeisung von Daten in eine gemeinsame DZS vorgesehen sind.

Im Datenzugangsmodell BIPS wurden für den Datentransfer zwischen den Kassen und der Vertrauensstelle Datenbänder genutzt, die per Bote transportiert wurden. Die Vertrauensstelle für die am BIPS genutzten GKV-Daten ist am Institut für Informations-, Gesundheits- und Medizinrecht (IGMR) der Universität Bremen etabliert. Nach Bearbeitung dort erfolgte eine Weitergabe an das im BIPS angesiedelte Datenmanagement. Die Datenverarbeitung für die epidemiologische Aufarbeitung wurde im BIPS strikt personell getrennt durchgeführt. Jeglicher Zugang zu den GKV-Daten war nur Personen- und Projektbezogen möglich und ist Passwort-geschützt. Alle beteiligten Personen wurden auf das Datengeheimnis verpflichtet. Für eine Anreicherung der GKV-Daten mit Mortalitätsinformationen über einen Abgleich mit externen Datenquellen bzw. für den Datenfluss zu einer möglichen gemeinsamen DZS im Rahmen des NRW-Modells wurden die Datenverarbeitung, die Vertrauensstelle und die Kassen einbezogen.

Ein zentraler Vorgang für die Durchführung eines Abgleichs mit den GKV-Daten bzw. für eine Einspeisung der GKV-Daten in eine gemeinsame DZS ist die Rückführung von BIPS-Pseudonymen an die Kassen und die dortige Re-Identifizierung der Versicherten in den Stammdaten der Kasse. Nur so können die notwendigen Personenidentifikatoren angehängt werden, die im eigentlichen Abgleich bzw. in der DZS die Verknüpfung mit Datensätzen einer anderen Datenquelle ermöglichen. Dies wurde für das Datenzugangsmodell BIPS mit zwei externen Datenquellen (Bremer Mortalitätsindex, Epidemiologisches Krebsregister Nordrhein-Westfalen) und drei Kassen (AOK-Bremen, DAK, TK) geprüft. Obwohl die geprüften Stichproben nur bereits ausgetretene bzw. verstorbene Versicherte weit zurück liegender Datenjahre (beginnend mit 2005 bzw. 2006) enthielten, konnten nahezu alle Versicherten der Stichproben bei den Kassen re-identifiziert werden: Nur für weniger als 0,08% der Stichprobe war dies nicht der Fall.

Die Verknüpfung der Individualdatensätze von GKV-Daten und externer Datenquelle erfolgte auf Basis verschlüsselter Personenidentifikatoren. Dabei handelte es sich um das gleiche Verfahren, das im Rahmen des NRW-Modells eingesetzt wurde. Das System setzt einen bestimmten Satz von Personenidentifikatoren in 22 sogenannte Kontrollnummern um. Auf

Basis des vom OFFIS Institut Oldenburg bereitgestellten UNICON-Moduls konnte eine für Kassen und externe Datenquellen angepasste Software erstellt werden, die eine entsprechende Verschlüsselung vornimmt: Dies wurde in 2 Fällen erfolgreich durchgeführt. Die Kassen und die externen Datenquellen bereiteten die Daten in ihrem jeweiligen System auf und verschlüsselten sie im eigenen Haus. Die verschlüsselten Personenidentifikatoren der Kassen wurden dann an die externe Datenquelle versandt, die den Abgleich durchführte. Hierbei handelte es sich um ein probabilistisches Verfahren, das zunächst anhand von Probeläufen optimiert werden musste.

Die genaue Vorgehensweise für eine Dateneinspeisung in eine DZS kann vollständig erst nach deren Implementierung – sofern weiterhin vorgesehen – dargestellt werden. Da es derzeit in keinem anderen Bundesland als Bremen ein Mortalitätsregister gibt (erst seit kurzem auch in Rheinland-Pfalz), ist auch das für den Abgleich mit dem Bremer Mortalitätsindex gewählte Vorgehen in seiner Gesamtheit für eine Anreicherung der GKV-Daten mit Todesursachen nicht auf andere Regionen in Deutschland übertragbar. Anders ist dies für den mit dem LKR NRW durchgeführten Abgleich, der in dieser Form auch in anderen Krebsregistern erfolgen kann. Daher sind die Details des Vorgehens und die Ergebnisse hierzu im Abschnitt Anreicherung der GKV-Daten mit Todesursachen aufgeführt.

Validierung des Status Tod und des Todesdatums in GKV-Daten

Ergänzend zu den Untersuchungen nach einem Abgleich mit dem Bremer Mortalitätsindex als externer Quelle in Mach I (Stichprobe enthielt einen Teil der 2005 bis 2006 wohnhaft in Bremen Verstorbenen einer kleinen Kasse) konnten in Mach II mittels eines Abgleich mit dem LKR NRW als externer Quelle (Details zum Abgleich folgen im Abschnitt Anreicherung der GKV-Daten mit Todesursachen) zusätzliche Analysen durchgeführt werden. Diese nutzten eine deutlich größere Stichprobe (=alle im Zeitraum 2006 bis 2013 wohnhaft in NRW verstorbenen oder aus der Versicherung ausgetretenen Frauen von zwei großen Kassen) zur Validierung der GKV-Daten bezüglich des Status 'Tod' und des Todesdatums. Dazu wurden die mittels Abgleich ergänzten Informationen der externen Quellen als Goldstandard betrachtet. Im Folgenden werden primär die Ergebnisse der größeren Stichprobe präsentiert, da diese validere Ergebnisse lieferte, detailliertere Untersuchungen ermöglichte und in der Zusammensetzung eher die Studienkohorte für dieses Vorhaben repräsentierte.

Ergebnisse

Unter den laut den ZEBRA-GKV-Daten verstorbenen Frauen der NRW Stichprobe stimmte bei 96,31% (in der BreMI-Stichprobe waren dies 96,8%) der Fälle das Austrittsdatum genau mit dem LKR-Sterbedatum überein (Tabelle 6.2). Abweichungen zwischen diesen Datumangaben traten in beide Richtungen auf, aber nur bei 0,17% waren diese größer als ein Monat. Von den laut ZEBRA-GKV-Daten nicht verstorbenen Frauen stellen nur die Fälle mit amtlichem Sterbedatum am oder vor Datum des Austritts aus der Versicherung die in den ZEBRA-GKV-Daten untergefassten Todesfälle dar.

Tabelle 6.2: Differenz zwischen Datum des Versicherungsendes und dem offiziellen Sterbedatum für alle Abgleichtreffe, getrennt nach Tod laut ZEBRA-GKV-Daten

| Differenz Versicherungsende und offizielles Sterbedatum | Tod (laut ZEBRA-GKV) | | | |
|--|----------------------|--------|--------|--------|
| | nein | | Ja | |
| | N | % | N | % |
| Mehr als 1 Jahr nach Versicherungsende | 1 085 | 47,65 | 4 | 0,02 |
| 1 Monat bis 1 Jahr nach Versicherungsende | 153 | 6,72 | 16 | 0,07 |
| 1 Tag bis 1 Monat nach Versicherungsende | 41 | 1,80 | 736 | 3,04 |
| Keine Differenz | 616 | 27,05 | 23 288 | 96,31 |
| 1 Tag bis 1 Monat vor Versicherungsende | 57 | 2,50 | 117 | 0,48 |
| 1 Monat bis 1 Jahr vor Versicherungsende | 319 | 14,01 | 17 | 0,07 |
| Mehr als 1 Jahr vor Versicherungsende | 6 | 0,26 | 2 | 0,01 |
| All | 2 277 | 100,00 | 24 180 | 100,00 |

Die Trefferquoten unterschieden sich zwischen den Datenjahren nur gering. Unter den laut ZEBRA-GKV-Daten im Krankenhaus verstorbenen Frauen lag die Trefferquote etwas höher (95,74%) als bei den laut ZEBRA-GKV-Daten außerhalb des Krankenhauses verstorbenen Versicherten (93,18%).

Mit steigendem Alter nahm der Anteil der laut ZEBRA-GKV-Daten aus anderen Gründen Ausgetretenen stark ab: Unter diesen stieg dann zwar der Anteil der laut LKR verstorbenen Fälle mit dem Alter an, dies machte unter allen Verstorbenen aber nur einen kleinen Teil aus. Unter den laut LKR Verstorbenen lag der Anteil der in den ZEBRA-GKV-Daten nicht korrekt erfassten Todesfälle im Altersbereich 50 bis 65 Jahre zwischen 5% und 5,6%, in älteren Altersgruppen war dieser Anteil geringer.

Fazit

Im für ZEBRA relevanten Alterssegment ist nur ein sehr kleiner Anteil der tatsächlich Verstorbenen in den GKV-Daten nicht korrekt mit dem Status 'Tod' gekennzeichnet. Dabei stellt der hier auf Basis von Abgleichtreffern bestimmte Wert von 3,95% einen möglichen Maximalwert dar: Der tatsächliche Wert wird deutlich niedriger liegen, da die Trefferrate durch Datenfehler in den je nach Abgleichverfahren verwendeten Personenidentifikatoren begrenzt wird und nicht alle Verstorbenen korrekt zugeordnet werden (siehe folgenden Abschnitt "Anreicherung der GKV-Daten mit amtlicher Todesursache"). Es bestehen keine Hinweise, dass in den GKV-Daten eine systematische Über- oder Untererfassung von Todesfällen vorliegt. Bei (mindestens) 96,3% der in den ZEBRA-GKV-Daten identifizierten Verstorbenen stimmt das Sterbedatum exakt mit der amtlichen Angabe überein; Abweichungen von über einem Monat treten nur bei wenigen Fällen auf. Vor diesem Hintergrund kommen wir zu der Schlussfolgerung, dass mit den jetzt geprüften Verfahren eine sehr zuverlässige Identifizierung von Todesfällen gelingt.

Anreicherung der GKV-Daten mit amtlicher Todesursache

In Abstimmung mit dem LKR NRW, den Kassen, dem Datenschutz und den Genehmigungsbehörden konnte für den im Rahmen der Mach II durchgeführten Abgleich ein Vorgehen gewählt werden, das im Rahmen des ZEBRA-Projekts sowohl genehmigungsfähig als auch praktisch durchführbar ist. Die für den Genehmigungsprozess erstellten Dokumente können ggf. in der Hauptphase weiter genutzt werden. Das für diesen Abgleich gewählte, neu erstellte Konzept nutzt die im LKR übliche Verschlüsselung personenbezogener Daten (über den Pseudonymisierungsdienst). Das Verfahren wurde in enger Abstimmung zwischen LKR NRW und den beteiligten Kassen technisch implementiert und mit am BIPS gezogenen Testdatensätzen erfolgreich geprüft. Der Abgleich mit einer Stichprobe von Frauen, die (laut GKV-Daten) in den Jahren 2006 bis 2013 ausgetreten bzw. verstorben sind, ist abgeschlossen, und die Daten für die vom LKR NRW identifizierten Verstorbenen wurden an das BIPS übermittelt. Der Abgleich wurde mit einem probabilistischen („klassischen“) und mit einem „alternativen“ deterministischen Ansatz umgesetzt.

Details zum Vorgehen für den Abgleich

Aus der ZEBRA-GKV-Datenbank am BIPS wurde auf Basis der Daten von zwei der kooperierenden Kassen eine Stichprobe an Frauen gezogen, die in den Kalenderjahren 2006 bis 2013 ein Ende des Versicherungsverhältnisses aufgrund von Tod oder aus anderen Gründen aufwiesen. Zusammen mit einer anonymen Kommunikations-ID wurden die BIPS-Pseudonyme dieser Versicherten an die Bremer Vertrauensstelle übermittelt, dort in einem ersten Schritt de-pseudonymisiert (=Umsetzung in die Kassenpseudonyme) und dann an die Kassen weitergegeben. Bei der Kasse wurden die Kassenpseudonyme in die eigentliche Versichertennummer übersetzt und die entsprechenden Versicherten in den Stammdaten der Kasse reidentifiziert. Die jeweilige Kasse erstellte dann eine Datei mit den benötigten Personenidentifikatoren. Diese Arbeitsschritte müssen für jeden Abgleich auf Individualebene der GKV-Daten mit anderen Datenquellen durchgeführt werden. Für das probabilistische Abgleichverfahren wurden diese Personenidentifikatoren dann bei der Kasse mit Hilfe des vom LKR NRW angepassten EpiCan-Tools für die Bildung von Kontrollnummern vorbereitet und verschlüsselt. Dazu wurden jeweils die Personenidentifikatoren einer Versicherten auf zwei verschiedene Dateien aufgeteilt. Die dabei je Kasse entstandenen zwei Exportdateien (eine mit Identitätskryptogrammen für die Generierung von Kontrollnummern, eine mit Transport-verschlüsselten Klartext-Identitätsmerkmalen) wurden an das LKR NRW übermittelt. Von dort wurde zunächst jeweils eine der Dateien an den Pseudonymisierungsdienst übermittelt, um die eigentlichen Kontrollnummern zu erstellen, die für den Abgleich im LKR NRW benötigt wurden. Nach der Zusammenführung der im LKR NRW verbliebenen Klartextdaten mit den jeweiligen Kontrollnummerdatensätzen erfolgte im LKR NRW der Abgleich mit den im dortigen Mortalitätsregister verfügbaren Daten aller seit 2005 in NRW wohnhaft Verstorbenen. Im 'klassischen', probabilistischen Verfahren wurden Informationen zu Namen, Geburtsdatum, Geschlecht und Wohnort zur Identifizierung der Personen genutzt (z.T. als Kontrollnummern verschlüsselt), in einem 'alternativen', deterministischen Verfahren wurden lediglich Geschlecht, Geburtsdatum, Sterbedatum und Kreiskennziffer des Wohnortes verwendet.

Für die Abgleichtreffer wurde jeweils eine Ergebnisdatei erstellt, die neben der Kommunikations-ID zusätzlich nur die ICD-10-kodierte Todesursache und das Todesdatum

enthielt. Diese Datei wurde an das BIPS übermittelt und konnte dort mittels der Kommunikations-ID zur Anreicherung des Analysedatensatzes genutzt werden.

Ergebnisse

Insgesamt umfasste die beim BIPS gezogene Abgleichstichprobe 259 585 Frauen, die im Zeitraum 2006 bis 2013 ein Ende ihrer Versicherung aufwiesen. Für alle Frauen der Abgleichstichprobe wurde in der Vertrauensstelle erfolgreich das BIPS-Pseudonym gegen ein entsprechendes Kassenpseudonym ausgetauscht. Bei den Kassen konnte für N = 139 (0,05%) der Frauen kein passendes Kassenpseudonym zugeordnet werden, weitere N = 42 (0,02%) konnten nicht im Stammdatenbestand re-identifiziert werden. Für N = 2 (0,001%) der Frauen lagen keine Adressdaten vor, und für N = 6 (0,002%) der Frauen gab es nur eine Auslandsadresse. Weiterhin wurden von den Kassen aufgrund der dort detaillierter vorliegenden Adressdaten weitere N = 3 285 (1,27%) Frauen bestimmt, die keinen Wohnsitz in NRW aufwiesen.

Somit verblieben N = 256 111 Frauen der Stichprobe, für die potenziell ein Abgleich mit den LKR NRW-Daten möglich war und von denen N = 25 528 Versicherte in den ZEBRA-GKV-Daten als bei Austritt verstorben klassifiziert wurden. Von diesen konnten N = 24 180 (94,72%) Fälle mit Datensätzen des LKR NRW gelinkt werden (Tabelle 6.3). Die Trefferquoten unterschieden sich zwischen den Kassen nur gering.

Unter den 230 583 Versicherten, die aus anderen Gründen als 'Tod' die Kasse verlassen hatten, waren 2 277 (0,99%) Frauen, bei denen im LKR NRW eine Todesmeldung vorlag; hierbei sind auch 1 279 Fälle eingeschlossen, die erst nach ihrem Austritt aus der Versicherung verstarben (Tabelle 6.2). Bei 998 Fällen lag das offizielle Sterbedatum am oder vor dem Austritt aus der Versicherung, diese Gruppe bildet die nicht in den ZEBRA-GKV-Daten erfassten Todesfälle ab. Alle Abgleichstreffer wiesen im probabilistischen Abgleich sog. Übereinstimmungsgewichte auf, die eine Klassifizierung als 'sichere' Treffer erlaubten.

Tabelle 6.3: Anzahl Abgleichtreffer und Trefferquote der ausgetretenen Versicherten mit Daten des LKR NRW stratifiziert nach Kasse und Status 'Tod' laut den ZEBRA-GKV-Daten

| | | Abgleichtreffer beim LKR NRW | | | | |
|---------------|------------------------|------------------------------|--------------|---------------|--------------|----------------|
| | | nein | | ja | | Gesamt |
| Kasse | verstorben (ZEBRA-GKV) | N | % | N | % | N |
| Kasse A | nein | | | | | |
| | ja | 791 | 5,38 | 13 918 | 94,62 | 14 709 |
| Kasse B | nein | 127 595 | 99,13 | 1 120 | 0,87 | 128 715 |
| | ja | 557 | 5,15 | 10 262 | 94,85 | 10 819 |
| Gesamt | nein | 228 306 | 99,01 | 2 277 | 0,99 | 230 583 |
| | ja | 1 348 | 5,28 | 24 180 | 94,72 | 25 528 |
| Gesamt | | 229 654 | 89,67 | 26 457 | 10,33 | 256 111 |

Betrachtet man als Grundgesamtheit jetzt alle in den GKV-Daten als verstorben Identifizierten (N = 25 528), so erhielten 2,15% (N = 549) mit keinem der beiden Verfahren einen Abgleichtreffer, und 90,23% (N = 23 034) wurden von beiden Verfahren übereinstimmend mit dem gleichen Treffer verknüpft (Tabelle 6.4). Hinzu kamen Fälle ohne Treffer beim probabilistischen, aber mit Treffern beim deterministischen Verfahren (3,13%, N = 799) bzw. in der umgekehrten Kombination (3,49%, N = 892). Nur bei 3 Fällen (0,01%) wurden im deterministischen Verfahren zwei (verschiedene) Treffer der gleichen verstorbenen Versicherten zugeordnet. Von den laut GKV Verstorbenen erhielten beim probabilistischen Abgleich 94,72% (N = 24 180) einen ein-eindeutigen Treffer, beim deterministischen Verfahren waren dies 93,36% (N = 23 833).

Tabelle 6.4: In den GKV-Daten als verstorben identifizierte Versicherte differenziert nach Trefferstatus im probabilistischen und im deterministischen Abgleich mit den Daten des LKR NRW

| Differenzierung nach Trefferstatus | N | % |
|---|--------|--------|
| Gleicher eindeutiger Treffer in beiden Verfahren | 23 034 | 90,23 |
| Probabilistisch eindeutiger Treffer, kein deterministischer Treffer | 892 | 3,49 |
| Deterministisch eindeutiger Treffer, kein probabilistischer Treffer | 799 | 3,13 |
| Fälle mit Doppeltreffern im deterministischen Verfahren | 3 | 0,01 |
| Fälle ohne Treffer | 549 | 2,15 |
| Gesamt (alle in den GKV-Daten als verstorben identifizierten) | 25 528 | 100,00 |

Fazit

Mit 94,7% besteht eine hohe Trefferquote beim klassischen probabilistischen Abgleich zwischen LKR NRW und zwei Kassen für verstorbene Versicherte aus NRW. Alle Abgleichtreffer besaßen die Qualität 'sicher', so dass eine manuelle Nachbearbeitung 'möglicher' Treffer nicht notwendig war. Das 'alternative' deterministische Abgleichverfahren zeigt eine ähnlich hohe Trefferquote wie das 'klassische' Verfahren. Beide Verfahren sind nicht exakt, daher liegt der Prozentsatz übereinstimmender Treffer niedriger als die Trefferquoten der einzelnen Verfahren. Allerdings ist es höchst unwahrscheinlich, dass es sich bei den im "alternativen" Verfahren gegenüber dem "klassischen" Verfahren zusätzlich gefundenen Treffern um Falsch-Positive handelt, da Verstorbene mit definitiven Abweichungen zwischen Sterbedatum LKR und Sterbedatum GKV im "alternativen" Verfahren in keinem Fall zu einem falsch-positiven Treffer geführt haben. Es ist also davon auszugehen, dass es sich hierbei jeweils um tatsächlich Verstorbene und in der Zuordnung um die gleichen Personen handelte, die im klassischen Verfahren unentdeckt geblieben sind.

Berücksichtigt man, dass auch elektronische Datenbestände fehlerbehaftet sind, ist die erreichte Trefferquote als sehr gut zu bewerten. Nach einer Schätzung des LKR NRW enthält deren Datenbestand, der auf Angaben der von den Kommunalen Rechenzentren zur Verfügung gestellten Todesmeldungen aus den Einwohnermeldeämtern und den Todesursachen von IT.NRW beruht, ca. 2% bis 3% fehlerhafte Daten, und eine ähnlich hohe Fehlerrate kann bei den Stammdaten der GKV angenommen werden. Im für ZEBRA relevanten Alterssegment sind 3,95% der Verstorbenen in den GKV-Daten nicht korrekt mit dem Status 'Tod' gekennzeichnet. Diese konnten aber trotzdem korrekt zugeordnet werden, weil die ‚aus anderen Gründen‘ ausgetretenen Versicherten in den Abgleich mit eingeschlossen wurden. Zudem zeigten die TU-Vergleiche, dass speziell die Brustkrebsmortalität nicht differentiell durch die nicht vollständig korrekte Erfassung beeinflusst wurde. Vor diesem Hintergrund kommen wir zu der Schlussfolgerung, dass mit den jetzt geprüften Verfahren eine sehr zuverlässige Anreicherung der GKV-Daten mit Todesursachen auf individueller Ebene gelingt.

Evaluierung des Algorithmus für Todesursache Brustkrebs

Vorgehen

Ziel war hier, einen Algorithmus zu implementieren und validieren, der basierend auf GKV-Daten für verstorbene weibliche Versicherte differenziert, ob bei ihnen die Todesursache Brustkrebs (TU C50) vorlag oder nicht.

Auf Basis von kanadischen Routinedaten hatten Gagnon et al. (2006) einen Algorithmus zur Identifizierung von Frauen entwickelt, die an Brustkrebs verstorben waren. Als Kriterien wurden im Algorithmus ICD-9-kodierte stationäre Diagnosen genutzt. Für Brustkrebs als Todesursache waren bei Gagnon et al. drei Kriterien zu erfüllen: Die Patientin musste eine Brustkrebsdiagnose (ICD-9: 174.0-174.9) mit oder ohne regionale Metastasierung (ICD-9: 196.0-196.9), eine Diagnose mit Hinweis auf Fern-Metastasierung (ICD-9: 197.0-199.0) und eine Diagnose mit Hinweis auf ein terminales Krankheitsstadium vorweisen. Für das stationär verstorbene Kollektiv konnte bei Gagnon et al. zusätzlich auf Details der Tumorerkrankung, wie z.B. den Sitz des Primärtumors, Daten zur Palliativbehandlung und den regionalen bzw. Fern-Metastasierungsstatus zurückgegriffen werden. Diese letzteren Informationen sind in GKV-Routinedaten allenfalls als ICD-10-Schlüssel C77-C80 Sekundäre bösartige Neubildung dokumentiert.

Aufbauend auf Vorarbeiten des BIPS erfolgten im SOCIUM und im BIPS die Programmierung des GKV-Daten-basierten Algorithmus für die TU C50. Zur Adaptierung des Algorithmus auf deutsche Routinedaten wurden die Diagnose-Kriterien in die 2006 verwendeten ICD-10-GM Schlüssel umgesetzt. Wie in der kanadischen Arbeit wurden Krankenhausdaten des letzten und der früheren Aufenthalte ausgewertet mit einem Zeitraum von einem Jahr vor dem Tod. Zusätzlich zum Ansatz von Gagnon et al. berücksichtigten wir die in den GKV-Daten vorhandenen ambulanten Diagnosen (ICD-10-GM) und nahmen im stationären Bereich Unterscheidungen zwischen Haupt- und Nebendiagnosen vor. In der Gruppe der Verstorbenen wurden dann verschiedene Kriterien abgefragt.

Nach ersten deskriptiven Analysen wurden zusätzlich weitere Kriterien bestimmt, um mögliche optimierte Varianten des Algorithmus zu erstellen und zu prüfen. Aus diesen Kriterien wurden verschiedene Kombinationen zusammengestellt, die, wenn erfüllt, einer Verstorbenen die vermutete Todesursache ‚Brustkrebs‘ zuweisen. Für eine Algorithmus-

Variante wurden z.T. mehrere Kombinationen parallel verwendet. Einige Kombinationen erwiesen sich als ungeeignet (z.B. durch zu geringe Prävalenz) und wurden nicht weiter verfolgt.

Schließlich wurden 12 Varianten des Algorithmus geprüft. Jede Algorithmus-Variante wurde separat für die Stichprobe der Verstorbenen angewendet und die Ergebnisse mit der amtlichen Todesursache ‚Brustkrebs‘ verglichen. Als Kriterien der Übereinstimmung wurden die Richtig-Positiv-Rate (Sensitivität), die Richtig-Negativ-Rate (Spezifität) sowie der positive und negative prädiktive Wert (PPV und NPV) berechnet. Alle Werte sind in % angegeben.

Für die Validierung wurden zwei Strategien verfolgt. Zum einen wurden auf Populationsebene die auf Basis der GKV-Daten und der Algorithmus-Anwendung bestimmten Brustkrebsmortalitätsraten mit denen externer Statistiken verglichen. Zum anderen erfolgte für zwei regional begrenzte Stichproben von verstorbenen bzw. ausgetretenen Versicherten ein Abgleich mit den Daten des Bremer Mortalitätsindex (BreMI) bzw. des LKR NRW. Somit konnte auf Individualebene ein Vergleich der mit dem Algorithmus bestimmten und der amtlichen Todesursache (=ICD-kodiertes Grundleiden) durchgeführt werden.

Ergebnisse auf Populationsebene

Zum Vergleich der mit Hilfe des Algorithmus ermittelten Mortalitätsraten für Brustkrebs wurden die altersstratifizierten Brustkrebsmortalitätsraten für verschiedene Kalenderjahre vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD; www.krebsdaten.de) herangezogen. Die GKV-Daten basierten Raten wurden als Quotient aus den für ein Kalenderjahr mit dem Algorithmus identifizierten Brustkrebstodesfällen und den am 01.07. des betreffenden Jahres Versicherten berechnet.

Der Basis-Algorithmus identifizierte Fälle, bei denen eine Diagnose C50 vorlag, Metastasen bekannt waren und für die Indikatoren einer terminalen Phase berichtet wurden. Mit einer zusätzlichen Modifikation des Algorithmus, mit der nachträglich Fälle mit einer Hauptentlassungsdiagnose für andere Krebsarten im Jahr vor dem Tod ausgeschlossen wurden, konnte eine gute Übereinstimmung der altersspezifischen Brustkrebsmortalitätsraten im Vergleich mit dem ZfKD erreicht werden (Abbildung 6.2).

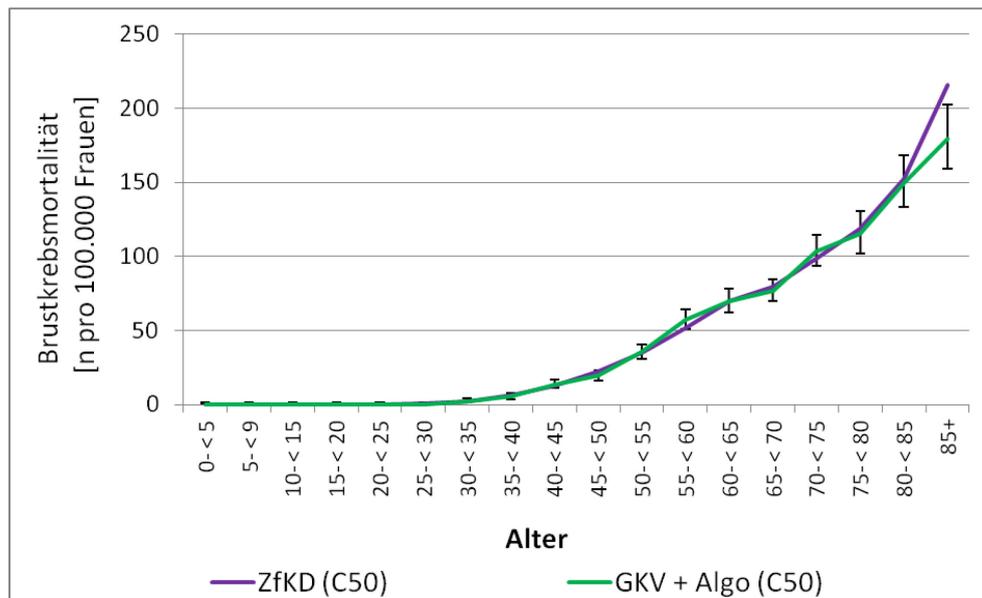


Abbildung 6.2: Vergleich der mit Hilfe des Algorithmus (C50 + Metastasen + Terminale Phase + Ausschluss von Fällen mit Hauptentlassungsdiagnose für anderen Krebs im Jahr vor Tod) in den GKV-Daten bestimmten, altersspezifischen C50-Mortalitätsraten mit denen vom ZfKD für das Jahr 2007

Ergebnisse auf Individualebene

Aus dem Abgleich mit dem LKR NRW konnten 22.413 Todesfälle für die Analysen herangezogen werden, von denen 2.450 (10,9%) eine amtliche Todesursache C50 aufwiesen. Beim Vergleich der Gütekriterien der 12 Varianten des Algorithmus, fand sich eine Variante, bei der die Sensitivität knapp 91% betrug, die Spezifität lag bei fast 98%. Der Negative Prädiktwert lag bei 99% und der Positive Prädiktwert lag mit 81,7% ebenfalls hoch: diese Variante wies die besten Gütekriterien auf. Sie umfasste die Kombination

- Hauptentlassungsdiagnose Brustkrebs *und/oder*
- [Stationäre Nebendiagnose oder ambulante gesicherte Diagnose Brustkrebs] in Kombination mit [Hauptentlassungs- oder Nebendiagnose oder ambulant gesicherte Diagnose zu sekundären Neubildungen] und [Hauptentlassungs- oder Nebendiagnose oder ambulante gesicherte Diagnose, die eine terminale Krankheitsphase anzeigt] und [keine Hauptentlassungsdiagnose für ausgewählte andere Tumore].

Zusätzlich wurden nach Teilnahmestatus stratifizierte Analysen durchgeführt. Der Vergleich der Gütekriterien bei Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen zeigte bei der ausgewählten Algorithmus-Variante geringe Unterschiede.

Fazit

Als gute Optimierung für einen auf die Daten der GKV optimierten Algorithmus erwies sich eine Variante, die neben den von Gagnon et al. vorgeschlagenen Kriterien zusätzlich das Auftreten von stationären Hauptentlassungsdiagnosen anderer Tumore außer Brustkrebs berücksichtigte.

Ziel war es, einen GKV-Daten-basierten Algorithmus zur Identifizierung von vermuteten Brustkrebstodesfällen unter verstorbenen Versicherten zu erstellen, der möglichst nahe an eine auf der amtlichen Todesursache basierenden Zuordnung heran kommt. Durch Verwendung möglichst gut differenzierender Kriterien (bzw. Kombination dieser Kriterien) konnte eine Optimierung erreicht werden. Während die amtliche Todesursache auf Angaben beruht, die von einem gegebenenfalls mit der Patientin nicht vertrauten Arzt im Totenschein festgehalten werden, bezieht der GKV-Daten basierte Algorithmus für jede Verstorbene in gleichem Maße alle im Vorfeld des Todes vergebenen Diagnosen (zumindest für den hier betrachteten Zeitraum von einem Jahr) mit ein. Vor diesem Hintergrund war das Erreichen einer exakten Übereinstimmung nicht zu erwarten.

Wir sehen die Verwendung des Algorithmus als brauchbare Alternative für die Teilpopulationen der ZEBRA-GKV-Kohorte an, für die keine amtliche Todesursache über kooperierende EKR ergänzt werden kann.

Vorarbeiten zur Übermittlung von GKV-Daten an eine DZS

Die Übergabe von Informationen aus den GKV-Daten in eine gemeinsame Datenzusammenführende Stelle (DZS) wurde über eine Anbindung an das ‚Modell EKR NRW‘ vorgesehen. In Kooperation mit den Kollegen in Münster wurde auf Basis einer Liste von an die DZS zu übermittelnden Merkmalen eine Schnittstelle definiert, die es erlaubt, das für das NRW-Modell konzipierte Meldetool für eine Einspeisung von Daten in die DZS zu nutzen. Das Meldetool muss dazu bei jeder Kasse (zur Einspeisung der personenbezogenen Daten (IDAT)), beim BIPS und beim SOCIUM (zur Einspeisung der epidemiologischen Daten (EDAT))

und in der Vertrauensstelle (zur Zusammenführung von IDAT und EDAT) implementiert werden.

Für eine Übermittlung von Informationen aus GKV-Daten zur gemeinsamen DZS ist eine Datenreduktion erforderlich, da zum einen datenschutzrechtliche Vorgaben einzuhalten sind und zum anderen die im NRW-Modell vorgesehene Datenstruktur nicht bedient werden kann. Eine Liste der an die gemeinsame DZS zu übermittelnden Merkmale wurde bereits im Konzeptpapier zum GKV-Modell präsentiert. Die Weitergabe an die DZS ist wiederum ein Fluss von Sozialdaten, der genehmigt werden muss. Das dazu notwendige DSK muss dann neben der finalen Variablenliste und dem zugehörigen Datenflusskonzept auch das abschließende NRW-Modell enthalten sowie die ausführenden Institutionen benennen. Verhandlungen mit den Kassen über die Auslagerung von Daten in der für die DZS bestimmten reduzierten Form werden erst erfolgen können, wenn die DZS mit entsprechendem juristischem Fundament formal gegründet wurde.

Eine gemeinsame DZS ist noch nicht etabliert und Genehmigungen, die auf dem NRW-Modell basieren, liegen noch nicht vor. Daher wurden Teile der für diese Datenflüsse einzusetzenden Verfahren in nicht direkt vom Vorhaben abhängigen Settings geprüft. Für die Linkage-Prozesse in der DZS ist im Rahmen des NRW-Modells eine Verknüpfung der Individualdatensätze auf Basis verschlüsselter Personenidentifikatoren vorgesehen. Bei den geprüften Datenflüssen wurden hierbei sowohl die im NRW-Modell vorgesehene Verschlüsselung der Personenidentifikatoren bei den Kassen und den externen Datenquellen als auch das im NRW-Modell vorgesehene probabilistische Abgleichverfahren eingesetzt (siehe Abschnitt Getestete Datenflüsse).

Das NRW-Modell, über dessen modifiziertes Meldetool eine Einspeisung von Informationen aus den GKV-Daten in die gemeinsame DZS erfolgen soll, ist noch nicht komplett endgültig spezifiziert, die technischen Details für den Eingang der Daten sind aber weitestgehend festgelegt. So soll der Dateninput in das Meldetool mittels XML-Dateien erfolgen. Der zunächst gewählte Ansatz, vorhandene Software zur Erstellung dieser Dateiformate zu verwenden, konnten nach einem Softwareupdate nicht weiter verfolgt werden, da die Software nur noch fehlerhaft funktionierte. Vorgesehen ist nun, die XML-Dateistruktur direkt

mit der Statistik-Software SAS zu generieren, was aber einen deutlich höheren Programmieraufwand bedeutet.

Die in der Praxis geprüften Abläufe und Vorgehensweisen können sowohl bei einer zentralen, gemeinsamen DZS als auch bei einer dezentralen, nur Teilpopulationen bzw. -datensätze betreffenden DZS eingesetzt werden. Letzteres hätte unter anderem den Vorteil, dass aufgrund einer geringeren Anzahl von zu beteiligenden Institutionen und einer geringeren Anzahl zu spezifizierender Datenflüsse und Methoden Genehmigungsprozesse erleichtert würden.

Konzeptdetails für die Evaluationsanalysen auf Basis der GKV-Daten

Wie bereits im Einführungskapitel ausgeführt, bleibt für eine Untersuchung der Auswirkungen des MSP auf die Brustkrebsmortalität nur der analytische Vergleich von MSP-Teilnehmerinnen (T) und Nicht-Teilnehmerinnen (NT) auf Basis einer Beobachtungsstudie. In diesem Design sind strukturelle Ungleichheiten zwischen T und NT zu erwarten, die auch Auswirkungen auf den betrachteten Endpunkt haben (so genannte 'Confounder'). Diese Ungleichheiten setzen sich aus mehreren Komponenten zusammen. Um für diese Ungleichheiten eine effektive Balancierung der Studienpopulation bzw. Berücksichtigung in der Analyse zu erreichen, müssen alle Komponenten adressiert werden. Erschwerend kommt hinzu, dass nicht bekannt ist, welche Faktoren tatsächlich für die betrachtete Studienpopulation als wirksame Confounder in Erscheinung treten.

Grundsätzlich wird die Verzerrung in der Mortalität zwischen T und NT einerseits durch Mortalitäts-relevante Faktoren beeinflusst, die mit einer erhöhten oder erniedrigten Wahrscheinlichkeit assoziiert sind, dass sich eine anspruchsberechtigte Frau für oder gegen eine Teilnahme entscheidet: dies führt zum eigentlichen Selbstselektions- oder Healthy Screenee Bias. Hierbei spielen langfristig wirkende bzw. chronische sowie kurzfristig wirkende Faktoren eine Rolle. Eine weitere Gruppe von Faktoren bedingt oder verhindert direkt eine Teilnahme, z.B. durch eine schwere Erkrankung, oder schließt diese aus (wie z.B. ein prävalenter Brusttumor). Daher besteht die Gruppe der für die Analysen klassifizierten NT nicht nur aus Frauen, die sich gegen eine Teilnahme entschieden haben, sondern enthält auch diejenigen, die trotz zur Screening-Teilnahme berechtigendem Alter z.B. aufgrund einer erkannten Brustkrebs-Erkrankung nicht eingeladen wurden bzw. nicht teilgenommen haben.

Speziell bei der zweiten Faktorengruppe, in der einzelne Faktoren eine nur sehr niedrige Prävalenz aufweisen und/oder kurzfristige Effekte haben, ist es sowohl für die Identifizierung der Einflussfaktoren als auch für die Nutzung zur Charakterisierung der Studienteilnehmerinnen notwendig, den individuellen Zeitpunkt zu kennen, an dem diese Faktoren relevant werden. Gleiches gilt für die kurzfristig wirkenden Faktoren der ersten Gruppe. Dieser Zeitpunkt/-raum wäre die Zeit zwischen Erhalt der Einladung zum MSP und dem gesetzten Teilnahme-Termin: das Einladungsdatum ist aber nicht bekannt und kann nur für MSP-Teilnehmerinnen über das vorhandene Teilnahmedatum approximiert werden.

Handelt es sich bei den für eine Verzerrung verantwortlichen Faktoren um Vorstufen zum betrachteten Endpunkt (z.B. ein inzidentes Mammakarzinom bei der inzidenz-basierten Mortalität), dann muss für einen unverzerrten Vergleich gewährleistet sein, dass zum Beginn des Follow-up für T und NT die gleiche Wahrscheinlichkeit bestand, dass diese erforderliche Vorstufe des Mortalitätsendpunktes auftreten konnte. Durch das Fehlen des Einladungsdatums für NT ist die Identifikation solcher Vorstufenfaktoren erschwert, was speziell für die Gesamtmortalität problematisch ist: trotz des relativ häufigen Endpunktes sind die vielen einzelnen, jeweils nur für eine sehr kleine Teilgruppe von Fällen mit entsprechender, spezifischer Todesursache geltenden Faktoren durch diese zeitliche Unschärfe praktisch nicht identifizierbar. Für den Endpunkt Brustkrebsmortalität ergibt sich dagegen eine methodisch gute Option, wenn durch die Betrachtung der inzidenz-basierten Mortalität der Faktor ‚Vorstufe‘ (hier inzidenter Brusttumor) klar definierbar ist.

Aufgrund der in den GKV-Daten fehlenden Todesursache wurde die strukturelle Ungleichheit zwischen T und NT zunächst nur für den Endpunkt Gesamtmortalität untersucht. Beim Vergleich der kumulativen Gesamtmortalität für den Zeitraum 2009 bis 2011 ergaben sich im studienrelevanten Altersbereich für jede Altersgruppe bei den NT annähernd doppelt so hohe Raten wie bei den T (T und NT wurden dabei nach ihrem Teilnahmestatus in den Jahren 2007 bis 2008 differenziert).

Analytische Ansätze

Für das Analysedesign müssen drei Aspekte mit einbezogen werden, um der strukturellen Ungleichheit von T und NT zu begegnen:

- Ausschluss prävalenter Brustkrebsfälle aus der Studienkohorte
- Angleichung der Wahrscheinlichkeit für direkt mit dem Endpunkt Mortalität assoziierte Erkrankungen bei T und NT vor Beginn des Mortalitäts-Follow-up
- Möglichst umfassende Berücksichtigung von Confoundern

Die hierfür notwendigen Schritte und vorbereitenden Auswertungen konnten im Rahmen der Machbarkeitsstudie II erfolgreich erarbeitet und geprüft werden. Die folgenden Abschnitte erläutern diese Arbeiten.

Endpunkt Inzidenz-basierte Brustkrebsmortalität

Wie bereits oben beschrieben, müssen bei einer vergleichenden Untersuchung von T und NT hinsichtlich Brustkrebsmortalität die NT, die aufgrund einer zeitlich zurückliegenden Brustkrebsdiagnose nicht teilnehmen konnten, ausgeschlossen werden; unter den Teilnehmerinnen können diese Fälle per Definition nicht auftauchen.

Eine Möglichkeit bei der Aufstellung einer auf GKV-Daten basierenden Analysekohorte besteht darin, individuell Datenzeiträume vor Kohorteneintritt hinsichtlich vorhandener Brustkrebsdiagnosen zu prüfen und Fälle mit einer prävalenten Diagnose von der Kohorte auszuschließen. Dieses Vorgehen wird eingeschränkt durch die Länge des vor Kohorteneintritt verfügbaren Zeitraums, in dem nach Brustkrebsdiagnosen gesucht werden kann. Von den am BIPS in 2010 untersuchten weiblichen Versicherten ohne einen Hinweis auf Brustkrebs (= keine stationäre, keine ambulante gesicherte und keine ambulante ‚Zustand nach‘ C50 Diagnose) wiesen nur 0,6% in den 4 Jahren davor eine stationäre oder gesicherte ambulante Diagnose C50 auf. Weitere knapp 3% kämen im Zeitraum 5 bis 6 Jahre davor hinzu, von denen dann aber in 2010 schon wieder ein Teil Screening-berechtigt wäre. Von den Frauen mit einer stationären oder gesicherten ambulanten Diagnose C50 in 2010 wiesen nur 9,2% in den 6 davor liegenden Jahren keine solche Diagnose auf. Wurden zusätzlich ambulante ‚Zustand nach‘ Diagnosen berücksichtigt, sank dieser Anteil auf 8,8%. Von den Frauen mit einem Hinweis auf Brustkrebs vor 2010 konnten bei einem nur 1 Jahr

zurückreichenden Zeitfenster vor 2010 bereits 98,2% korrekt als prävalente Brustkrebsfälle identifiziert werden.

Der Erfassungsgrad vorhergehender Brustkrebsdiagnosen ist auch bei kurzen Zeitfenstern schon hoch. Aber auch bei dem im Folgenden gewählten Design mit einer Vorlaufzeit von 2 Jahren ist speziell eine Missklassifikation von Todesfällen, die auf zeitlich weiter zurückliegenden Brustkrebserkrankungen beruhen, nicht ausgeschlossen. Diese Fälle können durch die Forderung, dass für die Analyse relevante Brustkrebstodesfälle nach Kohorteneintritt (=nach 2 Jahren ohne jegliche Brustkrebsdiagnose) eine neue Brustkrebsdiagnose aufweisen müssen, reduziert werden: der entsprechende Endpunkt wird als 'Inzidenz-basierte Brustkrebsmortalität' (IBBM) bezeichnet.

Durch die Nutzung beider Möglichkeiten (Ausschluss der Fälle mit Brustkrebsdiagnose vor Kohorteneintritt und Verwendung des Endpunktes IBBM) ist eine fälschliche Berücksichtigung von Brustkrebstodesfällen, die auf vor Kohorteneintritt prävalenten Brustkrebserkrankungen beruhen und daher im Studienzeitraum gar nicht am MSP teilnehmen konnten, weitestgehend ausgeschlossen.

Methoden zur Reduktion des Selbstselektionsbias

Die Ergebnisse aus der MACH I hatten gezeigt, dass es hinsichtlich der kurzfristigen Gesamtmortalität eine deutliche Verzerrung zwischen T und NT gibt (Healthy-Screenee-Bias: HSB). Unter der Annahme, dass Gesamtmortalität und Brustkrebsmortalität assoziiert sind, war zu erwarten, dass eine ähnliche Verzerrung auch hinsichtlich der Hauptzielgröße des Vorhabens (Tod durch Brustkrebs) besteht. Da dieser beobachtete Bias den erwarteten, echten Screeningeffekt verzerrt, sollten Methoden entwickelt und geprüft werden, die eine (ausreichende) Adjustierung oder Balancierung dieser Verzerrung bei der Anwendung inferenzstatistischer Regressionsmodelle zur Analyse des Zusammenhangs zwischen Screening-Teilnahme und Brustkrebsmortalität erlauben. Als Vorgehensweisen wurden dazu die Adjustierung auf Komorbidität zum Zeitpunkt der Einladung zum Screening und die Entwicklung von Methoden zur Nutzung von Propensity Scores auf Basis der GKV-Daten näher untersucht.

Komorbiditätsscores

Koordiniert mit den Kollegen vom SOCIUM wurde in der neueren internationalen Literatur nach Veröffentlichungen zu Komorbiditätsscores bzw. Maßzahlen gesucht, die es ermöglichen sollten, in einer statistischen Analyse für einen Einfluss von Erkrankungen oder anderen Faktoren auf die Mortalität insgesamt bzw. die Brustkrebsmortalität zu kontrollieren. Die identifizierte Literatur wurde den Projektpartnern zentral zugänglich gemacht und fand Eingang in die ZEBRA-Literatursammlung. Auf mehreren Treffen wurde der jeweilige Zwischenstand der Literaturbearbeitung zwischen den Bremer Projektpartnern ausgetauscht und das weitere Vorgehen besprochen. In der praktischen Anwendung von Komorbiditätsscores wurden in der Regel Modifikationen von etablierten Indizes oder an das jeweilige Projekt angepasste neue Konstrukte verwendet. Die Anpassung der Indizes betraf die Auswahl der zu berücksichtigenden Faktoren bzw. Komorbiditäten/Diagnosen, die Art der Gewichtung, das Verfahren zur Score-Berechnung sowie die interessierende Zielvariable.

Die Auswahl der Faktoren in der Literatur richtete sich meist nach den für die jeweilige Studie verfügbaren Datenquellen, während die zu berücksichtigenden Komorbiditäten und die Gewichtung häufig explorativ auf Basis der Daten der Studienpopulation mit Hilfe von Komorbiditätsprävalenzen und der Stärke des Zusammenhangs zwischen Komorbidität und betrachteter Zielgröße bestimmt wurden. Auf Basis der aktuellen Literatur ergab sich die Einschätzung, dass medikamentenbasierte Scores (z.B. RxRisk-V) nicht gut geeignet seien, wenn Mortalität das Outcome der Studie ist. Es erschien möglich, dass Medikamente eine Rolle bei einer möglichen Expansion/Modifikation bereits vorhandener Komorbiditätsscores haben, um den Schweregrad verschiedener Erkrankungen besser abzubilden. Basierend auf diesen Vorüberlegungen wurde ein Strategiekonzept entwickelt, um für das Vorhaben einen eigenen und entsprechend angepassten Komorbiditäts-Score zu entwickeln. Als Ausgangspunkt sollten der Elixhauser-, Charlson- und der NCI Index (eine Adaption des Charlson Index) auf die Eignung zur Adjustierung des Teilnahmebias geprüft werden (diese Aufgabe wurde von SOCIUM übernommen: siehe Ergebnisse dort).

Propensity Score-Verfahren

Angeregt durch einen Workshop in Münster (Februar 2015) wurde die Auseinandersetzung mit Propensity Score (PS)-Verfahren zur Balancierung von Studienpopulationen intensiviert.

Im vorliegenden Fall bezeichnet der PS die individuelle Wahrscheinlichkeit, am MSP teilzunehmen (= Wahrscheinlichkeit, exponiert zu sein). Oft ist der PS allerdings unbekannt und muss aus den vorhandenen Daten geschätzt werden. Deshalb ist eine Grundvoraussetzung der PS-Verfahren, dass die Gruppen der MSP-Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen groß genug sind, um den PS präzise schätzen zu können. Der geschätzte PS wird dann üblicherweise zur Generierung einer (hinsichtlich der Confounder) balancierten Studienpopulation genutzt. Weitere Einsatzmöglichkeiten sind die Gewichtung von Studienteilnehmerinnen oder der Einschluss des PS als Modellfaktor zur Adjustierung in der Regressionsanalyse. Ein entscheidender Vorteil der PS-Verfahren im Vergleich zu herkömmlichen Regressionsanalysen ist, dass allein schon durch die Berücksichtigung des PS der interessierende Effektschätzer (hier: Teilnahme am MSP) für die Confounder adjustiert werden kann. Dies ermöglicht die Berücksichtigung vieler potenzieller Confounder in Studien mit seltenen Outcomes, für die ein zu umfangreiches Regressionsmodell zu einer geringen Teststärke (hier des Effekts der MSP-Teilnahme) führen würde. Da zusätzlich oft viele Confounder unbekannt sind, wurden in den letzten Jahren verstärkt explorative Verfahren zur Confoundersélection angewandt, die die Struktur und die Informationsfülle der hier vorliegenden GKV-Daten optimal ausnutzen können. Die verschiedenen Einsatzmöglichkeiten des PS werden bezogen auf die Anwendung für die Evaluationsanalysen im Folgenden kurz zusammengefasst, gefolgt von einer Einschätzung zur Eignung in dieser Studie.

Explorative Confoundersélection

Hochdimensionale Propensity Score (HDPS)-Verfahren können mit geeigneten Algorithmen aus der zugrundeliegenden Datenbank Variablen identifizieren, die empirisch wichtige Confounder darstellen. Diese Verfahren bestimmen zunächst die verschiedenen Daten-Dimensionen der Datenbank und verarbeiten die Codes innerhalb jeder Dimension zu Variablen, die potenzielle Confounder darstellen können. Als nächstes wird ein Maß bestimmt, wie die potenziellen Confounder mit der MSP-Teilnahme und/oder der Mortalität assoziiert sind. Basierend auf diesem Maß werden dann die wichtigsten Confounder ausgewählt und in Kombination mit bereits bekannten Confoundern zur Berechnung des HDPS verwendet, der wie ein herkömmlicher PS genutzt werden kann. Auf Basis der GKV-Daten bestehen für die ZEBRA-GKV-Kohorte gute Voraussetzungen zur Anwendung von

HDPS-Verfahren. In den abgerechneten medizinischen Behandlungen und den dazu dokumentierten, zugrundeliegenden Diagnosen sind mortalitätsrelevante Informationen in großem Umfang abgebildet. Zudem wurden diese Daten routinemäßig und in gleicher Form für T und NT erhoben.

PS-Matching

Beim PS-Matching werden T und NT basierend auf ihren PS gematcht, sodass eine gleiche Verteilung des PS in beiden Gruppen erreicht wird. Der PS hat die wichtige Eigenschaft, dass dann alle Confounder, die zur Berechnung des PS herangezogen wurden, nach dem Matching ebenfalls zwischen T und NT balanciert sind. Das Matching kann dabei auf verschiedene Weisen durchgeführt werden, beispielhaft sind das Nearest Neighbour Matching oder das Calliper Matching. In der Regel wird im Verhältnis 1:1 gematcht; bei stark unterschiedlichen Gruppengrößen kann dieses Matchingverhältnis aber auch abgeändert werden, um den Verlust durch fehlende Matchingpartner gering zu halten. Ist eine gematchte Population gefunden, wird die Balancierung von Confoundern überprüft. Ein etabliertes Maß zur Überprüfung der Balancierung stellt die Standardisierte Differenz dar, die als die Differenz der Mittelwerte der Confounder in T und NT bestimmt wird, wobei für die unterschiedlichen Varianzen der Confounder standardisiert wird. Ein wesentlicher Vorteil des Matchings ist, dass automatisch T ohne adäquate Vergleichsperson unter den NT von der Analyse ausgeschlossen werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist dann jedoch darauf zu achten, inwieweit sich die gematchte Population von der ursprünglichen Studienkohorte unterscheidet.

Gewichtung mittels PS

Bei einer Gewichtung mittels PS wird jeder Teilnehmerin das Inverse der Wahrscheinlichkeit, am MSP teilzunehmen, und jeder Nicht-Teilnehmerin das Inverse der Wahrscheinlichkeit, nicht am MSP teilnehmenden, als Gewicht zugewiesen. Dieses Inverse-Probability-of-Treatment (IPT)-Gewicht wird dann in einer gewichteten Regressionsanalyse benutzt. Anschaulich wird durch die IPT-Gewichtung eine Pseudopopulation erzeugt, in der wie beim Matching die Confounder zwischen T und NT balanciert sind. Die Balancierung kann über eine gewichtete standardisierte Differenz überprüft werden. Im Gegensatz zum Matching beziehen sich die Ergebnisse der gewichteten Analyse auf die ursprüngliche Population.

Allerdings können hohe, dominierende Gewichte auftreten und die Ergebnisse verzerren. Um diesem Problem zu begegnen, werden häufig standardisierte IPT-Gewichte benutzt, die zusätzlich noch getrimmt oder trunkiert (abgeschnitten) werden.

Adjustierung und Stratifizierung

Bei der Adjustierung wird der PS als Einflussgröße in das Regressionsmodell für den Endpunkt mit eingeschlossen. Bei einer stratifizierten Analyse wird der PS kategorisiert und die Regressionsanalyse stratifiziert nach Kategorie des PS durchgeführt. Beide Verfahren haben im Vergleich zum Matching und zur Gewichtung die zusätzliche Komplexität, dass der Einfluss des PS auf den Endpunkt explizit modelliert werden muss.

Eignung des PS für die Evaluationsstudie

Der Evaluationsendpunkt Tod durch Brustkrebs ist ein seltenes Ereignis. Das Regressionsmodell für diesen Endpunkt kann deshalb neben dem Teilnahmezustand nur wenige potenzielle Confounder beinhalten, um die notwendige Teststärke zu gewährleisten. Andererseits beruht, wie oben erwähnt, die strukturelle Ungleichheit zwischen T und NT, die sich in einer Verzerrung bei der Mortalität äußert, auf einer Vielzahl von Faktoren unterschiedlichen Typs. Genau hier bieten PS-Verfahren die Möglichkeit, diese Faktoren zu berücksichtigen und die Teststärke der Evaluationsanalyse zu erhalten. Die Voraussetzung zur Nutzung des PS sind gut, da mit einer MSP-Teilnahmerate von ca. 50%-60% die Gruppen T und NT jeweils groß genug sind, um den PS präzise zu schätzen. Die Teilnahmerate erlaubt auch die Nutzung des PS in Form eines 1:1 Matchings von T und NT zur Generierung einer balancierten Studienpopulation.

Wegen des Umfangs der GKV-Daten bestehen für die ZEBRA-GKV-Kohorte auch sehr gute Voraussetzungen zur Anwendung von HDPS-Verfahren. Es ist davon auszugehen, dass in den abgerechneten medizinischen Behandlungen und den dazu dokumentierten zugrundeliegenden Diagnosen mortalitätsrelevante Informationen mit relativ großer Detaillierung abgebildet sind. Zudem wurden diese Daten routinemäßig und in gleicher Form für T und NT erhoben. Der individuelle Teilnahmezustand kann datumsgenau bestimmt werden und wird für die Erzeugung eines Indexdatums für die NT genutzt. Dies ermöglicht eine explorative Suche von Faktoren, die als Confounder zum Zeitpunkt der Entscheidung für

die MSP-Teilnahme wirksam sein konnten. Weiterhin können Informationen zu potenziellen, inhaltlich begründeten Confoundern wie z.B. Gesundheitsverhalten genutzt werden.

Methodisches Vorgehen

Unter der Annahme, dass das MSP in der Frühphase noch keine nachweisbaren Mortalitätswirkungen entwickeln kann, war die Arbeitshypothese, dass sich NT und T in den HDPS-gematchten Studienpopulationen hinsichtlich der verschiedenen Mortalitäts-Endpunkte nicht relevant voneinander unterscheiden sollten. Der Unterschied in der Mortalität zwischen T und NT wurde als Odds Ratio (OR) für MSP-Teilnahme (T versus NT) altersadjustiert und mit zugehörigen 95% Konfidenzintervallen (KI) in einem multifaktoriellen logistischen Modell bestimmt. Eine Abweichung des OR vom Erwartungswert 1,0 (Null-Effekt für OR bei keinem Mortalitätsunterschied zwischen T und NT) ließ sich als strukturelle Ungleichheit bzw. fehlende Confounder-Adjustierung interpretieren (Selektionsbias oder im Fall einer erniedrigten OR auch ‚Healthy Screenee Bias oder HSB).

Obwohl Brustkrebsmortalität die eigentliche Zielgröße für die Evaluationsanalysen ist, wurde anfänglich als Endpunkt der Proxy Gesamtmortalität für die Untersuchungen zur Bias-Reduktion verwendet, da nur diese in den GKV-Daten enthalten ist. Nach erfolgtem Abgleich mit dem LKR NRW, über den die GKV-Daten mit Todesursachen angereichert wurden, konnte auch der Endpunkt Brustkrebsmortalität betrachtet werden. Die vom LKR NRW für die Abgleichtreffer gelieferten amtlichen TU bildeten die Grundlage für Spezifikation der Endpunkte ‚Brustkrebsmortalität‘ und Inzidenz-basierte Brustkrebsmortalität.

Das Potential zur Bias-Reduktion bei der Assoziation zwischen Teilnahmestatus und Gesamtmortalität wurde auf Basis der länderübergreifenden GKV-Daten von MSP-Anspruchsberechtigten untersucht, während für die Analyse der Assoziation zwischen Teilnahmestatus und dem Endpunkt Brustkrebs-Mortalität die Population auf NRW beschränkt war.

Prinzipiell bestehen zwei Möglichkeiten, geeignete Faktoren für ein Propensity Model auszuwählen: inhaltlich begründet (z.B. bei bekannten oder vermuteten Confoundern) oder explorativ (z.B. bei unbekanntem Confoundern). Ausgehend von inhaltlichen Diskussionen zu potenziellen Einflüssen, die sowohl mit der Teilnahme als auch mit der Mortalität assoziiert sein könnten, wurden Faktoren wie individuelle Compliance mit dem Gesundheitssystem,

Inanspruchnahme sowie regionale Versorgungsstrukturen und soziale und materielle Deprivation (Benachteiligung bei Einkommen, Beschäftigung, Ausbildung, Umwelt, Kriminalität in Form des Deutschen Index für Multiple Deprivation) berücksichtigt. Auf Basis der GKV-Daten konnten individuell die Häufigkeiten von Arztkontakten und Krankenhausaufenthalten sowie die Teilnahme an weiteren Vorsorgemaßnahmen abgebildet und die Relevanz dieser Faktoren für ein Propensity Modell geprüft wird. Ebenfalls untersucht wurden als regionale Faktoren Siedlungsstrukturtypen (=Urbanität), die Allgemein- und Facharztdichten (als Abbild der Versorgungsstruktur) sowie Deprivation auf Kreisebene.

Für die explorative Suche von Faktoren für unbekannte Confounder wurden aus den Datendimensionen ambulante und stationäre Diagnosen, Krebsdiagnosen (außer Brustkrebs), ambulante ärztliche Behandlungen sowie ambulante und stationäre Operationen und Prozeduren anhand verschiedener Kriterien aus den Daten einer zweijährigen Versicherungsperiode selektiert und die Nutzung für ein Propensity Modell geprüft. Grundlage für die Selektion dieser Faktoren war, dass sie als potenzielle Confounder nur dann in den späteren statistischen Analysen zur Evaluation eine Rolle spielen können, wenn sich deren Prävalenz in der Studienpopulation zwischen T und NT unterscheidet.

Bei den Diagnosen wurden 3-stellige ICD-10-GM-Codes, bei den Operationen und Prozeduren 3-stellige OPS-Codes und bei den ambulanten Behandlungen 5-stellige EBM-Ziffern betrachtet. Individuell wurde dann innerhalb des betrachteten 2-Jahreszeitraums für jeden Code die Häufigkeit der Nennung in den Daten bestimmt, wobei der einzelne Code je Quartal und Arzt bzw. Krankenhausaufenthalt einmal gezählt wurde. Neben der Differenzierung der jemals/niemals Nennung eines Codes wurde auf Basis der Verteilung der Häufigkeiten jedes Codes bestimmt, ob die individuelle Häufigkeit größer/gleich des Medians, des 3. Quartils bzw. des 95% Perzentils der Gesamtpopulation war. Diese dichotomen Variablen bildeten dann den Ausgangspunkt für die Selektion von Modellfaktoren mittels verschiedener Kriterien. Als Kriterien wurden für die einzelnen Codes die Gesamtprävalenz, der positive bzw. negative Prävalenzunterschied zwischen T und NT (mit und ohne Wichtung durch die absolute Anzahl bei NT) und der Mortalitätsratenunterschied zwischen T und NT bei Frauen mit einem bestimmten Code (mit und ohne Wichtung durch die Gesamtmortalitätsrate und dem Maximum der summierten

Anzahlen aus nicht-verstorbenen NT und verstorbenen T bzw. verstorbenen NT und nicht-verstorbenen T) verwendet. Je Datendimension wurden je Kriterium Ranglisten für die Codes erstellt, von denen eine bestimmte Anzahl der ranghöchsten in einem Propensity-Modell (=Logistisches Modell mit dem Endpunkt MSP-Teilnahme ja/nein) hinsichtlich ihrer Relevanz für die MSP-Teilnahme geprüft wurden: signifikante Modellfaktoren dieser Vorauswahl wurden im Folgenden beibehalten.

Neben diesem Vorgehen kam auch ein von Schneeweiss et al. bereitgestelltes Softwaretool zum Einsatz, das nach der sogenannten Bross Formula Faktoren für ein Propensity-Modell selektiert. Allerdings konnte hier bei der vorgegebenen Programmstruktur schon beim jetzigen Datenstand nur ein Teil der ZEBRA-Studienpopulation in die Analysen mit einbezogen werden, da trotz der Nutzung eines Servers zur Programmausführung Kapazitäts- und Performanceprobleme bezüglich des Arbeitsspeichers auftraten. (Dies war neben der Beschränkung auf nur ein Selektionsverfahren für potenzielle Confounder ein weiterer Grund dafür, dass die Programmierungen für die HDPS-Ansätze durch das BIPS komplett neu erstellt wurden.)

Die Güte hinsichtlich der Balancierung der Studienpopulation wurde anhand des Vergleichs der PS-Verteilungen sowie der standardisierten Differenzen von T und NT vor und nach dem Matching beurteilt. Unter der Annahme, dass sich die (kurzfristige) Mortalität zwischen T und NT nicht unterscheiden sollte (= Teilnahme am Screening sollte keinen Einfluss auf die kurzfristige Mortalität haben), wurde in einem Vergleich von altersadjustierten Analysen (Logistische Regression) zur Mortalität mit und ohne Balancierung das relative Ausmaß der Bias-Reduktion (=Annäherung an den Null-Effekt) bestimmt. Da Brustkrebs ein seltener Endpunkt ist, wurden Verfahren zur Verringerung der Schätzunsicherheit eingesetzt (Mittelwert aus 100 Wiederholungen).

Ergebnisse

Endpunkt Gesamtmortalität

Die in den einzelnen Datendimensionen identifizierten Confounder wurden in Form eines HDPS-Ansatzes sukzessive in ein Propensity-Modell zusammengeführt. Dabei wurden teilweise über 500 Einzelfaktoren in der Variablenselektion berücksichtigt. Verschiedene Varianten bei der Kombination von Confoundern/Modellfaktoren wurden geprüft. Zunächst

wurde für den Endpunkt 'Kumulative Gesamtmortalität' die rohe OR für Teilnahme versus Nicht-Teilnahme bei ungematchten und die adjustierte OR in den mit verschiedenen PS-Varianten gematchten Populationen gegenübergestellt. Die allein durch einzelne Datendimensionen jeweils erreichten Bias-Reduktionen waren nur gering unterschiedlich. Bei einer Kombination der Faktoren verschiedener Datendimensionen in einem Propensity-Modell wurden höhere Effekte bei der Bias-Reduktion erreicht. Insgesamt konnte mit dem Verfahren bezüglich der Gesamtmortalität eine Bias-Reduktion von bis zu 60% gezeigt werden.

Endpunkt Brustkrebsmortalität

Im Gegensatz zum Endpunkt Gesamtmortalität konnten für den Endpunkt Brustkrebsmortalität zusätzliche, bekannte verzerrende Faktoren im Analyse-Design berücksichtigt werden, die dann auch in der ungematchten Studienpopulation zum Tragen kamen. Folgende Analyse-Designs wurden hier verglichen:

1. Endpunkt 'Brustkrebsmortalität' bei Beschränkung auf Studienteilnehmerinnen ohne Brustkrebs in den 2 Jahren vor Kohorteneintritt + PS-Matching
2. Endpunkt 'Inzidenz-basierte Brustkrebsmortalität' + PS-Matching
3. Endpunkt 'Inzidenz-basierte Brustkrebsmortalität' bei Einführung eines Indextags bei NT (entsprechend der Verteilung der Teilnahmetermine bei T) und Ausschluss der NT mit Brustkrebsdiagnosen vor dem Indextag + PS-Matching

Die Analysen waren nur in der Teilpopulation der in NRW wohnhaften Versicherten zweier überregionaler Kassen möglich, weil nur für sie die offiziellen Todesursachen zur Verfügung standen (Tabelle 6.5). Im 1. Analyse-Design lag das OR für MSP-Teilnahme mit 0.38 (95% KI 0.26-0.54) noch niedriger als beim Endpunkt Gesamtmortalität: Dies war zu erwarten, da nur die Teilnehmerinnen definitiv frei von prävalentem Brustkrebs sind. Die erreichte Bias-Reduktion durch das PS-Matching allein fiel daher eher gering aus (42.2%). Durch Nutzung des Endpunktes Inzidenz-basierte Brustkrebsmortalität schließt man weitere Fälle mit länger zurückliegender, prävalenter Brustkrebsdiagnose aus, so dass durch das PS-Matching eine Bias-Reduktion um 62.6% erzielt werden konnte. Die Einführung eines Indexdatums (entspricht einem fiktiven Einladungsdatum) bei den Nicht-Teilnehmerinnen verringert schließlich die Abweichungen bereits in der ungematchten Population. Für die dann verbliebene strukturelle Ungleichheit zwischen NT und T erreicht das anschließende PS-

Matching eine hohe Kompensation (Bias-Reduktion um 89.2%). Geht man von der rohen OR für die Brustkrebsmortalität aus, wird durch die Nutzung der zusätzlichen Designaspekte insgesamt eine Bias-Reduktion von 93.1% bewirkt.

Tabelle 6.5: Einfluss von Teilnahme (T) bzw. Nichtteilnahme (NT) auf die Mortalität: altersadjustierte Odds Ratios für die ungematchte und für die PS-gematchte Studienpopulation sowie Bias-Reduktion für verschiedene Analyse-Designs; Daten für die Versicherte aus NRW, MSP-Teilnahme 2007 – 2008 mit Mortalitäts-Follow up 2009 – 2011.

| Analyse-Designs * | Odds Ratios T vs. NT (95% Konfidenzintervalle) ** | | Bias-Reduktion durch PS-Matching [%] |
|---|--|---------------------|--------------------------------------|
| | ungematcht | PS-gematcht | |
| Gesamtmortalität | 0.506 (0.474-0.540) | 0.778 (0.715-0.847) | 58.3 % |
| 1. Brustkrebsmortalität, roh | 0.379 (0.264-0.544) | 0.679 (0.422-1.092) | 42.2 % |
| 2. Brustkrebsmortalität, inzidenz-basiert | 0.397 (0.276-0.571) | 0.711 (0.440-1.148) | 62.6 % |
| 3. Brustkrebsmortalität, inzidenz-basiert plus Indexdatum | 0.601 (0.410-0.880) | 0.957 (0.563-1.627) | 89.2 % |

* Für die Beschreibung der Analyse-Designs siehe Text ** Mittelwert aus 100 Wiederholungen des Matchings

Fazit

Für die Brustkrebsmortalität ist die zugrundeliegende Vorerkrankung definiert. Zudem besteht ein (deterministischer) Zusammenhang mit der MSP-Teilnahme: prävalente Fälle sind von der Teilnahme ausgeschlossen. Der Faktor 'prävalente Brustkrebsdiagnose' kann ebenso wie das Teilnahmedatum (dies allerdings nur über das Hilfskonstrukt des Indexdatums bei den NT) im Analyse-Design Berücksichtigung finden. In Kombination mit dem PS-Matching konnte eine gute Berücksichtigung potenzieller Confounder und dadurch eine bessere Balancierung der Teilpopulationen von Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen erreicht werden, die sich als hohe Bias-Reduktion - hinsichtlich des interessierenden Endpunktes Brustkrebssterblichkeit - äußerte.

Perspektiven

Die Kassen sind und bleiben während der Laufzeit des Vorhabens Eigner der GKV-Daten. Datenumfang sowie Art und Zeitraum der Nutzung sind durch Vereinbarungen festgelegt, jegliche Abweichungen bedürfen neuer Genehmigungen. Struktur und Informationsgehalt der GKV-Daten fußen auf den gesetzlichen Vorgaben zum Abrechnungsverfahren von Leistungserbringern im Gesundheitssystem mit den gesetzlichen Krankenkassen. Um aus den so dokumentierten Abrechnungsereignissen einen für epidemiologische Untersuchungen nutzbaren Datensatz zu erstellen, sind umfangreiche Qualitätsprüfungen und Datenbearbeitungen notwendig.

Der Umstand der routinemäßigen Erfassung der GKV-Daten bietet gute Voraussetzungen für die Durchführung einer Kohortenstudie, da die Anzahl der Versicherten sehr groß, die Teilnahme am MSP über den EBM-Code eindeutig identifizierbar und sämtliche zusätzlichen Informationen über einen langen Zeitraum qualitativ gleichbleibend erfasst werden. Die Stabilität der Versichertengruppe im für das Vorhaben relevanten Alterssegment ist sehr hoch, so dass ausreichende Nachverfolgungszeiten für Studienteilnehmerinnen gewährleistet sind.

Aufgrund der Seltenheit des betrachteten Zielereignisses und der eher kurzen Studienlaufzeit ist ein ausreichender Umfang von Studienteilnehmerinnen mit einer Kasse allein aber nicht erreichbar und es müssen die Daten mehrerer Kassen für die Evaluationsanalysen einbezogen werden. Die Kassen halten Daten in der Regel nur für einen begrenzten, zurückliegenden Zeitraum vor. Ein für die langfristigen Untersuchungen des Evaluationsvorhabens geeigneter Datensatz muss daher sukzessive bei den Unterauftragnehmern erstellt werden. Aus datentechnischen Gründen umfassen die einzelnen Datenlieferungen der Kassen in der Regel nur ein Kalenderjahr. Eine in sich konsistente und für die langfristige Nachverfolgung von Studienteilnehmerinnen geeignete Datenbasis wird dann auf Grundlage dieser Einzellieferungen aller Kassen durch ein studien-spezifisches Datenmanagement erstellt. Der Erfassungsgrad der Bevölkerung verschiedener Regionen Deutschlands hängt dabei vom Einzugsbereich der kooperierenden Kassen ab. Durch die hohe Beteiligung überregionaler Kassen ist ein akzeptabler Abdeckungsgrad der Bevölkerung jedes Bundeslandes gegeben.

Die meisten erforderlichen Informationen für eine Evaluation des MSP hinsichtlich der Auswirkungen auf die Brustkrebsmortalität sind bis auf die Tumorcharakteristika (Histologie, Staging, Grading, Rezeptorstatus) und Todesursache in den GKV-Daten in großer Detailtiefe enthalten. Die Todesursache Brustkrebs kann entweder durch einen probabilistischen und/oder deterministischen Abgleich mit einem EKR oder aber durch einen GKV-Daten-basierten Algorithmus ergänzt werden. Allerdings beinhalten diese Vorgehen einen höheren logistischen Aufwand, da einzelne Abgleiche jeder Kasse mit jedem EKR erfolgen und in die Datenflüsse jeweils das BIPS und die Vertrauensstelle am IGMR mit einbezogen werden müssen. Von den zwei praktisch getesteten Verfahren wird ein Abgleich mittels des alternativen, deterministischen Verfahrens favorisiert, da hier mit einer größeren Anzahl EKR kooperiert werden kann. Einschränkend bleibt aber festzuhalten, dass dieses Vorgehen nicht flächendeckend umsetzbar sein wird, da bei einigen EKR die Ländergesetzgebung keinen Abgleich oder eine Weitergabe von Daten zulässt bzw. die Todesursacheninformation nicht vorliegt.

Wo die amtliche Todesursache nicht durch Abgleich ermittelt werden kann, finden sich in den GKV-Daten individuell auch Informationen, mit denen ein geeigneter Algorithmus entwickelt und geprüft werden konnte, der eine Klassifizierung von verstorbenen Versicherten hinsichtlich der vermuteten Todesursache Brustkrebs erlaubt. Diese Algorithmus-basierte Todesursache Brustkrebs eröffnet somit Optionen, um die gesamte in der Studie verfügbare Studienpopulation der GKV-Versicherten für statistische Analysen heranzuziehen.

Die Rahmenbedingungen für eine Evaluation des MSP hinsichtlich der Auswirkungen auf die Brustkrebsmortalität erlauben kein randomisiertes Evaluations-Design. Die möglichen Ungleichheiten der Studiengruppen in den machbaren Beobachtungsstudien müssen im Analysedesign berücksichtigt werden. Dabei erschwert der Umstand, dass keine Angaben zum Einladungsdatum verfügbar sind, die Auswertungen: Relevante Einflussfaktoren auf die MSP-Teilnahme können nicht zeitscharf bestimmt werden und der Beginn der Zeit unter Risiko ist für Nicht-Teilnehmerinnen nicht genau zu bestimmen. Dies erfordert zusätzliche approximative Verfahren und Anpassungen. Die bei der Selbstselektion wirksamen, für die Mortalität relevanten Faktoren können approximativ aus den individuellen GKV-Daten bestimmt und in den Analysen berücksichtigt werden (Propensity Score Verfahren). Ein

weitgehender Ausgleich des Selektionsbias kann mit einem Analysedesign erreicht werden, das den Ausschluss prävalenter Brustkrebsfälle, die Nutzung des Endpunktes Inzidenz-basierte Brustkrebsmortalität, die Einführung eines fiktiven Einladungsdatums sowie eine Balancierung der Studienpopulation mittels Propensity Score Verfahren beinhaltet.

8_Modell GKV: SOCIUM Bremen

Unterauftragnehmer:

Abteilung Gesundheit, Pflege und Alterssicherung

SOCIUM - Forschungszentrum Ungleichheit und Sozialpolitik (ehemals ZeS),

Universität Bremen

Hintergrund

In den Machbarkeitsstudien zur Evaluation der Brustkrebs-assoziierten Sterblichkeit im deutschen Mammographie-Screening-Programm wurde am SOCIUM anhand anonymisierter Routinedaten der BARMER untersucht, inwiefern Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für die Zwecke einer Mortalitätsevaluation des Mammographie-Screening-Programmes (MSP) geeignet sind (Modell GKV). Eingeschlossen wurden versicherte Frauen der Bundesländer Bremen (HB), Niedersachsen (NI), Sachsen (SA) und Nordrhein-Westfalen (NRW) aus den Jahren 2006 bis 2013.

Fragestellungen

Es wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. Wie repräsentativ sind die zur Verfügung stehenden GKV-Routinedaten für die weibliche Gesamtbevölkerung im Alter von 50 bis <70 Jahren im Hinblick auf:
 - a. die Inanspruchnahme von Screening-Mammographien?
 - b. Wiedereinbestellungsquoten nach Mammographie-Screening?
 - c. die Inanspruchnahme kurativer Mammographien?
 - d. die Inzidenz von invasiven Karzinomen der Brust (ICD-10 C50)?
 - e. die Gesamt- und Brustkrebsmortalität?
2. Welche statistischen Methoden sind zur Kontrolle des Healthy Screenee Bias zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen des MSP geeignet?

Methoden

Datengrundlage

Grundlage der Sekundärdatenanalyse waren anonymisierte Routinedaten der BARMER von weiblichen Versicherten mit letztem bekanntem ersten Wohnsitz in HB, NI, NRW oder Sachsen im Zeitraum 01.01.2006 bis 31.12.2013. Neben Stammdaten (u.a. Geburtsjahr,

Geschlecht, Wohnsitz auf Kreisebene, Beginn und Ende von Versicherungsperioden, Austrittsgrund aus der Versicherung (z.B. Tod)) der Versicherten wurden Informationen zur ambulanten und stationären Versorgung (ICD-10, EBM, OPS) sowie eingelöste ambulante Arzneimittelverordnungen (ATC) berücksichtigt. Ambulante Diagnosen nach ICD-10 wurden unterschieden in Verdachtsdiagnosen (Diagnosesicherheit V), ausgeschlossene Diagnosen (A), gesicherte Diagnosen (G) und Zustand nach-Diagnosen (Z). Im stationären Bereich wurden nur Entlassungsdiagnosen und diese differenziert nach Haupt- und Nebendiagnosen berücksichtigt. Ambulante Diagnosen und OPS-Codes konnten zeitlich nur quartalsweise zugeordnet werden, während für stationäre Diagnosen, OPS-Codes, EBM-Codes sowie ambulante Arzneimittelverordnungen taggenaue Datuminformationen vorlagen. Alle Auswertungen wurden mit SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.

Studienpopulation

Alle Analysen zur allgemeinen Repräsentativität der zur Verfügung stehenden GKV-Routinedaten wurden auf Grundlage einer Versichertenpopulation von n=2.632.689 Frauen durchgeführt. Ausgehend von der Studienpopulation wurde eine Kohorte erstellt, welche die Grundlage für alle unter Berücksichtigung des Teilnahmeverhaltens durchgeführten Analysen bildete.

Einschlusskriterien: Berücksichtigt wurden alle versicherten Frauen mit erstem Wohnsitz (in 2013) in Bremen (n=28.823), Niedersachsen (n=579.446), Nordrhein-Westfalen (n=1.697.503) oder Sachsen (n=326.917) mit mindestens einer aktiven Versicherungsperiode zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2013. Der Versicherungsbeginn für Versicherungsperioden, die vor dem 01.01.2006 begannen, wurde auf den 01.01.2006 gesetzt. Versicherungsperioden mit Versicherungslücken von ≤ 28 Tagen wurden zu einer durchgängigen Versicherungsperiode zusammengeführt. Das Versicherungsende erfolgte spätestens zum 31.12.2013.

Ausschlusskriterien: Versicherte mit fehlenden oder nicht plausiblen Angaben bei den Variablen Geschlecht, Alter und Wohnsitz wurden ausgeschlossen.

Repräsentativität der Studienpopulation

Zur Beurteilung der Repräsentativität der Studienpopulation wurde die Studienpopulation innerhalb der analysierten Jahre auf Frauen im Alter von mindestens 20 Jahren, die zu irgendeinem Zeitpunkt des jeweiligen Jahres mindestens 366 Tage Vorlaufzeit (durchgängige Versicherungszeit) aufwiesen, beschränkt.

Anteil der Versicherten in der Studienpopulation an der Gesamtpopulation

Der Anteil weiblicher Versicherter in der Studienpopulation an der weiblichen Gesamtpopulation der vier Bundesländer wurde für die Jahre 2007 und 2013 in 5-Jahres-Altersgruppen ermittelt. Hierzu wurde die Anzahl der weiblichen Versicherten stratifiziert nach Bundesländern in das Verhältnis zur weiblichen Gesamtpopulation (Statistisches Bundesamt) gesetzt. Für das Jahr 2007 wurde die Gesamtpopulation der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus BRD 1987, DDR 1990³ entnommen. Für das Jahr 2013 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand auf Grundlage des Zensus 2011⁴ verwendet.

Loss- to-follow-up

Loss-to-follow-up-Raten (ohne Austrittsgrund Tod) innerhalb von 12 Monaten wurden je 100.000 versicherte Frauen für die Jahre 2007 und 2013 in 5-Jahres-Altersgruppen ermittelt. Der Nenner beinhaltet alle Frauen, die am 01.01. des jeweiligen Jahres versichert waren. Ein Loss-to-follow-up trat ein, wenn Versicherte innerhalb des untersuchten Jahres die Kasse wechselten oder aus anderen Gründen (außer Tod) eine (kombinierte) Versicherungsperiode endete.

Retrospektive und prospektive Beobachtungszeiten

Wie lange versicherte Frauen in den berücksichtigten GKV-Routinedaten beobachtet werden können, wurde zunächst retrospektiv untersucht. Hierzu wurde geprüft, wie lange alle am 31.12.2013 versicherten Frauen zwischen 45-<75 Jahren in 5-Jahres-Altersgruppen zurückverfolgt werden können. Die Rückverfolgung erfolgte maximal bis zum 01.01.2006. Anschließend wurde prospektiv geprüft, wie lange alle am 01.01.2007 versicherten Frauen zwischen 45-<75 Jahren in 5-Jahres-Altersgruppen beobachtet werden können, wenn nicht ein Austritt aufgrund von Tod erfolgte. Die Nachbeobachtung erfolgte maximal bis zum 31.12.2013.

Vergleich der Gesamtmortalität

Die in den Kassendaten ermittelten Mortalitätsraten je 100.000 versicherte Frauen wurden den offiziellen Mortalitätsraten je 100.000 Personen (gbe-bund.de⁵) der Jahre 2007 und 2013 in 5-Jahres-Altersgruppen für die vier untersuchten Bundesländer gegenübergestellt. Zur besseren Veranschaulichung wurden 20 bis <60-jährige Frauen und 60+-jährige Frauen separat betrachtet. Darüber hinaus wurden nach der alten Europabevölkerung altersstandardisierte Gesamtmortalitätsraten in den Jahren 2007 bis 2013 für Frauen aller Altersgruppen nach den untersuchten Bundesländern stratifiziert berechnet und mit den offiziellen Daten verglichen.

Definition der Kohorte

Für die Differenzierung zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen wurde auf Grundlage der Studienpopulation eine Kohorte erstellt. Diese Kohorte bildete die Grundlage für alle unter Berücksichtigung des Teilnahmeverhaltens durchgeführten Analysen.

Kohorteneintritt

Aufgenommen wurden alle zwischen dem 01.01.2007 und 31.12.2009 kontinuierlich versicherten Frauen (maximale Versicherungslücke 28 Tage) im Alter von 50 bis 67 Jahren in 2007 (Begrenzung auf 67 Jahre, damit alle Frauen die gleiche Chance haben, im Follow-up von drei Jahren Teilnehmerin (s.u.) zu werden) mit einjähriger durchgängiger Vorlaufzeit ohne Brustkrebs-Historie in 2006. Frauen durften in der Vorlaufzeit demnach keine ambulante ICD-10 C50-Diagnose (C50=Brustkrebs) mit der Diagnosesicherheit G oder Z sowie keine stationäre C50-Haupt- oder Nebendiagnose und keine Brustoperation (OPS 5-871 bis 5-877) aufweisen. In der Hauptstudie sollten zusätzlich Frauen mit ICD-10 Z85-Diagnosen (Bösartige Neubildung in der Eigenanamnese) in der Vorlaufzeit ausgeschlossen werden (<0,02% zusätzliche Ausschlüsse in der Kohorte).

Kohortenaustritt

Der Austritt aus der Kohorte (ab dem 01.01.2010 möglich) erfolgte bei Tod, Austritt aus der Versicherung oder wenn das Ende des Studienzeitraums (31.12.2013) erreicht wurde.

Teilnehmerinnen

Als MSP-Teilnehmerinnen wurden alle Versicherten mit mindestens einer über die Leistungsziffer 01750 abgerechneten Teilnahme zwischen dem 01.01.2007 und dem

31.12.2009 definiert. Als Index-Datum wurde die erste Teilnahme in diesem Zeitraum festgelegt

Nicht-Teilnehmerinnen

Als Nicht-Teilnehmerinnen wurden alle weiblichen Versicherten ohne eine erbrachte Leistung nach EBM-Ziffer 011750 zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2009 definiert. Das Index-Datum (Monat und Jahr) für Nicht-Teilnehmerinnen wurde auf Grundlage der Verteilung der Index-Daten der Teilnehmerinnen zufällig generiert⁶. Der Index-Tag innerhalb des zufällig generierten Monats und Jahres wurde für alle Nicht-Teilnehmerinnen auf den 15. Tag des jeweiligen Monats gesetzt.

Erneute/ erstmalige MSP Teilnahmen

Erneute MSP-Teilnahmen von Teilnehmerinnen (ab dem Index-Datum möglich) und erste MSP-Teilnahmen von Nicht-Teilnehmerinnen (ab dem 01.01.2010 möglich) wurden auf Quartalsebene in einem Zeitraum von bis zu vier Jahren nach individuellem Index-Datum erfasst.

Erfassung der Brustkrebsinzidenz

Das Follow-up von Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen für inzidente Brustkrebserkrankungen begann am 01.01.2007. Da prävalent an Brustkrebs erkrankte Frauen nicht zu einer Teilnahme am MSP berechtigt sind, konnte bei Teilnehmerinnen frühestens am Tag ihrer Teilnahme (Index-Datum) eine inzidente Brustkrebserkrankung diagnostiziert werden. Nicht-Teilnehmerinnen konnten hingegen auch vor ihrem zufällig generierten Index-Datum an Brustkrebs erkranken. Diese zum Indexdatum prävalent Erkrankten wären aber zum Zeitpunkt ihres Indexdatums nicht mehr zu einer Teilnahme am MSP berechtigt gewesen. Entsprechend wurden diese Versicherten in späteren Analysen ausgeschlossen (inzidenz-basierte Auswertung).

Definition Todesfälle

Versicherte wurden als verstorben definiert, wenn ihre letzte aktive Versicherungsperiode aufgrund des Austrittsgrundes Tod endete. Versicherte, deren letzter stationärer Krankenhausaufenthalt aufgrund des Entlassungsgrundes ‚Tod‘ endete, wurden ebenfalls als

verstorben definiert. Als Todesdatum wurde das Versicherungsende bzw. das Ende des Krankenhausaufenthaltes definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.

Definition ‚vermutete Brustkrebstodesfälle‘

Die Identifikation von vermuteten Brustkrebstodesfällen erfolgte mithilfe von fünf verschiedenen, an Gagnon et al.¹ angelehnten Algorithmen, die auf der Grundlage von verfügbaren GKV-Daten einen ‚vermuteten Todes durch Brustkrebs‘ vorhersagen sollten (Prädiktionsmodell). Für die nachfolgenden Analysen zur ‚vermuteten Brustkrebsmortalität‘ wurde ein spezifischer Algorithmus ausgewählt, der die beste Übereinstimmung zu offiziellen Mortalitätsraten aufwies.

Erfassung von Komorbiditäten

Die Erfassung von Komorbiditäten für Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen erfolgte in einem Zeitraum von 366 Tagen vor dem Index-Datum. Umgesetzt wurden Komorbiditäts-Indizes nach Elixhauser⁷ und Charlson⁸. Auf Grundlage der 10 häufigsten Todesursachen bei Frauen im Alter von 70 bis 79 Jahren im Jahr 2012 in Deutschland wurde ein weiterer Komorbiditäts-Index entwickelt.

Weitere Merkmale

Die Anzahl stationärer Krankenhausaufenthalte für Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen wurde, ausgehend vom Aufnahmedatum, in einem Zeitraum von 366 Tagen vor dem Index-Datum erfasst. Die Inanspruchnahme von Screening-Mammographien wurde anhand des EBM-Codes 01750 für Versicherte der Studienkohorte für die Jahre 2007 bis 2013 quartalsspezifisch ausgezählt und die zugehörigen Teilnahmequoten wurden bundeslandspezifisch berechnet. Die Berechnung der Wiedereinbestellungsquoten erfolgte auf Grundlage aller Versicherten der Kohorte mit mindestens einer MSP-Teilnahme zwischen dem 01.01.2007 und dem 31.12.2009 in einer Nachbeobachtungszeit von 184 Tagen nach der ersten Screening-Teilnahme (Index-Datum) im Untersuchungszeitraum. Für die Analysen wurden ausschließlich die EBM-Codes 01753 bis 01755 berücksichtigt. Die ermittelten Wiedereinbestellungsquoten wurden mit den Empfehlungen der EU-Leitlinien zur Brustkrebsfrüherkennung⁹ verglichen. Die Inanspruchnahme von kurativen Mammographien wurde anhand des EBM-Codes 34270 Mammographie für Versicherte der Studienpopulation für die Jahre 2007 bis 2013 quartalsspezifisch ausgezählt.

Inzidenz invasiver Karzinome der Brust (ICD-10 C50)

Für den Zähler der Inzidenzraten wurden alle Versicherten der Studienpopulation herangezogen, die zu irgendeinem Zeitpunkt des jeweiligen Inzidenzjahres mit einer Vorlaufzeit von 366 Tagen (maximale Versicherungslücke 28 Tage) durchgängig versichert waren. Für die Definition inzidenter Brustkrebsfälle wurde ein spezifischer Algorithmus unter Nutzung von ICD-10 Codes, Diagnosesicherheit und OPS-Codes entwickelt. Der Nenner für die Berechnung der Inzidenzen beinhaltete alle weiblichen Versicherten der Studienpopulation, die zu irgendeinem Zeitpunkt des jeweiligen Inzidenzjahres mit einer Vorlaufzeit von 366 Tagen (maximale Versicherungslücke 28 Tage) durchgängig versichert waren. Der Nenner wurde analog zur Methodik des ZfKD ohne Ausschluss prävalenter C50-Fälle gebildet. Auf Grundlage dieser Zähler- und Nenner-Definitionen wurden nach der alten Europabevölkerung altersstandardisierte kumulative Inzidenzen je 100.000 weibliche Versicherte berechnet. Die Inzidenzen wurden zusammen für alle vier berücksichtigten Bundesländer für Frauen aller Altersgruppen sowie ausschließlich für Frauen der Altersgruppe 50 bis <70 Jahre ermittelt und in einem externen Vergleich den Daten des ZfKD gegenübergestellt.

Gesamtmortalität und Brustkrebsmortalität

Für alle Analysen zur Mortalität wurde die zuvor definierte Kohorte auf versicherte Frauen im Alter von 50-67 beschränkt, die ausgehend von dem 01.01.2010 ein Follow-up von mindestens 4 Jahren aufwiesen bzw. in diesem Zeitraum verstarben. Deskriptive Analysen wurden sowohl für die Gesamtmortalität als auch für die Brustkrebsmortalität durchgeführt. Die Analysen zur Brustkrebsmortalität wurden mit einem an Gagnon¹ orientierten Algorithmus durchgeführt, da keine individuellen Todesursachen im GKV-Datensatz verfügbar waren.

Nach Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen stratifiziert wurde untersucht, wie viele Frauen ab dem 01.01.2010 im Laufe von vier Jahren Follow-up und jeweils im ersten, zweiten, dritten bzw. vierten Jahr des Follow-up verstarben. Die Analyse wurde für folgende Endpunkte durchgeführt:

- Gesamtmortalität (alle Todesfälle)
- Rohe Brustkrebsmortalität (nach Algorithmus)

- Inzidenzbasierte Brustkrebsmortalität (nach Algorithmus; unter Nicht-Teilnehmerinnen werden Frauen mit einer C50 Hauptentlassungsdiagnose und/oder einer entsprechenden gesicherten Diagnose vor dem zufällig generierten Index-Datum nicht als Brustkrebstodesfall berücksichtigt)

Das Risiko für die Endpunkte wurde zunächst innerhalb der einzelnen Jahre des Follow-up zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen als Relatives Risiko (RR) ermittelt.

Unter der Annahme, dass sich das Sterberisiko zwischen Teilnehmerinnen proportional zu dem von Nicht-Teilnehmerinnen (jeweils im Zeitraum 2007-2009) verhält, wurde ein adjustierter Vergleich der Sterbewahrscheinlichkeit zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen (Referenz = Nicht-Teilnehmerinnen) anhand eines Cox-Regressionsmodells¹¹ durchgeführt. In Abweichung zu den vorhergehenden Analysen wurde hierfür die gesamte zuvor definierte Kohorte verwendet. Für die Adjustierung wurden Alter, Bundesland, Indexdatum, Screening in 2006 vermutlich im Rahmen von Modellprojekten, Anzahl stationärer Aufenthalte, Elixhauser-Kategorien (28 dichotome Variablen) plus früherer Schlaganfall als Ergänzung zu den Elixhauser-Kategorien berücksichtigt. Die Kovariablen für das endgültige Modell wurden mittels Backward-Selection ermittelt.

Propensity Score Analyse (Gesamtmortalität)

Die Propensity Score-Analyse wurden – vergleichbar dem Vorgehen im BIPS, siehe Kapitel 6 - als Konventionelle und als High-Dimensional Propensity Scores (HDPS)¹²⁻¹⁴ analysiert. Propensity Scores wurden unter Berücksichtigung aller unabhängigen Variablen aus dem obigen Cox-Modell geschätzt. Anschließend wurden Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen nach dem Propensity Score gematcht¹⁵.

Die Auswahl unabhängiger Variablen erfolgte beim HDPS-Ansatz mit Hilfe eines von Schneeweiss et al. vorgestellten Algorithmus^{14,16}. Zunächst wurden dabei automatisiert jeweils 200 unabhängige Variablen aus den fünf Dimensionen ambulante ICD-10 Diagnosen (nur Diagnosesicherheit G), stationäre ICD-10 Diagnosen (3-stellig), EBM-Codes (5-stellig), OPS-Codes (4-stellig) und ambulante ATC-Codes (3-stellig) selektiert. Anschließend wurde automatisiert auf Grundlage der vorselektierten Variablen der Propensity Score ermittelt. Vergleichbar mit dem konventionellen PS-Ansatz wurde abschließend ein Matching durchgeführt.

Ergebnisse

Repräsentativität der Studienpopulation

Anteil weiblicher Versicherter der Studienpopulation an der weiblichen Gesamtpopulation

In 2007 waren 13,5% aller Frauen bei der untersuchten Kasse versichert, in 2013 waren es 13,6%. Die durchschnittlichen Anteile variierten zwischen den einzelnen Bundesländern und lagen bei 11,8% (Niedersachsen), 6,8% (HB), 15,0% (NRW), 12,8% (Sachsen).

Loss-to-follow-up-Raten je 100.000 versicherte Frauen innerhalb eines Jahres

Die Loss-to-follow-up-Raten innerhalb eines Jahres in den für das Mammographie-Screening relevanten Altersgruppen betragen weniger als 2%. Zwischen den Bundesländern waren im Verlauf kaum Unterschiede zu erkennen.

Retrospektive und prospektive Beobachtungszeiten

In Abbildung 7.1 ist dargestellt, wie lange am Stichtag 31.12.2013 versicherte Frauen der Altersgruppe 45-<75 Jahre zurückverfolgt werden können (retrospektive Betrachtung). Die Rückverfolgung erfolgte maximal bis zum 01.01.2006. Zu erkennen ist, dass ältere Frauen durchschnittlich länger zurückverfolgt werden können als jüngere Frauen. In den für das Mammographie-Screening relevanten Altersgruppen können ungefähr 90% der Frauen über einen Zeitraum von 7 Jahren zurückverfolgt werden.

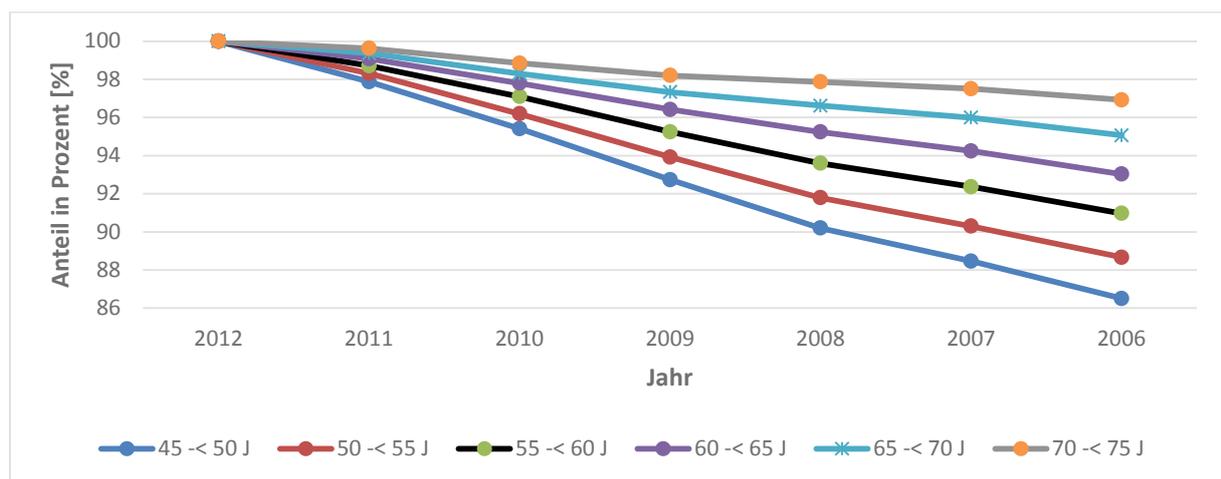


Abbildung 7.1: Loss- to-follow-up: Beobachtung über 1-7 Jahre für Frauen der Altersgruppen 45-<75 Jahre (retrospektive Sicht)

In Abbildung 7.2 ist prospektiv dargestellt, wie lange versicherte Frauen im Alter von 45 bis <75 Jahren mit Mitgliedstatus am 01.01.2007 beobachtet werden konnten, wenn nicht ein Austritt aufgrund von Tod erfolgt. Auch hier fanden sich Anteile von über 90%.

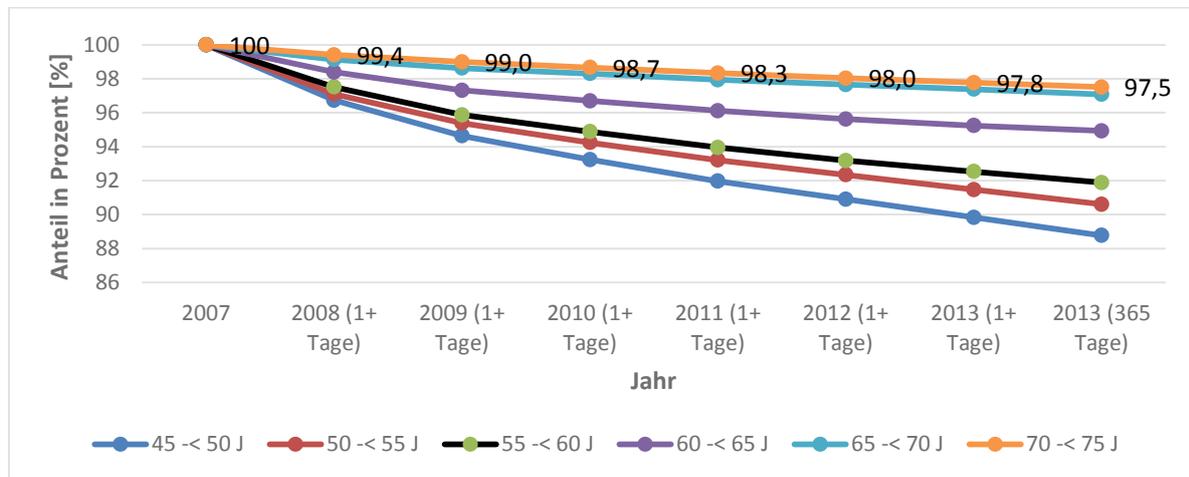


Abbildung 7.2: Loss-to-follow-up: Beobachtung über 1-7 Jahre für Frauen der Altersgruppen 45-<75 Jahre (prospektive Sicht)

Vergleich der Gesamtmortalität

In Abbildung 7.3 und 7.4 sind die offiziellen Gesamtmortalitätsraten für 2007 bzw. 2013 den in den Kassendaten ermittelten Gesamtmortalitätsraten für 45 bis <75-jährige Frauen nach 5-Jahres-Altersgruppen gegenübergestellt.

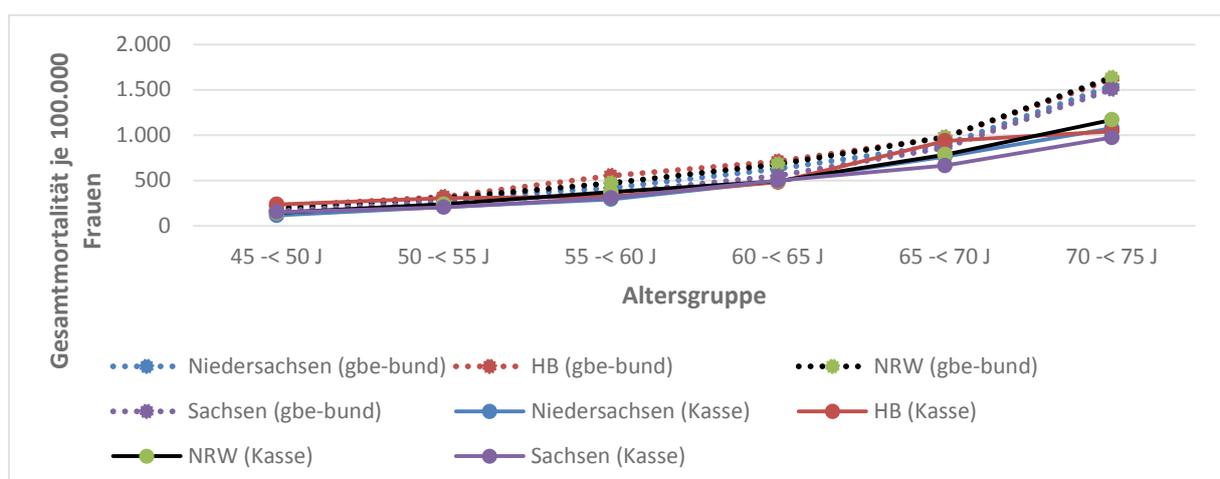


Abbildung 7.3: Vergleich der Gesamtmortalität von gbe-bund.de mit Kassendaten (Austritt=Tod) je 100.000 Frauen im Jahr 2007 (Segment 45-<75 Jahre)

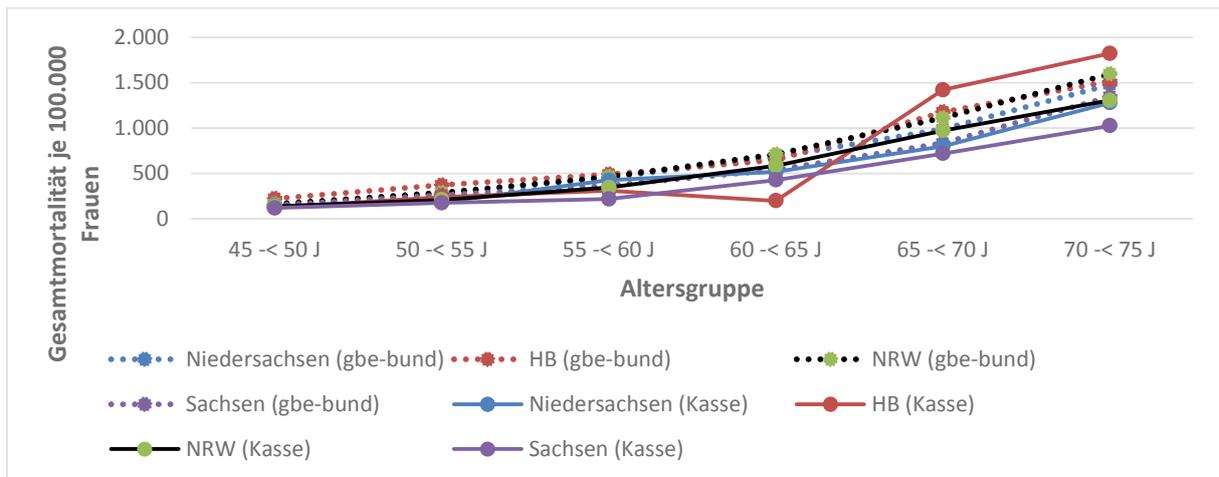


Abbildung 7.4: Vergleich der Gesamt mortalität von gbe-bund.de mit Kassendaten (Austritt= Tod) je 100.000 Frauen im Jahr 2013 (Segment 45 - <75 Jahre)

In den höheren Altersgruppen ist zu erkennen, dass die aus den Kassendaten ermittelten Gesamt mortalitätsraten geringer waren als die offiziellen Gesamt mortalitätsraten. Zwischen den Jahren 2007 und 2013 zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen. Die in den Kassendaten ermittelten Gesamt mortalitäten lagen alle unter dem Bundesdurchschnitt der offiziellen Gesamt mortalitätsraten.

Teilnahme an Screening-Mammographien

Der Anteil an anspruchsberechtigten Versicherten, die zwischen 2007 und 2009 mindestens einmal am MSP teilgenommen haben, lag zwischen 54,7% in NRW und 61,8% in Niedersachsen und war mit der von der KoopG für 2012 angegebenen Teilnahmerate von 56%¹⁷ vergleichbar.

Wiedereinbestellungsquoten nach Mammographie-Screening

Der Anteil an Wiedereinbestellungen lag zwischen 2,8% und 6,1% und somit in der Nähe bzw. innerhalb des Korridors (3-7%) der EU-Leitlinien⁹ und deckte sich mit Berichten der KoopG.

Vergleich kurative vs. Screening-Mammographien

In Abbildung 7.5 sind die quartalsspezifische Häufigkeiten der EBM-Codes 01750 (Screening-Mammographien) und 34270 (kurative Mammographien) dargestellt. Erkennbar ist, dass die

Anzahl kurativer Mammographien von 2006 bis Mitte 2008 pro Quartal sinkt, während im gleichen Zeitraum die Zahl der Screening-Mammographien pro Quartal ansteigt. Danach bleibt das Verhältnis bei den Screening-Mammographien relativ konstant.

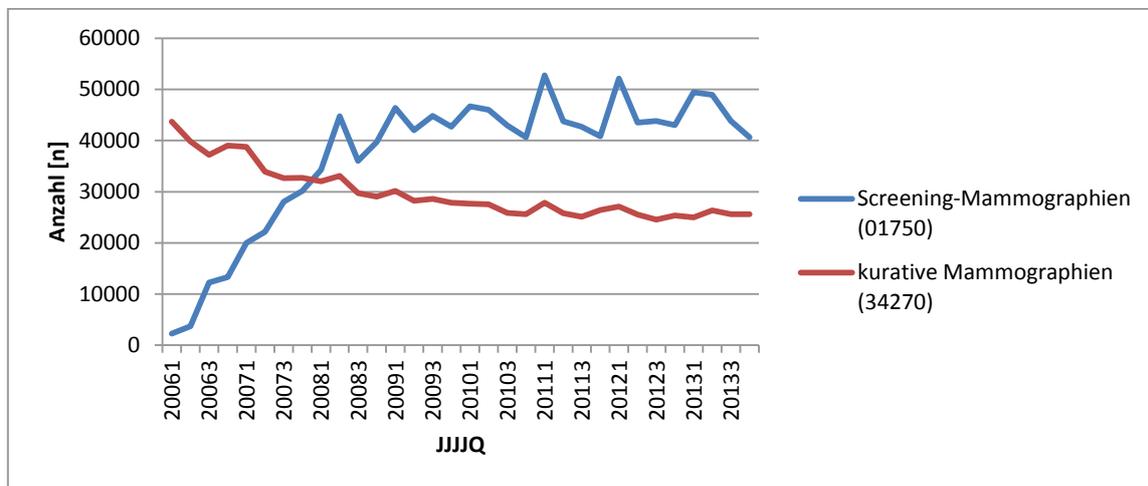


Abbildung 7.5: Quartalsspezifische (Darstellung: JJJQ) Häufigkeit der EBM-Codes 01750 und 34270 von 2006 bis 2013 im Alterssegment 50-<67 Jahre

Inzidenz invasiver Karzinome der Brust (ICD-10 C50)

In Abbildung 7.6 sind die altersstandardisierten Brustkrebsinzidenzen je 100.000 Personen des ZfKD für Deutschland im Vergleich zu den in den Kassendaten ermittelten Inzidenzen dargestellt.

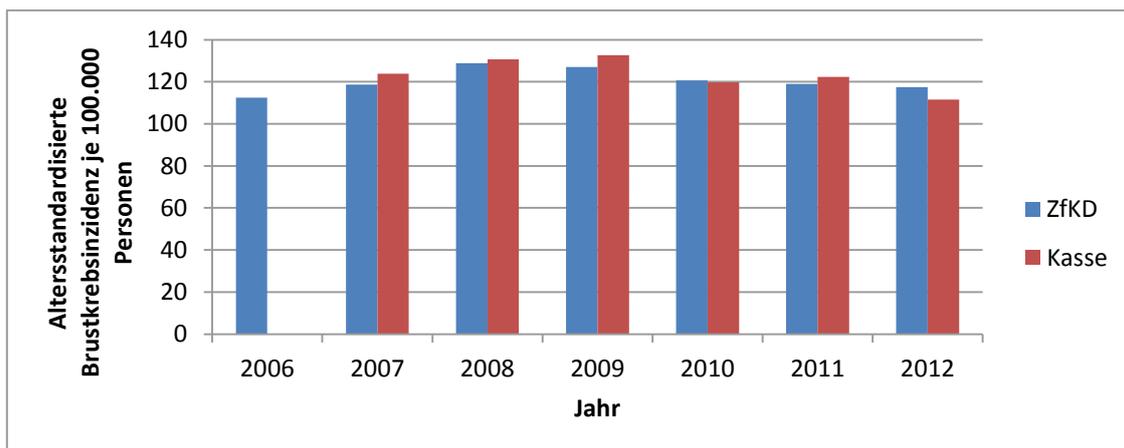


Abbildung 7.6: Vergleich der altersstandardisierten Brustkrebsinzidenz (C50) des ZfKD für Deutschland mit Kassendaten aus vier Bundesländern für alle Altersgruppen

Gesamtmortalität

In der Kohorte der versicherten Frauen im Alter von 50-67 Jahren, die ausgehend von dem 01.01.2010 ein Follow-up von mindestens 4 Jahren aufwiesen bzw. in diesem Zeitraum verstarben (N = 480.161), waren 10.524 Todesfälle (54,5% innerhalb und 45,5% außerhalb eines Krankenhauses).

In Tabelle 7.1 wird die Gesamtmortalität unter Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen dargestellt. Das relative Sterberisiko war unter den Teilnehmerinnen innerhalb des ersten Jahres besonders niedrig (RR=0,37) und stieg in den folgenden Jahren an. Das unadjustierte RR für die Gesamtmortalität innerhalb des gesamten Follow-up lag bei RR=0,46.

Tabelle 7.1: Anzahl Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen am Screening 2007-2009 und Sterbefälle nach 1, 2, 3 und 4 Jahren Follow-up (Gesamtmortalität)

| Screening-Teilnahme in 2007-2009 | Frauen im Alter von 50-67 Jahren in 2007* | davon Tod im 1. Jahr des Follow-up (2010) | davon Tod im 2. Jahr des Follow-up (2011) | davon Tod im 3. Jahr des Follow-up (2012) | davon Tod im 4. Jahr des Follow-up (2013) | davon Tod im 1.-4. Jahr des Follow-up (2010-13) |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|---|
| nein | 208.439 | 1.549 | 1.531 | 1.668 | 1.845 | 6.593 |
| ja | 271.722 | 746 | 868 | 1.034 | 1.283 | 3.931 |
| gesamt | 480.161 | 2.295 | 2.399 | 2.702 | 3.128 | 10.524 |
| RR | | 0,37 | 0,43 | 0,47 | 0,53 | 0,46 |

*mit einem Jahr Vorlaufzeit ohne Brustkrebshistorie und 4 Jahren Follow-up bzw. Tod

Cox-Regression

In den Regressions-Modellen zur Gesamtmortalität fand sich unter MSP-Teilnehmerinnen im Vergleich zu Nicht-Teilnehmerinnen ein signifikant verringertes Hazard Ratio (HR) von 0,46 (95% KI: 0,45-0,48), auch wenn für viele Komorbiditäten kontrolliert wurde (Abbildung 7.7). Die Komorbiditäten selbst wiesen zwar signifikant erhöhte HRs für die Wahrscheinlichkeit im Follow-up zu versterben auf, erklärten aber nicht den Unterschied der Gesamtmortalität zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen.

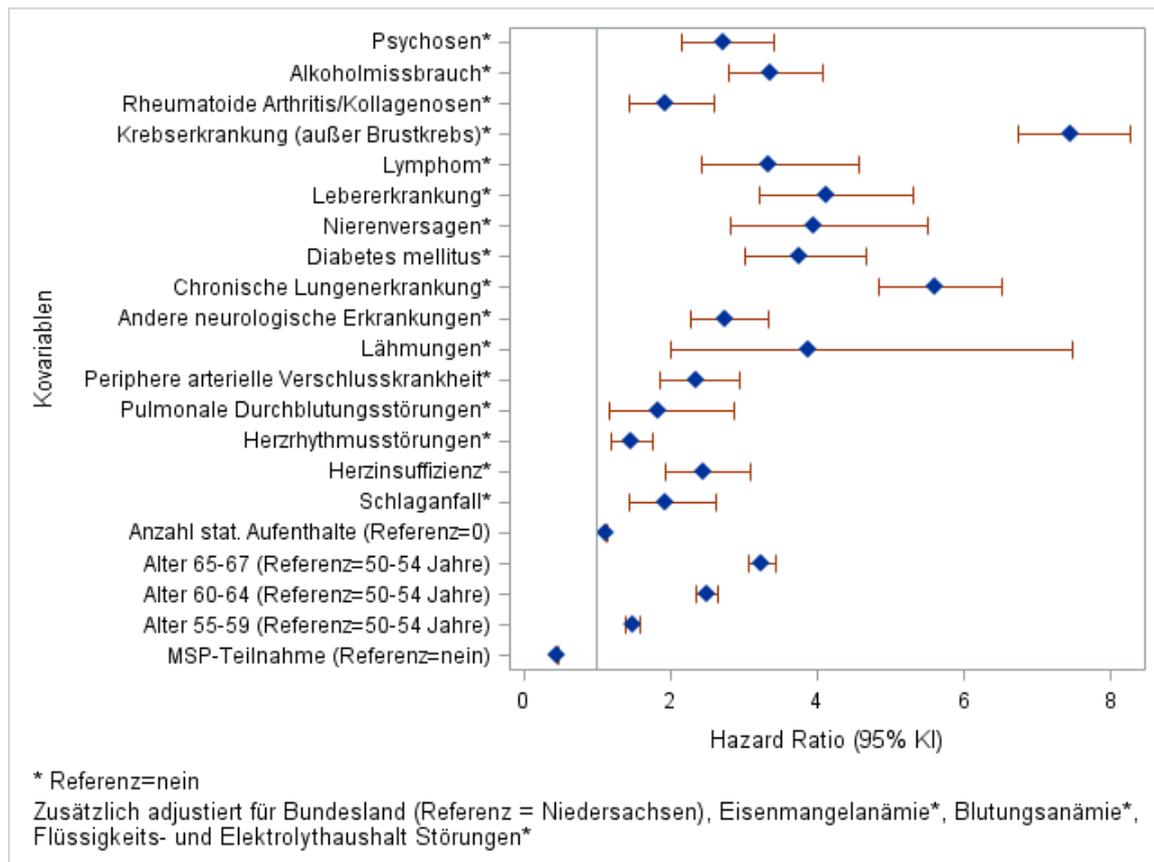


Abbildung 7.7: Adjustierte Hazard Ratios für Tod (irgendeiner Ursache) mittels Cox-Regression (Forest Plot)

Propensity Score Analyse (konventionell)

Beim Matching im Verhältnis 1:1 ergab sich in der konventionellen Propensity-Score-Analyse eine gematchte Kohorte von jeweils 183.606 Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen (76,5% der ursprünglichen Kohorte). Nach dem Propensity Score Matching stimmten die Verteilungen der Propensity Scores in beiden Gruppen als Ausdruck eines gelungenen Matchings weitestgehend überein. Dennoch unterschieden sich die Hazard Ratios nur geringfügig von den zuvor dargestellten deskriptiven Ergebnissen in Tabelle 7.3.

Propensity Score Analyse (High-Dimensional)

In der HDPS-Analyse ergab das Matching eine gematchte Kohorte von jeweils 151.021 Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen. Die mit dem High-Dimensional Propensity Score gematchte Kohorte umfasste noch 62,9% der ursprünglichen Studienpopulation. Im Vergleich zur einfachen Analyse (Tabelle 7.1) wurde mit einem RR von 0,60 in 4 Jahren

Follow-up eine deutliche aber nicht vollständige Reduktion der Differenz in der Gesamtmortalität zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen erreicht.

Mortalitätsschätzung für Brustkrebs

Mit Hilfe der verschiedenen Algorithmen für einen ‚vermuteten Tod durch Brustkrebs‘ (siehe oben) wurden zwischen 942 und 432 potenzielle Brustkrebstodesfällen identifiziert. In Tabelle 7.2 sind die Ergebnisse für die vermuteten Brustkrebstodesfälle dargestellt, die mit dem Algorithmus ermittelt wurde, der die beste Übereinstimmung zu offiziellen Mortalitätsraten aufwies (n = 551).

Tabelle 7.2: Anzahl Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen am Screening 2007-2009 und Sterbefälle durch die ‚vermutete Todesursache Brustkrebs(,BK‘) ‘ nach 1, 2, 3 und 4 Jahren Follow-up.

| Screening-Teilnahme in 2007-2009 | Frauen im Alter von 50-67 Jahren in 2007* | davon "BK"- Tod im 1. Jahr des Follow-up (2010) | davon "BK"-Tod im 2. Jahr des Follow-up (2011) | davon "BK"-Tod im 3. Jahr des Follow-up (2012) | davon "BK"-Tod im 4. Jahr des Follow-up (2013) | davon "BK"-Tod im 1.-4. Jahr des Follow-up (2010-13) |
|----------------------------------|---|---|--|--|--|--|
| nein | 208.439 | 88 | 102 | 112 | 114 | 416 |
| ja | 271.722 | 19 | 23 | 44 | 49 | 135 |
| gesamt | 480.161 | 107 | 125 | 156 | 163 | 551 |
| RR | | 0,17 | 0,17 | 0,30 | 0,33 | 0,25 |

*mit einem Jahr Vorlaufzeit ohne Brustkrebsgeschichte und 4 Jahren Follow-up bzw. Tod

Hier zeigten sich noch stärkere Verzerrungen als bei der Gesamtmortalität. In Tabelle 7.3 sind die Ergebnisse dann für den hinsichtlich des Vergleichs von Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen besser geeigneten Endpunkt der inzidenzbasierten vermuteten Brustkrebsmortalität (siehe oben) dargestellt. Aber auch hier lagen die Relativen Risiken weiterhin deutlich unter dem Wert von RR = 1.0.

*Tabelle 7.3: Anzahl Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen am Screening 2007-2009 und Sterbefälle durch die **inzidenz-basierte** „vermutete Todesursache Brustkrebs(,BK‘) ‘ nach 1, 2, 3 und 4 Jahren Follow-up.*

| Screening-Teilnahme in 2007-2009 | Frauen im Alter von 50-67 Jahren in 2007* | davon "BK"-Tod im 1. Jahr des Follow-up (2010) | davon "BK"-Tod im 2. Jahr des Follow-up (2011) | davon "BK"-Tod im 3. Jahr des Follow-up (2012) | davon "BK"- Tod im 4. Jahr des Follow-up (2013) | davon "BK"-Tod im 1.-4. Jahr des Follow-up (2010-13) |
|----------------------------------|---|--|--|--|---|--|
| nein | 208.439 | 45 | 65 | 70 | 92 | 272 |
| ja | 271.722 | 19 | 22 | 43 | 49 | 133 |
| gesamt | 480.161 | 64 | 87 | 113 | 141 | 405 |
| RR | | 0,32 | 0,26 | 0,47 | 0,41 | 0,38 |

*mit einem Jahr Vorlaufzeit ohne Brustkrebsgeschichte und 4 Jahren Follow-up bzw. Tod

Perspektiven

Die BARMER ist mit mehr als 8 Millionen Versicherten die derzeit zweitgrößte gesetzliche Krankenkasse in Deutschland. Sie verfügt über einen überdurchschnittlich großen Frauenanteil und versichert im Vergleich zu anderen Kassen mehr Angestellte als gewerbliche Arbeitnehmer. Die Analysen zeigten, dass GKV-Daten geeignet sind, die MSP-Teilnahmequote und die Wiedereinstellungsquoten valide abzubilden.

Die rohe Gesamtmortalität war bei Teilnehmerinnen der Jahre 2007 bis 2009 gegenüber Nicht-Teilnehmerinnen deutlich niedriger. Diese Diskrepanz ist als ausgeprägter Selektionseffekt in Form eines Healthy Screenee Bias zu interpretieren. Die Verzerrung der *Gesamtmortalität* in Abhängigkeit vom MSP-Teilnahmeverhalten blieb auch nach Einsatz aufwendiger Adjustierungsmethoden bestehen.

Entsprechende Analysen für den für die Evaluation relevanten Endpunkt Brustkrebsmortalität waren bisher nicht möglich, da in diesem Datensatz bisher nur die über einen Prädiktionsalgorithmus abgeleitete "vermutete Brustkrebsmortalität" verfügbar war. Diese Analysen auf Basis von mit Todesursachen verknüpften Daten werden in der Hauptstudie durchgeführt werden können. Eine schriftliche Absichtserklärung seitens der BARMER liegt vor.

Die besondere Stärke der in der Machbarkeitsstudie rekrutierten Datenbasis liegt in der Größe der Studienpopulation mit fast einer halben Million untersuchter Frauen aus der Zielaltersgruppe. Dies lässt hinreichend präzise Aussagen zu den untersuchten Parametern zu. Die im Längsschnitt bundesweit vorliegenden Daten erlauben eine Beurteilung des deutschen MSP ab dem Zeitpunkt der Einführung. Durch das kontinuierliche Hinzufügen weiterer Datenjahre wird in der Hauptstudie eine umfangreiche Analyse verschiedener Parameter im Längsschnitt ermöglicht.

Die bisher durchgeführten Analysen in den Machbarkeitsstudien beschränkten sich auf vier Bundesländer. Diese Beschränkung wird in der Hauptstudie aufgehoben und auf bundesweite Analysen ausgedehnt. Auch wird das in der Machbarkeitsstudie noch kurze Follow-up in der Hauptstudie durch das Hinzufügen weiterer Datenjahre kontinuierlich verlängert. Die GKV-Daten bieten darüber hinaus eine interessante Datenquelle, um kurative

Mammographien bevölkerungsbezogen im Zeitverlauf und altersspezifisch differenziert zu untersuchen.

Bisher liegen nur Analysen zur vermuteten Brustkrebsmortalität vor; bei der Ermittlung von inzidenz-basierten Fällen verringerte sich die Fallzahl auf 405. Entsprechende Versuche, den Screeningeffekt auf Basis der mit einem Prädiktions-Algorithmus klassifizierten "vermuteten Brustkrebstodesfälle" zu ermitteln, zeigten daher eine entsprechend hohe Variabilität. Belastbare Aussagen werden in der Hauptstudie nach Ausdehnung der Analysen auf weitere Bundesländer, dem Einbezug weiterer Datenjahre sowie der Durchführung von Record-Linkages zur Hinzufügung der Todesursachen aus Krebsregistern ermöglicht.

Die Einspeisung von Daten der BARMER in eine Datenzusammenführende Stelle (DZS) ist, analog zum Vorgehen des BIPS, denkbar. Technisch sind keinerlei Schwierigkeiten zu erwarten, eine begrenzte Anzahl von Variablen für Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen zusammenzustellen und verschlüsselt und anonymisiert an eine DZS zu liefern. Eine Anpassung an die Vorgaben des Modells NRW ist dabei prinzipiell möglich, da Fragen des Datenschutzes durch das Votum der BfDI (siehe oben) geklärt sind. Die Bereitschaft der Kasse, ihre Daten in dieser Form an externe Nutzer weiterzugeben, wird aber erst letztlich dann eingeholt werden können, wenn die Spezifikation der regionalen bzw. überregionalen DZS in der Hauptstudie erfolgt sein wird.

9_Modell Klinische Krebsregisterdaten Sachsen

Unterauftragnehmer:

Tumorepidemiologie, Universitäts KrebsCentrum Dresden am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

Hintergrund

Seit Einführung des MSP im Jahr 2007 erzielt Sachsen bundesweit die höchsten Teilnahmeraten; so nahmen im Jahr 2009 fast 69% der eingeladenen Frauen teil. Die damaligen fünf (seit 2015 vier) regionalen klinischen Krebsregister (KKR; Ostsachsen, Leipzig, Dresden, Mittelsachsen und Westsachsen) dokumentierten in Sachsen flächendeckend und bevölkerungsbezogen seit 1993 gemeldete Krebserkrankungen mit Daten zu Diagnose, Therapie und Nachsorge. Standardisierte Datensätze wurden von den fünf Klinischen Krebsregistern des Landes Sachsen regelmäßig an das zuständige Gemeinsame Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen (GKR) weitergeleitet. Neben der Vollzähligkeit der Meldung aller Krebserkrankungen (zur Zeit über 95%) wurde insbesondere die Vollständigkeit der Daten bei Brustkrebserkrankungen als sehr hoch angegeben.

Im Modell Sachsen sollte in der MACH I untersucht werden, ob Daten der klinischen Krebsregister und weiterer Datenhalter (DH) unter den lokalen Besonderheiten in Sachsen zur Evaluation des MSP nutzbar sind. Ein entsprechendes Datenfluss- und Datenhaltungskonzept, eingebunden in ein Datenschutzkonzept, wurde von dem Unterauftragnehmer entwickelt. Darin wurde ein Plan für die Erhebung und Zusammenführung der für die Mortalitätsevaluation notwendigen Daten verschiedener DH unter den aktuellen datenschutzrechtlichen Gegebenheiten beschrieben. Dieses Konzept wurde bis zum Haltepunkt 12 Monate nach Projektbeginn vorgelegt und vom Auftraggeber BfS fachlich geprüft.

Datenbasis

In dem Konzept war die Verknüpfung der bei den DH vorliegenden Informationen in einer separat einzurichtenden Datenzusammenführenden Stelle (DZS Sachsen) mittels der vorhandenen personenidentifizierenden Daten im Klartext vorgesehen. Voraussetzung dafür war das Vorliegen demographischer Angaben, für die nur bei gleicher bzw. vergleichbarer Detailtiefe eine Verknüpfung der Daten aller beteiligten DH möglich ist. Die Daten mit personenbezogenen Angaben (Identifikatoren) liegen in den KKR im Klartext vor. Die im GKR vorliegenden personenbezogenen Angaben sind in Form von Kontrollnummern verschlüsselt.

Zum Aufbau der Datenbasis wurde angestrebt, Daten von folgenden DH zu nutzen: KKR, Screening-Einheiten des MSP (SE), Einwohnermeldeämter (EMA), Gesundheitsämter (GÄ), Zentrale Stellen (ZS) und GKR. Bei den genannten DH standen retrospektiv Daten teilweise schon ab 2002 zur Verfügung, es wurde allerdings davon ausgegangen, dass nicht bei allen DH alle für eine Evaluation notwendige Daten vorliegen.

Datenhalter und datenschutzrechtliche Rahmenbedingungen

Klinische Krebsregister (KKR)

Die fünf klinischen Krebsregister haben Informationen zu klinischen Parametern von an Brustkrebs erkrankten Frauen, welche die meisten der in der Leistungsbeschreibung genannten klinischen Merkmale zu Diagnose, Therapie und Verlauf umfassen. Klinische Daten der KKR sind an die von den Patienten unterzeichneten Einwilligungserklärungen gebunden. Die bei den einzelnen KKR vorliegenden Regeln zur Datenweitergabe waren damit verbindlich. Nach Rücksprache mit dem Sächsischen Datenschutzbeauftragten sollte eine regionale Datenzusammenführende Stelle (DZS Sachsen) am KKR Dresden eingerichtet werden, das im Universitätsklinikum Dresden angesiedelt ist. Angaben zu Sterbedatum und Todesursache werden innerhalb von weniger als zwei Jahren nach dem jeweiligen Sterbejahr im GKR durch eine nahezu vollständige Erfassung der Totenscheine festgehalten und zeitnah in die klinischen Krebsregister integriert. Dies bedeutet, dass diese Informationen im KKR nicht zeitnah vorhanden sind. Außerdem liegen Angaben zu Todesdatum und –ursache der Nichterkrankten in den KKR auch nicht vor. Aus diesem Grund mussten für die Hauptstudie

regelmäßige Abfragen des Vitalstatus bzw. Sterbedatums der gesamten Kohorte bei den EMA vorgesehen werden.

Screening-Einheiten (SE)

Die SE verfügen über die Daten aller durchgeführten Screening-Mammographien. Dazu gehören das Datum der Untersuchung, Diagnose eines Brustkrebses, Brustdichte und Strahlenexposition für alle Teilnehmerinnen. Die Daten werden zentral gespeichert und könnten prinzipiell über die Software MaSc-View über die Programmverantwortlichen Ärzte (PVÄ) der SE zur Verfügung gestellt werden. Die PVÄ waren nach Auskunft des UA bereit, das Vorhaben zu unterstützen. Der Sächsische Datenschutzbeauftragte äußerte sich in einem schriftlichen Memorandum vorbehaltlich positiv zu den Möglichkeiten einer Datenweitergabe von SE-Daten an das Vorhaben: Personenbezogene Daten der SE dürften nach dieser Einschätzung nach §28 Abs. 8 i.V.m. Abs. 6 Nr. 4 BDSG zur Durchführung wissenschaftlicher Forschung verarbeitet werden. Ein abschließendes datenschutzrechtliches Votum lag aber nicht vor.

Einwohnermeldeämter (EMA)

In den EMA liegen aktuelle, personenbezogene Daten aller Frauen der interessierenden Altersgruppen vor, aus denen die Studienkohorte der anspruchsberechtigten Frauen aufgebaut werden sollte. Zusätzlich liegen hier aktuelle Informationen zu Vitalstatus, Todesdatum und Sterbeort vor, nicht jedoch zu den Todesursachen. Meldedaten aus den EMA dürfen nach §29 SächsMG an öffentliche Stellen übermittelt werden. Öffentliche Stellen haben jedoch keinen Anspruch auf Datenlieferung, sondern die Meldebehörde entscheidet nach eigenem Ermessen, an welche sonstigen öffentlichen Stellen welche Daten von Einwohnern übermitteln werden (§29 SächsMG). Bei einer Anzahl von 322 EMA in Sachsen bestand keine Möglichkeit, während der Machbarkeitsstudie flächendeckend die Bereitschaft aller EMA zur Teilnahme an der Studie zu eruieren. Die Machbarkeitsstudie sollte deshalb auf eine geringe Anzahl von charakteristischen EMA (Groß-, Mittel- und Kleinstädte sowie ländliche Bezirke) beschränkt werden. Zusätzlich konnte nach erster summarischer Prüfung nicht definitiv beantwortet werden, ob es sich bei der TU Dresden als Datenempfänger um eine öffentliche Stelle im rechtlichen Sinn handelte. Eine diesbezügliche Entscheidung hat maßgebliche Auswirkungen auf die Erhebung von Gebühren für die

Datenübermittlung nach §4 Abs. 1 Nr. 4 SächsVwKG. Daten verzogener oder verstorbener Einwohner, die im Rahmen der Erstellung einer retrospektiven Kohorte notwendig sind, werden von der Meldebehörde gesondert aufbewahrt. Auch hier werden bei öffentlichen Stellen keine Gebühren erhoben, ansonsten ist mit Gebühren zu rechnen.

Darüber hinaus werden die 322 Melderegister mit sieben unterschiedlichen elektronischen Verfahren geführt. Ob in allen Meldebehörden die notwendigen technischen Voraussetzungen für eine problemlose Datenübermittlung vorliegen, wurde bis zum Haltepunkt gemäß der Leistungsbeschreibung (Ende Juni 2013) nicht vollständig geklärt.

Gesundheitsämter (GÄ)

Die GÄ verfügen über Informationen zur Todesursache. Das Sächsische Bestattungsgesetz sieht vor, dass die Gesundheitsämter befugt sind, Einsicht in die Todesbescheinigungen zu gewähren oder Auskünfte darüber zu erteilen, wenn Hochschulen oder andere mit wissenschaftlicher Forschung befasste Stellen die Angaben für ein wissenschaftliches Vorhaben benötigen und wenn dem wissenschaftlichen Interesse an der Durchführung des Forschungsvorhabens größeres Gewicht als den Belangen des Verstorbenen oder seiner Hinterbliebenen beizumessen ist. Die große Anzahl an Gesundheitsämtern stellte aber erneut eine organisatorische Hürde für die flächendeckende Erfassung der Brustkrebsmortalität dar. Andererseits war auch nicht klar, ob die Daten durch alle Gesundheitsämter zur Verfügung gestellt würden, weil nur ein beschränkter Anspruch seitens öffentlicher Stellen besteht, Daten zu Todesursachen zu erhalten.

Gemeinsames Krebsregister Ostdeutschland (GKR)

Das GKR verfügt über Informationen zu Direktmeldungen und zu Death Certificate Only (DCO)-Fällen, die nicht in den KKR gemeldet sind. Klartextangaben zu Direktmeldungen von in anderen Bundesländern gemeldeten sächsischen Brustkrebsfällen und DCO-Fällen können nur mit nachträglich eingeholtem Einverständnis Betroffener, oder bei Verstorbenen mit Einverständniserklärung nächster Angehöriger, weitergeleitet werden. Bei einem geringen Anteil dieser Meldungen in Sachsen (DCO-Anteil für Brustkrebs 3,9%, Jahresbericht 2007-2008 des GKR) und einem fraglichen Erfolg dieser Nacherhebung wurde vom UA deshalb im Konzept auf diesen DH verzichtet.

Zentrale Stellen (ZS) im Mammographie-Screening-Programm

Die ZS organisiert die Einladungen für alle anspruchsberechtigten Frauen. Das Einladungsdatum kann von der ZS aber nicht zur Verfügung gestellt werden, da hier die Einladungen zum Mammographie-Screening zwar generiert, aber aus Datenschutzgründen nicht dauerhaft vorgehalten, sondern sechs Wochen nach dem Termin der vorgesehenen Untersuchung gelöscht werden. Damit stand die ZS nach Prüfung durch den UA nicht mehr als DH zur Verfügung.

Aufbau der Kohorten

Die Kohorte anspruchsberechtigter Frauen im Modell Klinische Krebsregister Sachsen teilt sich in die vier Gruppen der MSP-Teilnehmerinnen ohne Brustkrebs (BK), der MSP-Teilnehmerinnen mit BK, der Nicht-MSP-Teilnehmerinnen ohne BK und der Nicht-MSP-Teilnehmerinnen mit BK auf. Die Gesamtkohorte aller 40- bis 79-jährigen Frauen, die seit MSP-Beginn in Sachsen wohnhaft waren, sollte primär über die EMA zusammengestellt werden. Diese Klartextangaben sollten in der regionalen DZS Sachsen mit Daten aus den SE, den KKR und den GÄ verknüpft und einer der vier oben genannten Gruppen zugeordnet werden.

Die fünf KKR in Sachsen dokumentieren mit hoher Vollständigkeit Brustkrebserkrankungen und verfügen im Gegensatz zu epidemiologischen Krebsregistern auch über Daten zu Rezeptorstatus und Therapie und – mit Einschränkungen – zum Verlauf. Der Diagnoseanlass (MSP oder sonstig) wird allerdings nicht zuverlässig erfasst. Angaben zum Vitalstatus liegen nicht immer in aktueller Version im KKR vor. Da neben aktuellen Informationen auch Angaben zum Vitalstatus und ggf. der Todesursache der Nichterkrankten gebraucht werden, war eine regelmäßige Abfrage zum Vitalstatus und Sterbedatum bei den EMA vorgesehen. Zusätzlich sollten die Todesursachen über die GÄ erfragt werden. Es besteht jedoch kein Anspruch öffentlicher Stellen diese Information zu erhalten. Retrospektiv sollten damit nach Konzept des UA alle erkrankten und nichterkrankten Frauen erfasst werden können. Wie vollzählig die Datenspeicherung bei den einzelnen DH in die Vergangenheit zurückreichte und wie gut sie zugänglich war, konnte letztlich aber nicht eruiert werden. Grundsätzlich wurde jedoch darauf hingewiesen, dass sich das MSP in Sachsen bereits in der dritten

Screeningrunde befinde und deshalb zu vermuten sei, dass nicht mehr alle für die Evaluation notwendigen Daten zur Verfügung stehen.

Datenzusammenführung und Datenfluss (Verfahrensbeschreibung)

Neben Anlehnungen des Datenschutzkonzepts Modell Sachsen an das Modell NRW basierte dieses Konzept in Teilen auf dem für das Vorhaben modifizierten Datenschutzkonzept B der TMF. Das Datenschutzkonzept wurde bei der TMF vorgestellt und diskutiert.

Die vorgesehenen Daten sollten aus den Systemen der DH in einem zuvor festgelegten Format extrahiert werden. Dazu sollten die Identitätsdaten (IDAT) mit Hilfe eines jedem DH zur Verfügung gestellten PID-Generators im Hoheitsgebiet des DH transformiert werden. Der PID-Generator ist ein Pseudonymisierungstool, das für jeden in ein Forschungsprojekt aufzunehmenden Patienten einen eindeutigen pseudonymen Patientenidentifikator (PID) erzeugt. Jeder DH erhält dazu die für die Eingabe benötigten Schlüssel separat vom Treuhänder. Die so verschlüsselten Daten sollten dann an die DZS Sachsen, die am KKR Dresden angesiedelt werden sollte, geschickt werden. Hierbei werden die IDAT aufgegliedert, normiert und um Phoneme ergänzt, sodass IDAT* entstehen, die in einem Einwegverfahren zu Personenkryptogrammen kodiert werden. Die Epidemiologischen Daten (EDAT) und die Medizinischen Daten (MDAT) sollten deterministisch für die DZS Sachsen zielverschlüsselt ($EDAT_{DZS}$ und $MDAT_{DZS}$) und dort wieder entschlüsselt werden.

Aufgabe der DZS Sachsen war die Verknüpfung der Datensätze unterschiedlicher DH, die Plausibilitätsprüfung, die Anonymisierung und die Bereitstellung des anonymisierten DS an eine Evaluierende Stelle (ES) zur weiteren Auswertung. Die Quasi-Identifikatoren und die auszuwertenden Merkmale sollten in der DZS Sachsen so aggregiert werden, dass die Einhaltung einer zuvor zu definierenden k-Anonymität und l-Diversität gewährleistet ist. Die verschlüsselten IDAT* sollten durch eine PID ersetzt und der so zielverschlüsselte anonymisierte Datensatz an die ES weitergeleitet werden, die ihrerseits den anonymisierten Datensatz oder Teile davon externen Forschern zur Verfügung stellen könnte.

Gründe für die Beendigung des Modell Sachsen zum Haltepunkt in MACH I

Das Konzept Modell Sachsen wurde dem BfS fristgerecht am 30. Juni 2013 zur Prüfung vorgelegt. Die fachliche Prüfung, die in Zusammenarbeit mit dem Wissenschaftlichen Beirat erfolgte, stellte einen Nachbesserungsbedarf für das Datenkonzept fest. So wurden

verbindliche Angaben zur Datenverfügbarkeit und –vollständigkeit der im Modell involvierten DH gefordert und die Möglichkeiten der retrospektiven und prospektiven Nutzung der Daten außerhalb des KKR sollten klar spezifiziert werden. Auch die Übertragbarkeit des Modells auf andere Regionen sollten erläutert und eingeschätzt werden. Der UA wurde aufgefordert, die Datenzusammenführung so zu gestalten, dass eine Verknüpfung mit den anderen Modellen möglich bleibt.

Der Unterauftragnehmer reichte fristgerecht ein revidiertes Konzept ein. Das Modell Sachsen wurde in seiner revidierten Form auch dem Wissenschaftlichen Beirat erneut vorgestellt. Dabei wurde unter anderem beanstandet, dass sich die vom UA eingeholten Stellungnahmen auf ein rein sächsisches Modell beziehen, das nicht auf Erweiterbarkeit auf andere Regionen oder DH anderer Teilprojekte ausgelegt ist. Eine Zusammenführung mit Daten der anderen Teilprojekte wurde vom UA abgelehnt und war auch durch das gewählte Verschlüsselungsverfahren ausgeschlossen. In weiten Teilen blieb das Konzept in der Beschreibung des genauen technischen Ablaufs des Datenflussmodells von einzelnen DH in die DZS Sachsen unscharf. Der Abgleich der Kohortenbildung sollte elektronisch über die EMA erfolgen, wobei hier z.T. unterschiedliche Angaben zur Anzahl der vorliegenden technischen Lösungen gemacht wurden.

Die kritische Einschätzung der Erfolgsaussichten durch den Wissenschaftlichen Beirat wurde vom Steuerungsgremium geteilt. Mit Schreiben vom 10. Dezember 2013 informierte das BfS, dass der Haltepunkt für das Modell Sachsen nicht freigegeben wurde. Kernpunkte der Ablehnung waren fehlende Letters of Intent der DH, weitgehend ungeklärte Kosten, die unzureichende Übertragbarkeit auf andere Regionen, eine fehlende Zusammenführbarkeit mit den anderen Modellen und ein in den Detailfragen zu wenig ausgearbeitetes Konzept.

10_Einbeziehung Klinischer Krebsregister

Unterauftragnehmer:

Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT), Berlin

Hintergrund

Für die Einbindung der Daten klinischer Krebsregister in das ZEBRA-Projekt sollte in der Machbarkeitsstudie II (MACH II) ein datenschutzgerechtes und wissenschaftlich tragfähiges Konzept entwickelt werden. Darüber hinaus war zu prüfen, in welchem Umfang eine Ergänzung des Datenbestandes mit Informationen zu Therapieverfahren und Krankheitsverläufen aus klinischen Registern gelingt. In der MACH I-Studie war diese Einbindung vor allem an datenschutzrechtlichen Bedenken gescheitert. Das neue Konzept sollte sich daher wesentlich auf das im April 2013 in Kraft getretene neue Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) und seine landesrechtlichen Umsetzungen und die sich dadurch eröffnenden neuen Möglichkeiten der Krebsregistrierung stützen.

Überblick

Im ersten Schritt waren die für die Evaluation erforderlichen Variablen festzulegen. Grundsätzlich war deshalb zunächst die Möglichkeit zu prüfen, wie die Daten der klinischen Krebsregister (KKR) mit den Resultaten des Mammographie-Screening-Programms (MSP) zusammengeführt werden können. Bisher liegen die Informationen über die Entdeckung eines Brustkrebses im Screening bzw. über die vorherige Screeningteilnahme bei Intervallkarzinomen in den KKR nicht vor, weil bisherige landesspezifische Datenschutzgesetze verbindlich und die bestehenden Einverständniserklärungen bindend sind: In diesen war aber eine Weitergabe bzw. Verknüpfung der Daten zwischen KKR und MSP nicht vorgesehen. Zur Sicherstellung von Informationen aus den bisher schon durchgeführten Screeningrunden des MSP sollten deshalb Konzeptvorschläge entwickelt und auf ihre Machbarkeit geprüft werden (*retrospektive* Datenauswertung). Dabei war unter anderem die Rechtsgrundlage einer Weitergabe von Daten aus den klinischen Krebsregistern zu wissenschaftlichen Zwecken zu klären. Außerdem sollte der Umfang der aus der Vergangenheit noch verfügbaren Daten ermittelt werden.

Die Krebsregister nach KFRG erzeugen zwar zukünftig konsentrierte gemeinsame Datensätze (nach der ADT-GEKID Beschreibung), sie verfügen aber über unterschiedliche personelle und materielle Ressourcen sowie verschiedene, jeweils landesgesetzlich geregelte Verfahren. Im Rahmen der Machbarkeitsstudie (MACH II) war deshalb zu klären, welche rechtlichen Bedingungen und Ressourcen in den einzelnen Bundesländern prospektiv vorliegen werden. Deshalb sollte grundsätzlich geprüft werden, ob eine registerübergreifende Datenzusammenführung erforderlich und machbar ist. Des Weiteren sollte - ausgehend von den in der MACH I entwickelten Verfahren der Pseudonymisierung und Zusammenführung von Daten verschiedener Datenhalter in einer Datenzusammenführenden Stelle (DZS) - ein Konzept zur datenschutzgerechten Übermittlung, Verknüpfung, Aufbereitung und Bereitstellung der Datensätze aus den KKR entwickelt werden. Die Konzepte orientierten sich in diesem Arbeitspaket zentral am neuen KFRG und den zu erwartenden Landesgesetzen (*prospektive* Auswertungen). Die Verfahren waren mit den zuständigen Datenschutzverantwortlichen abzustimmen und die technischen Voraussetzungen auf Seiten der ADT zu schaffen. Das für die bundesweite Zusammenführung erarbeitete, neue Datenschutzkonzept sollte mit der Bundesbeauftragten für den Datenschutz (BfDI) abgestimmt werden.

Schließlich war zusammenfassend zu klären, ob die Nutzung von Daten der KKR ausschließlich prospektiv angelegt werden muss oder ob auch - wo verfügbar - auf existierende Daten aus den vergangenen Jahren zurückgegriffen werden darf.

Ergebnisse

Definition und Begründung der notwendigen Datensätze und Auswertungen

Die in den klinischen Krebsregistern verfügbaren Datensätze und die darin enthaltenen Variablen wurden nach ausführlicher Diskussion und Abstimmung mit den in der ADT vertretenen Krebsregistern definiert. Begründungen für Ein- bzw. Ausschluss von Variablen wurden erstellt. Die vorgesehenen Merkmale wurden wie folgt definiert:

Tabelle 9.1: Merkmale, die aus den KKR zur Verfügung gestellt werden sollen.

| Parameter | Umsetzung | Kommentar/Begründung |
|--|--|---|
| Gruppe: Stammdaten (IDAT) | | |
| Krankenversichertennummer | Ja; nur prospektiv, da im ADT-Basisdatensatz (ADT-BDS) vorhanden | |
| Patienten Nachname | Ja | |
| Patienten Vornamen | Ja | |
| Patienten Geburtsname | Ja | |
| Patienten Geburtsdatum | Ja | |
| Patienten Straße und Hausnummer | Ja | |
| Patienten PLZ | Ja | |
| Patienten Ort (5-stellige Gemeindekennziffer, mit Meldetool halbautomatisch gebildet) | Ja | |
| Personen-Kryptogramme (PKG) | Ja | entsprechend dem Konzept der Hauptstudie zum Record Linkage weitergegeben |
| Gruppe: Tumordaten (EDAT) | | |
| Diagnosedatum | Ja | |
| TNM | Ja | |
| Grading | Ja | |
| Seite des Tumors, Lokalisation (Quadrant) | Ja | |
| Histologie | Ja | |
| Hormon-Rezeptorstatus | Ja | |
| Her2/neu | Ja | |
| Anzahl der positiven Lymphknoten | Ja | |
| Tumordurchmesser | Nein | Flächendeckend nicht zu erlangen |
| Rezidiv | Ja | |
| Metastasierung | Ja | |
| Lifestatus (Lebt, Lost to Follow-up, Verstorben) | Ja | |
| Gruppe: Therapiedaten (EDAT) | | |
| Operationsverfahren | Ja | |
| OP-Komplikationen | Ja, nur prospektiv (ADT-BDS) | |
| Strahlen- / systemische Therapie | Ja, nur prospektiv ADT-BDS | Primärtherapie auswerten |
| Sentinel-Biopsie | Ja | |
| Axilladisektion | Ja | |
| Gruppe: Tumor-freies Überleben (EDAT) | | |
| Datum Lokalrezidiv | prospektiv | |
| Datum regionäres Rezidiv | prospektiv | |
| Datum Fernmetastase | prospektiv | |
| Gruppe: Tod | | |
| Datum | Ja | |
| Todesursache | (Ja) | Todesbescheinigung , eingeschränkt verfügbar |

Tabelle 9.2: Daten, die aus dem Mammographie-Screening-Programm zur Verfügung gestellt werden

| Gruppe | Parameter |
|----------------------------------|--|
| Stammdaten (IDAT) | Da der Screeningabgleich in den Krebsregistern vorgenommen wird, sind keine eigenen IDAT aus dem Screening erforderlich. |
| Untersuchungsdaten (EDAT) | Datum der Mammographie Ergebnis der Screeninguntersuchung Tumorgröße TNM Seite des Tumors, Lokalisation (Quadrant) |

Prüfung auf Vorliegen der Daten bei den Registern

Die definierten Merkmale aus Tabelle 9.1 liegen in vielen klinischen Registern im erforderlichen Umfang vor. Die Verknüpfung mit Screeningdaten (nach Tabelle 9.2) konnte aber im Rahmen der MACH II in keinem KKR realisiert werden, weil es hierfür noch keine rechtlichen Grundlagen gab. Dies kann deshalb prospektiv erst nach Umsetzung des KFRG in Landesrecht erfolgen. Die prinzipielle Durchführbarkeit eines pseudonymisierten Abgleichs steht allerdings nicht in Frage, sie soll zukünftig auf der Grundlage der Aufgaben der Landeskrebsregister im Kontext der MSP-Evaluation nach KFE-RL §23 möglich werden. Dies ist in den bisher verabschiedeten Landeskrebsregistergesetzen (Hamburg, Bremen, Saarland, Rheinland-Pfalz, Hessen, Niedersachsen, NRW, Baden-Württemberg) so vorgesehen, allerdings jeweils mit landesspezifisch unterschiedlichen Verfahren. Im neuen Staatsvertrag für das Gemeinsame Klinische Krebsregister der Länder Berlin und Brandenburg, welches *kein integriertes* Landeskrebsregister im Sinne der Integration von KKR und EKR ist, ist der Abgleich von MSP-Daten und KKR-Daten allerdings nicht vorgesehen. Auf Nachfrage wurde mitgeteilt, dass hierfür zukünftig weiterhin allein das Gemeinsame (epidemiologische) Krebsregister (GKR) der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, Sachsen und Thüringen, vorgesehen ist. Selbst die dafür erforderliche Novellierung des bestehenden Staatsvertrages wird aber nicht vor Ende 2017 erwartet; ein Abgleich zwischen GKR und dem Klinischen Krebsregister der Länder Berlin und Brandenburg ist nicht vorgesehen. Für Bayern wird ein Landesgesetz in 2017 erwartet.

Tabelle 9.3: Stand der Landesgesetzgebung und der klinischen Krebsregistrierung (1/2017)

| Bundesland | Stand der Gesetzgebung | Umgesetztes bzw. angedachtes Modell | KKR-Daten retrospektiv verfügbar |
|------------------------|---|--|----------------------------------|
| Baden - Württemberg | 17.02.2016 | Klinisches Krebsregister mit Vertrauensstelle und klinischer Registerstelle, separate epidemiologische Registerstelle | Ja |
| Bayern | Gesetzentwurf liegt vor, Ressortanhörung ist erfolgt | Ein klinisches Krebsregister mit 6 regionalen Betriebsstätten, Vertrauensstelle, Integriertem Landesregister, und eine epidemiologische Landesstelle des Bevölkerungsbezogenen Krebsregister Bayerns | Ja |
| Berlin / Brandenburg | 01.07.2016 | Ein klinisches Krebsregister, gemeinsam für Berlin und Brandenburg, mit mehreren regionalen Erfassungsstellen, epidemiologische Krebsregistrierung über das Gemeinsame Krebsregister (GKR) | Unklar (B)/ ja (BB) |
| Bremen | 01.05.2015 | Integriertes (klinisch-epidemiologisches) Krebsregister mit Vertrauensstelle und Registerstelle | Nein |
| Hamburg | 07/2014 | Integriertes (klinisch-epidemiologisches) Krebsregister | Nein |
| Hessen | 24.10.2015 | Integriertes (klinisch-epidemiologisches) Krebsregister mit Vertrauensstelle und Landesauswertungsstelle | Nein |
| Mecklenburg-Vorpommern | 01.01.2017 | Ein klinisches Krebsregister mit 4 regionalen klinischen Krebsregistern, eine Auswertungsstelle, epidemiologische Krebsregistrierung über das Gemeinsame Krebsregister (GKR) | Ja |
| Niedersachsen | Regelung zur Aufgabenübertragung in Kraft am 16. 9. 2016 Gesetz : Verabschiedung geplant bis Ende 2017 | Ein klinisches Krebsregister, ein separates epidemiologisches Krebsregister, eine gemeinsame Datenannahmestelle | Unklar |
| Nordrhein-Westfalen | 01.04 2016 | Integriertes (klinisch-epidemiologisches) Krebsregister | Nein |
| Rheinland-Pfalz | 01.01.2016 | Integriertes (klinisch-epidemiologisches) Krebsregister | Nein |
| Saarland | 27.03.2015 | Integriertes (klinisch-epidemiologisches) Krebsregister | Nein |
| Sachsen-Anhalt | Arbeitsentwurf mit Verordnungsermächtigung für Datenschutz und finanzielle Ausgestaltung liegt vor | 5 regionale klinische Krebsregister und Auswertungsstelle, epidemiologische Krebsregistrierung über das GKR | Ja |
| Sachsen | Referentenentwurf liegt vor | Ein klinisches Krebsregister mit 3 regionalen klinischen Krebsregistern mit Auswertungsstelle, epidemiologische Krebsregistrierung über das GKR | Ja |
| Schleswig-Holstein | 26.05.2016 | Integriertes (klinisch-epidemiologisches) mit Vertrauensstelle und Registerstelle | Nein |
| Thüringen | Entwurf Gesetz liegt vor gepl. H1/2017 | Ein klinisches Krebsregister mit 5 regionalen klinischen Krebsregistern und Auswertungsstelle, epidemiologische Krebsregistrierung über das GKR | Ja |

Es war noch nicht möglich, für die Machbarkeitsstudie II ein Prototypregister einzurichten, weil in keinem der Länder mit neuen Gesetzen bisher eine klinische Krebsregistrierung dauerhaft etabliert war, auf deren Daten zurückgegriffen werden könnte. Länder, die über eine solche verfügen, sind vor allem die östlichen Flächenländer sowie Bayern, für die allerdings noch keine gangbaren gesetzlichen Regelungen bestehen (siehe vorhergehenden Abschnitt). Die bundeslandweise Auflistung des bisherigen Standes der klinischen Krebsregistrierung, der geplanten Strukturen sowie der entsprechenden Gesetzgebung ist der Tabelle 9.3 zu entnehmen.

Für die Zwecke der Beurteilung des MSP sind registerübergreifende Verfahren unabdingbar: diese erlauben einerseits eine bessere Flächendeckung und schließen mehrfache Zählungen, z.B. bei Umzug oder Behandlerwechsel (insbesondere für retrospektive Auswertungen) aus; andererseits sind sie für die Anreicherung der Datensätze anderer Datenhalter mit den KKR-Merkmalen wichtig. Diese Zusammenführung kann sowohl für retrospektive wie für prospektive Auswertungsperspektiven bei einer zentralen und/oder regionalen DZS erfolgen. Auf die KKR-Populationen begrenzte Fragestellungen (z.B. Intensität der operativen und systemischen Therapie bei Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen, Rezidivraten, etc.) können dagegen bei einer bei der ADT einzurichtenden Registerdatensammelstelle (RDS) erfolgen.

Im Hinblick auf einen auch rückwirkenden Abgleich mit den Daten aus dem MSP ergab eine Umfrage bei den bisher eingerichteten Registern sowie den Ansprechpartnern für die geplanten Register die folgende Rechts-, Termin- und Planungslage:

Tabelle 9.4: Überblick über den Planungsstand zum Screeningabgleich zwischen klinischen Krebsregistern nach § 65c SGB V und dem MSP, Stand 01/2017

| Bundesland | Abgleich erfolgt? | Abgleich Geplant | ab | Rückwirkender möglich? | Abgleich ab |
|---------------------|-------------------|--|-----------|-------------------------------|-------------|
| Baden Württemberg | Nein | Ja | ? | Ja | ? |
| Bayern | Nein | Ja | ? | Ja | Beginn |
| Bremen | Nein | Ja | ? | Ja | Beginn |
| Hamburg | Nein | Ja | ? | Aktuell keine Aussage möglich | |
| Hessen | Nein | Ja | Ende 2016 | Ja | ? |
| Niedersachsen | Ja | - | - | Ja | 2006 |
| Nordrhein-Westfalen | Ja | - | - | Ja | 2005 |
| Rheinland-Pfalz | Nein | Ja | 2017 | Nein | - |
| Saarland | Nein | Ja | ? | (Ja) | 2016 |
| Schleswig-Holstein | Nein | Ja | 2017 | Ja | ? |
| Berlin /Brandenburg | Nein | Neuer Staatsvertrag für das GKR für Ende 2017 geplant. Nach mündlicher Auskunft aus dem Ministerium soll diesem der Screeningabgleich übertragen werden. Weitere Details zur Ausgestaltung sind gegenwärtig nicht bekannt. | | | |
| Mecklenburg-V. | Nein | | | | |
| Sachsen-Anhalt | Nein | | | | |
| Sachsen | Nein | | | | |
| Thüringen | Nein | | | | |

Der Durchführung des geplanten Verfahrens der Datenverknüpfung stehen keine technischen Gründe entgegen, da die entsprechenden Tools der Hauptstudie zur Verfügung gestellt werden. Voraussetzung ist die Genehmigung der entwickelten Datenfluss- und Datenschutzkonzepte und die Umsetzung des KFRG in den einzelnen Bundesländern.

Prüfung der Verwendbarkeit bisheriger Einverständniserklärungen

Die Vorgehensoptionen bei in der Vergangenheit gegebenen Einverständniserklärungen wurden geprüft. Diese decken regelmäßig nur die Weitergabe der klinischen Daten an die klinischen Register ab und erstrecken sich *nicht* auf die Weitergabe personenbezogener bzw. –beziehbarer Daten zu Forschungszwecken an andere Stellen. Damit fehlt es grundsätzlich an den rechtlichen Grundlagen zum Abgleich zwischen den KKR und den Screening-Einheiten. Hier wird eine Grundlage erst durch die neuen landesrechtlichen Umsetzungen hergestellt.

Entwicklung neuer Datenschutz- und Datenflusskonzepte

Um dem Verlauf der Entwicklung der Landesgesetze angemessen Rechnung zu tragen, wurden im Verlauf des Projekts drei Konzepte zum Datenfluss und Datenschutz entwickelt:

- ein Vollkonzept mit dem Ziel der Verknüpfung der KKR-Daten mit den Daten der übrigen Datenhalter (prospektive Auswertungsperspektive),
- ein Minimalkonzept für Auswertungen auf Ebene der KKR-Daten (prospektive Auswertungsperspektive) und
- ein Konzept für einmalige rückwirkende Auswertungen in den KKR, die über Alt-Daten aus den ersten Jahren des MSP verfügen (retrospektive Auswertungsperspektive).

Die Kernaspekte der unterschiedlichen Konzepte werden hier kurz umrissen, Details finden sich in den jeweiligen Datenschutzkonzepten.

Vollkonzept

Das vorgelegte Vollkonzept stellt eine Erweiterung des bereits genehmigten Datenschutz- und Datenflusskonzepts aus dem Modell NRW der Machbarkeitsstudie II dar. Das neue Ziel besteht hier darin, relevante Daten klinischer Krebsregister (siehe Tabelle 9.1) und die Daten des Mammographie-Screening-Programms (siehe Tabelle 9.2) einzubinden. Hierbei werden aufgrund technischer und kryptografischer Gegebenheiten sowie durch rechtliche Randbedingungen spezifische Anpassungen erforderlich, die im Konzept ausführlich dargelegt werden.

Das Datenschutzkonzept (DSK) der Hauptstudie sieht vor, nach der erforderlichen fallscharfen Zusammenführung die pseudonymisierten (IDAT) und verschlüsselten (EDAT) Datensätze mit einem neu erzeugten, nicht rückverfolgbaren Pseudonym, das die Kriterien der k-Anonymität erfüllt, zur Evaluation bereitzustellen. In der ersten Stufe des neuen Konzepts für die Daten der KKR werden die Prozesse Einlese, Pseudonymisierungsdienst und Record Linkage durchgeführt. Es ergeben sich hierbei Abweichungen zum Vorgehen der Hauptstudie. So wird die zweite Stufe der Verschlüsselung der IDAT nicht als Einwegverschlüsselung, sondern als symmetrische Verschlüsselung durchgeführt, wobei für jedes KKR ein eigener Schlüssel verwendet wird (paarweise verschiedene Schlüssel). Im Prozess Pseudonymisierungsdienst werden diese Kryptogramme zunächst wieder auf die Ebene der MD5-Hashes zurückgeführt, so dass - mit dem Verfahren und Schlüssel der

Hauptstudie verschlüsselt - der Abgleich mit den übrigen Datenhaltern der Hauptstudie in der gemeinsamen DZS ermöglicht wird. Analog werden die EDAT bei den Registern zwar mit dem gleichen Verfahren, aber nicht mit dem gleichen Schlüssel wie in der Hauptstudie verschlüsselt. Stattdessen kommen auch hier für jedes Register eigene, paarweise verschiedene Schlüssel zum Einsatz. Die Umkodierung auf den Schlüssel der Hauptstudie erfolgt in diesem Fall zusammen mit dem Prozess Record Linkage. Dabei liegen diese Daten unvermeidlich zu diesem Zeitpunkt im Klartext vor, eine Speicherung findet aber nicht statt.

Im Ergebnis fungiert die Registerdatensammelstelle (RDS), in der die verschlüsselten und aus MSP und KKR verknüpften Daten zusammengeführt werden, wie ein einziger Datenhalter, der Daten an den Pseudonymisierungsdienst der Hauptstudie weiterleitet.

Die Prozesse für die Daten (nach Tabelle 9.1 und 9.2, siehe oben) werden wie folgt verortet:

1. Einlesen: klinische Krebsregister (KKR)
2. Pseudonymisierungsdienst: Registerpseudonymisierungsstelle (RPS)
3. Record Linkage: Registerdatensammelstelle (RDS)

Die RPS soll bei der Deutschen Krebsgesellschaft, die RDS bei der ADT etabliert werden.

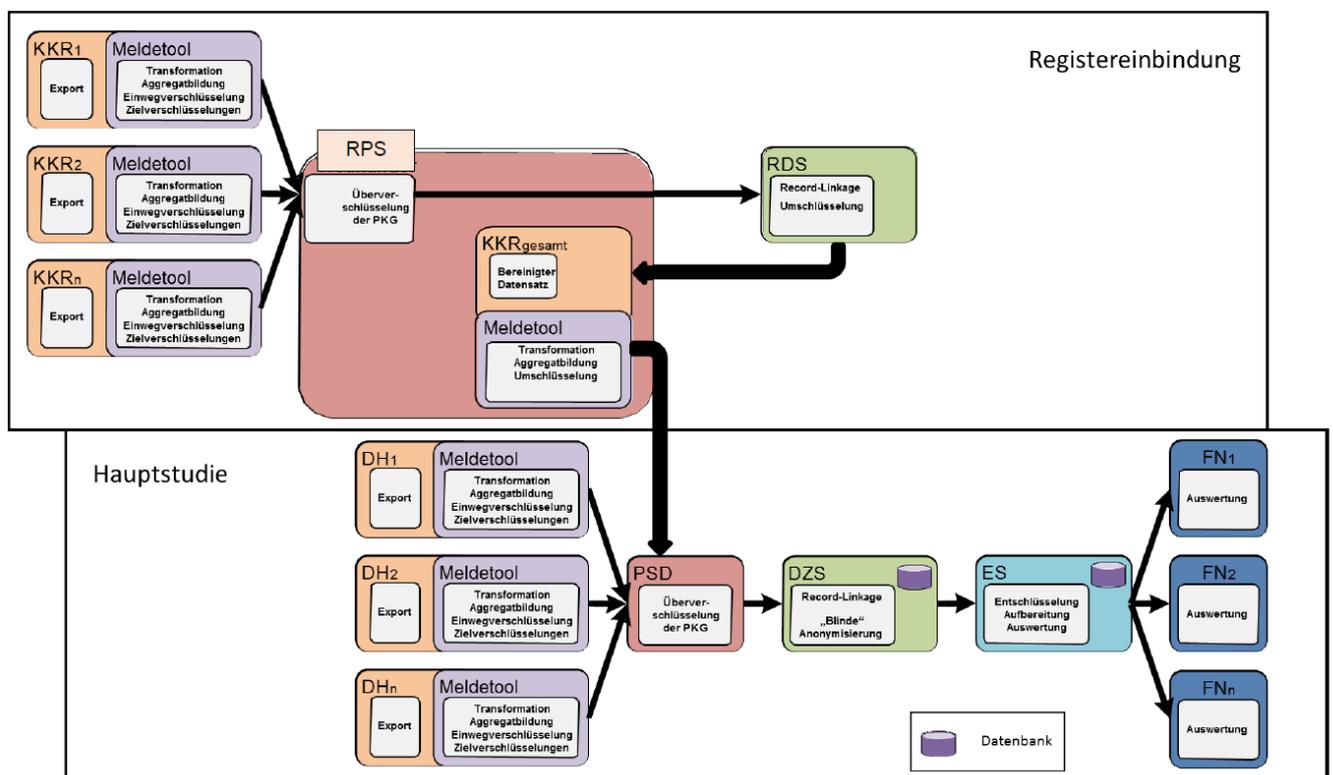


Abbildung 9.1: Datenfluss mit Daten der klinischen Krebsregister

Dieses Vorgehen stellt sicher, dass nicht eine hohe Zahl an Datenhaltern (z. B. 15 KKR) in den Besitz des gemeinsamen Schlüsselgeheimnisses gelangen würde, so dass die Gefahr einer Kompromittierung der allgemein verwendeten Schlüssel der Hauptstudie gesteigert und ein erhebliches Datenschutzrisiko für das gesamte Verfahren und die Patientinnen eintreten würde.

Durch die Regelungen des KFRG in Bezug auf die flächendeckende Errichtung von KKR, die gesetzlichen Bestimmungen zur Mitwirkung von Krebsregistern bei Früherkennungsprogrammen und die untergesetzlichen Bestimmungen für die Evaluation des MSP in der KFE-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses sowie die aktuellen Entwicklungen bei der Umsetzung des KFRG in Landesrecht, ist bis zum 01.01.2018 mit einer weitgehend flächendeckenden Einrichtung von Landeskrebsregistern unter Einbindung von KKR und EKR zu rechnen. Das vorgelegte Vollkonzept basiert auf den sich daraus ergebenden erweiterten Möglichkeiten für das geplante Vorgehen bei der prospektiven Auswertungsperspektive.

Minimalkonzept

Das Minimalkonzept stellt eine Reduzierung des oben beschriebenen Vollkonzeptes dar mit dem Ziel, relevante Daten klinischer Krebsregister und Daten des Mammographie-Screenings auch dann verknüpfen zu können, wenn das Vollkonzept (noch) nicht realisierbar ist. Kerngedanke ist es, sich dabei auf *faktisch anonyme Daten* zu stützen. Somit wurden spezifische Anpassungen vorgenommen und das Vollkonzept abgewandelt.

Dabei werden keine IDAT übermittelt, sondern das jeweilige KKR weist dem Fall ein nur ihm bekanntes Pseudonym, z. B. eine Zufallszahl, zu. Die EDAT werden zur Übermittlung in gleicher Stärke verschlüsselt und aggregiert, wie beim Vollkonzept. Einige Items der EDAT werden durch höhere Aggregierungsniveaus (Vergrößerungen) ersetzt oder entfernt, um die Gefahr einer Reidentifizierung zu reduzieren, z. B. Geburtsdatum und Diagnosedatum. Ein fallscharfes Record-Linkage mit den übrigen Datensätzen der Studie in der DZS oder im registerübergreifenden Abgleich kann damit nicht mehr erfolgen. Somit ergeben sich erhebliche Einschränkungen in der Aussagekraft. Es sind aber Aussagen bzgl. der Therapie, Tumorstadien und Prognosemarkern, Rezidiven, Metastasen und zum Überleben sowie den Todesursachen möglich. Diese beziehen sich allein auf die Brustkrebsfälle, die in den

beteiligten KKR registriert wurden. Für etwaige Begleitstudien kann die ADT anonymisierte Daten aus dem Datenbestand zur Verfügung stellen.

Konzept für Auswertungen von Altdaten

Im Voll- und Minimalkonzept wird der Abgleich zwischen Krebsregistrierung und Screeningteilnahme als durchgeführt vorausgesetzt. Im Gegensatz dazu muss dieser Abgleich hier zusätzlich durchgeführt werden, weil für die Altdaten keine Rechtsgrundlage besteht, auf der eine Verknüpfung von KKR- und MSP-Daten erlaubt ist. Dies erfordert bestimmte technische und datenschutzrechtliche Anpassungen, insbesondere die Einholung der jeweiligen landesspezifischen Genehmigungen der Landesdatenschutzbeauftragten sowie Softwareanpassungen. Deshalb wurde ein Konzept für eine einmalig durchzuführende Forschungsstudie mit Altdatenbeständen entwickelt, das unter den gegebenen rechtlichen und technischen Rahmenbedingungen die rückwirkende Anreicherung der bestehenden KKR-Daten mit den Informationen zum Diagnoseanlass aus dem MSP für den zurückliegenden Zeitraum ab 2005 ermöglichen soll.

Die Hersteller der Dokumentationssoftware des MSP (MaSc, Mammasoft) sollen beauftragt werden, die identifizierenden Daten (IDAT, z.B. Name, Geburtsdatum etc.) in einer definierten Schnittstelle verfügbar zu machen. Diese Daten werden wie im Vollkonzept von der Registerpseudonymisierungsstelle (RPS) umverschlüsselt und an die Registerdatensammelstelle (RDS) weiter geleitet. Die Rolle der RDS soll bei der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) liegen. Das Record-Linkage, d. h., die fallscharfe Zuordnung der Informationen zwischen einem KKR und je einer zugehörigen MSP-Screening-Einheit, werden in der RDS durchgeführt. Hierbei kommt das gleiche Verfahren wie in der Hauptstudie zum Einsatz (Abgleich auf verschlüsselten Daten; allerdings sind die eingesetzten Schlüssel verschieden). Weitere Verschlüsselungen und Übermittlungen sind identisch zum Hauptkonzept. Die Rolle der RDS soll bei der ADT liegen. Die klinisch-epidemiologischen Daten (EDAT) werden zur Übermittlung an die Registerdatensammelstelle (RDS) in gleicher Stärke verschlüsselt und aggregiert wie beim Vollkonzept und in der Hauptstudie. Ein Record-Linkage mit den übrigen Datensätzen (z. B. Krankenkassendaten, Daten der KV) der Hauptstudie kann somit wie im Vollkonzept erfolgen. Sollte eine Datenzusammenführende Stelle (DZS) in der Hauptstudie eingerichtet werden, so werden die EDAT in der dort

erforderlichen Weise verschlüsselt an diese übermittelt; die RDS fungiert dann als eine gemeinsame Meldestelle für alle KKR und als ein Datenhalter für die DZS der Hauptstudie. Eine Speicherung der Daten ist wie im Vollkonzept nicht vorgesehen, da lediglich eine Transformation und Weiterleitung an die Hauptstudie erfolgt. Die Schlüssel werden bis zum Ende der Übermittlung vorgehalten. Sollte hingegen keine DZS für die Hauptstudie eingerichtet werden, so können die Daten analog zum Minimalkonzept bei der ADT ausgewertet werden. Im Gegensatz zum Minimalkonzept ist eine RPS für die Forschungsstudie aber erforderlich, da das Record-Linkage nicht mit den bei den Mammographie-Screening-Einheiten unbekanntem Register-Pseudonymen durchgeführt werden kann. Die Einholung der jeweiligen landesspezifischen Genehmigungen der Landesdatenschutzbeauftragten ist erforderlich. Das vorliegende Konzept legt nur die bereits entwickelten Verschlüsselungs- und Abgleichsverfahren, allerdings mit neuen Schlüsseln, zugrunde.

Umsetzung der vorgeschlagenen Verfahren

Die Übersetzung des Verfahrens für die Belange der Krebsregistrierung unter verschiedenen Voraussetzungen ist in den eingereichten Konzepten ausführlich beschrieben und im vorangegangenen Kapitel kurz umrissen. Die Anforderungen an die Server und die Datensicherung sind formuliert. Ein Letter of Intent der DKG, die die Rolle der RPS übernehmen soll, liegt vor, ebenso Angebote der Softwarehersteller zu notwendigen Modifikationen von MASC und MammaSoft. Die Vorlage des Vollkonzepts erfolgte am 15.12.2015 bei der BfDI zur technischen Vorprüfung. Eine schriftliche Stellungnahme erfolgte am 05.02.2016 und lässt keine wesentlichen Vorbehalte erkennen. Die Einholung des endgültigen Votums erfolgt durch den Auftraggeber (BfS).

Prototypische Implementierung des Verfahrens

Unter der gegenwärtigen Rechtslage war ein voller Probelauf/Prototyp bisher nicht möglich. Dies scheiterte einerseits an den existierenden Einverständniserklärungen und andererseits an der fehlenden rechtlichen Grundlage für einen Abgleich des MSP mit existierenden Klinischen Registern. Es trifft sich leider ungünstig, dass in den Ländern mit bereits existierender landesgesetzlicher Regelung eine flächendeckende klinische Krebsregistrierung in der Vergangenheit nicht etabliert wurde (Tabelle 9.3).

Ergänzung: Situation in Berlin/Brandenburg

Am 01.07.2016 trat der Staatsvertrag zwischen Berlin und Brandenburg zu Errichtung eines Gemeinsamen Klinischen Krebsregisters in Kraft. Eine Prüfung des Vertragswerks ergab, dass hier der Registerabgleich mit dem Mammographie-Screening nicht geregelt wurde. Die Aufgabe des Abgleichs mit dem MSP soll auch weiterhin beim Gemeinsamen (Epidemiologischen) Krebsregister mit dem Ziel der Ermittlung von Intervallkarzinomen verortet bleiben; ein Abgleich mit den Daten der KKR wurde für nicht erforderlich erachtet, wie entsprechende Nachforschungen ergaben. Obwohl entsprechende Landesgesetze noch nicht in allen Ländern des GKR vorliegen, muss davon ausgegangen werden, dass die Regelung so im gesamten Einzugsgebiet des GKR einschlägig werden soll. Es werden deshalb weitere Gespräche nach Abschluss der Machbarkeitsstudie erforderlich sein, da ansonsten in den betroffenen Bundesländern (und in Bayern) die Daten der seit Beginn des MSP gut etablierten, flächendeckenden klinischen Krebsregistrierung dem Vorhaben nicht zur Verfügung gestellt werden können: dies sollte möglichst vermieden werden.

11_Strahlenexposition

Unterauftragnehmer:

Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster

Hintergrund

Die nachfolgend dargestellten Arbeiten wurden ausschließlich im Rahmen der MACH I durchgeführt. Im Rahmen des Mammographie-Screening-Programms (MSP) kommen unterschiedliche digitale Aufnahmesysteme zum Einsatz: prinzipiell sind vor allem Speicherfolien- (CR) und Vollfeld- (DR)- Systeme zu unterscheiden, die aus physikalischen Gründen eine unterschiedliche Effizienz bei der Umwandlung der Nutzstrahlung in Bildinformationen aufweisen. Da es sich bei der Reihenuntersuchung zur Früherkennung von Brustkrebs um Anwendungen von Röntgenstrahlung handelt, bei denen keine individuelle rechtfertigende Indikation nach Röntgenverordnung (RöV) vorliegt, ist für eine Nutzen-Risikoabschätzung ein detaillierter Überblick über die Strahlenexposition auf Bevölkerungsebene notwendig. Die Regularien zur Qualitätssicherung im deutschen Mammographie-Screening-Programm (MSP) sehen derzeit eine zentrale Erfassung und Bewertung von Daten zur Strahlenexposition der Teilnehmerinnen nicht vor.

Bei der Mammographie wird die mittlere Parenchymdosis (engl. *average glandular dose*, AGD) als Größe zur Risikobewertung benutzt. Sie stellt eine Organdosis dar, die unabhängig von der benutzten Strahlenqualität ist. Sie wird aus der Strahlenqualität, der Einfalldosis und der Kompressionsdicke berechnet. Grundlage für die Umrechnung der Einfalldosis in die Organdosis AGD sind Konversionsfaktoren (z.B. nach Dance et al. [1,2]), die zur Zeit in der EPQC [3] und DIN 6868-162 [4] als Standard angenommen werden. Diese Konversionsfaktoren sind abhängig von der Strahlenqualität, angegeben durch die entsprechende Halbwertschichtdicke (engl. *half value layer*, HVL), der Brustdicke (Kompressionshöhe) und dem Alter der Frau. Es werden in dem o. g. Modell nach Dance zwei Altersintervalle angenommen. Bei den Simulationen zur Berechnung der Konversionsfaktoren wurden für jede Altersgruppe durchschnittliche Brustdichten in Abhängigkeit der Brustdicke angenommen. Diese Brustdichtenverteilung stammt aus einer Studie in Großbritannien und schließt nur die dortige Bevölkerung ein.

Nach RöV müssen für jede Aufnahme die Strahlenexposition oder alle Angaben für deren Berechnung vom Betreiber dokumentiert werden. Für das MSP ist im Bundesmantelvertrag, Anlage 9.2 [5], die Protokollierung der AGD vorgeschrieben; für kurative Mammographien außerhalb des MSP ist dies nicht eindeutig geregelt und wird in einem späteren Abschnitt diskutiert. Die allgemeinen Regeln zum Mammographie-Screening (verankert im Bundesmantelvertrag, Anlage 9.2) enthalten derzeit für die Referenzzentren keine Hinweise oder Verpflichtungen, die Strahlenexposition zentral zu erfassen oder auszuwerten. Einzelne Bundesländer haben zumindest in ihren Genehmigungsbescheiden nach RöV die Programmverantwortlichen Ärzte zu einer Übermittlung der einzelnen Expositionsdaten an das zuständige Referenzzentrum verpflichtet. Vorgaben an die Referenzzentren zur Auswertung der Daten sind aber hiermit nicht verbunden. Die Strahlenexposition ist auch nicht Teil des regelmäßig erscheinenden Qualitätsberichtes zum deutschen Mammographie-Screening. Die Mehrzahl der in Deutschland eingesetzten Geräte zeigt nach einer Aufnahme eine Abschätzung der AGD an. Nach welcher Methode diese geräteinterne Berechnung durchgeführt wird, ist nicht einheitlich geregelt. So sind prinzipiell auch von Dance abweichende Methoden möglich, Anforderungen an die Genauigkeit der internen Algorithmen bestehen nicht. Auch vom Patientenalter abhängige Berechnungen sind nicht zwingend implementiert.

Die gerätespezifische Strahlenexposition wird stark von der Funktionsweise und der individuellen Einstellung der Belichtungsautomatik (BA) bestimmt. Anders als bei Filmfoliensystemen gibt es bei digitalen Systemen bei der Belichtungssteuerung einen größeren Spielraum. Die individuelle Einstellung der BA ist letztendlich durch die gesetzlichen Vorgaben (Sachverständigen-Richtlinie SV-RL [6], Qualitätssicherungs-Richtlinie QS-RL [7], Anlagen des Bundesmantelvertrags [5,8] und die diagnostischen Referenzwerte [9]) bezüglich Dosis und Bildqualität limitiert. Die Funktionsweise der BA stellt deshalb einen weiteren Einflussfaktor auf die geschaltete Dosis dar. Ziel der BA ist eine ausreichend hohe Dosis, die eine adäquate Darstellung der strahlendichtesten Bereiche gewährleistet.

Zentrales Ziel der Begleitstudie Strahlenexposition ist die Überprüfung der Machbarkeit einer repräsentativen Dosisermittlung innerhalb und außerhalb des MSP. Innerhalb des MSP soll – zunächst für die Modellregion NRW – die Umsetzbarkeit der Dosisermittlung geprüft werden, die hierfür notwendigen Konzepte und Methoden sowie Limitationen der

verfügbaren Daten ermittelt werden. Außerhalb des MSP soll an einem repräsentativen Kollektiv aus NRW die Strahlenexposition ermittelt werden, um einerseits für die Strahlenexposition eine Vergleichsgröße zum MSP zu erhalten und andererseits den Einfluss der o.g. technischen, anwendungsbezogenen und patientenabhängigen Faktoren abzuschätzen.

Methode zur Ermittlung und Vergleichbarkeit der mittleren Parenchymdosis

Die mittlere Parenchymdosis (AGD) einer Röntgen-Mammographie kann prinzipiell auf zwei verschiedene Weisen dokumentiert werden: Zum einen kann die vom Mammographiergerät direkt angezeigte AGD verwendet werden (Methode 1), zum anderen kann dies über die Dokumentation aller Expositionsparameter, die für die nachträgliche Berechnung notwendig sind, erfolgen (Methode 2). Zwingend erforderliche Aufnahmeparameter für Methode 2 sind Röhrenspannung U , Ladung (mAs-Produkt) Q , Anoden/Filter-Kombination und Kompressionshöhe h sowie das Alter der Patientin/Teilnehmerin. Weiterhin werden die gerätespezifischen Kennlinien der Belichtungsautomatik benötigt.

Bei Methode 1 beeinflussen verschiedene Fehlerquellen die ermittelte AGD, u. a. nicht einheitlich festgelegte Algorithmen zur Berechnung der AGD für alle Gerätehersteller, Ungenauigkeiten bei der Kompressionshöhenanzeige, Alter der Patientin/Teilnehmerin und fehlende Anpassung nach Komponententausch, die die Kennlinie der Belichtungsautomatik beeinflussen. Eine Minimierung dieser Fehlerquellen ist nur durch die Verwendung der Methode 2 möglich, die in der Begleitstudie verwendet werden soll. Hierdurch wird sichergestellt, dass einheitlich berechnete, vergleichbare und geräteunabhängige AGDs für die Auswertung zur Verfügung stehen, wobei für die Ermittlung der AGD das Verfahren nach Dance et al. [1,2] Anwendung findet. Hiernach lässt sich die AGD als Produkt aus der Einfallsdosis K_E sowie den Konversionsfaktoren g , c und s ermitteln. Dabei wird K_E über die Aufnahmeparameter U , Q , h und die Anoden/Filter-Kombination sowie die gerätespezifischen Parameter bestimmt. Im Folgenden werden die einzelnen Berechnungsschritte, Annahmen und Einschränkungen dargelegt.

Korrektur der Kompressionshöhe

Eine Dejustage der Kompressionshöhenanzeige, auch wenn diese nur gering ausfällt, beeinflusst die AGD, da K_E sowie die Konversionsfaktoren abhängig von der Brustdicke sind. Die Abweichung hängt von mehreren Faktoren ab, u. a. einem Offset der Höhenbestimmung des Mammographiegerätes, aber auch der Bauart und des Alters des Kompressoriums sowie der Anatomie der Mamma. Ein einfacher und zugänglicher Ansatz ist die Korrektur der Kompressionshöhe anhand zweier Referenzmessungen und der Annahme eines konstanten Offsets. Sind bei der Erfassung der gerätespezifischen Parameter die Abweichung der Kompressionshöhenanzeige h_m bei Kompression eines 30 mm sowie 50 mm PMMA-Prüfkörpers bestimmt worden, erfolgte eine Korrektur der vom Gerät angezeigten Kompressionshöhe aus der auf ganzzahlige Millimeter aufgerundeten mittleren Abweichung, andernfalls wurde keine Korrektur durchgeführt.

Datensätze mit korrigierten Kompressionshöhen kleiner 10 mm und größer 140 mm werden aus Plausibilitätsgründen nicht berücksichtigt. Bei Kompressionshöhen im Intervall $130 \text{ mm} < h \leq 140 \text{ mm}$ werden die Datensätze nur berücksichtigt, wenn die verwendete Kompressionskraft F dokumentiert wurde und für diese $F > 0$ Newton gilt, da andernfalls davon ausgegangen wird, dass eine Exposition ohne Kompression erfolgte und das Kompressorium nicht an der Mamma anlag.

Berechnung der Einfalldosis

Aus den gerätespezifischen Parametern wurden die gemessenen Strahlenausbeuten bei verschiedenen Röhrensparnungen unter Berücksichtigung der Anoden/Filter-Kombination verwendet, um über eine Polynominterpolation 2. Grades die Strahlenausbeute in Abhängigkeit der Röhrensparnung zu ermitteln.

Wurde die Strahlenausbeute gemäß PAS 1054 [10], Prüfpunkt 7.6.2, ohne Kompressorium im Strahlengang gemessen, wurde die Strahlenausbeute aus dem Prüfpunkt EPQC 2b.2.3 (Mittlere Parenchymdosis) [3] bestimmt, da eine Korrektur der Strahlenausbeute von einer Messung ohne Kompressorium zum Patientenbetrieb mit Kompressorium aufgrund nichtlinearer und multivarianter Abhängigkeiten nicht möglich war. Dies ist bei der Verwendung der Jährlichen Konstanzprüfung (JKP) des Referenzzentrums (RZ) Münster als

Quelle für die gerätespezifischen Parameter der Fall, die noch, wie in der PAS 1054 gefordert, ohne Kompressorium durchgeführt wurden.

Mit den Expositionsparametern Röhrenspannung, Ladung und Kompressionshöhe sowie dem Fokus-Dosimeter-Abstand bei der Bestimmung der Strahlenausbeute kann unter Berücksichtigung des Abstand-Quadrat-Gesetzes die Einfalldosis K_E bestimmt werden. Als Höhe des Dosimeters wurde 10 mm angesetzt, für den Vergrößerungsfaktor bei Standardaufnahmen ein Wert von 1,0 und bei Vergrößerungsaufnahmen ein Wert von 1,8.

Halbwertschichtdicke (HVL)

Die *HVL* für eine Exposition bei einer Röhrenspannung und Anoden/Filter-Kombination wurde mittels des Verfahrens nach Robson [11], einer polynomischen Interpolation zweiten Grades, bestimmt. Aus den gerätespezifischen Parametern werden die gemessene Halbwertschichtdicke in Abhängigkeit der eingestellten Röhrenspannung und Anoden/Filter-Kombination benötigt. Ist diese nicht mit einem Kompressorium im Strahlengang gemessen worden (JKP des RZ Münster nach PAS 1054, Prüfpunkt 7.3 [10]), werden statt dessen die tabellierten Werte aus DIN 6868-162:2013-06 [4] verwendet. Die *HVL* lässt sich anschließend nach der in Sommer et al. [12] angegebenen Gleichung bestimmen.

***g*-Faktor**

In Dance et al. [1] sind *g*-Faktoren in Abhängigkeit der Kompressionshöhe h (Bereich 20 mm – 110 mm) und *HVL* (Bereich 0,3 mm Al – 0,6 mm Al) tabelliert. Aufgefasst als Punkte im \mathbb{R}^3 -Raum lassen sich die *g*-Faktoren $g(h, HVL)$ aus einer Oberflächenanpassung der tabellierten Werte mit einem Rational-Taylor-Modell der Form

$$g := g(h, HVL) = \frac{g_0 + a_1 h + b_1 HVL + b_2 HVL^2 + c_1 h HVL}{1 + a_2 h + b_3 HVL + a_3 h^2 + b_4 HVL^2 + c_2 h HVL}$$

mit der Kompressionshöhe h (in mm) und der *HVL* (in mm Al) in guter Übereinstimmung mit den tabellierten Werten bestimmen.

***c*-Faktor**

Die *c*-Faktoren sind in Abhängigkeit der Kompressionshöhe h (Bereich 20 mm – 110 mm) und *HVL* (Bereich 0,3 mm Al – 0,6 mm Al) in Dance et al. [1] für die Altersgruppen 40 – 49 und 50 – 64 tabelliert. Im Gegensatz zum *g*-Faktor ist eine Oberflächenanpassung der Punkte im

\mathbb{R}^3 -Raum mit einer analytischen Funktion nicht möglich. Als Verfahren für die Bestimmung des c -Faktors $c(h, HVL)$ wird daher eine Triangulation der Oberfläche verwendet, wobei die folgenden Grenzfälle berücksichtigt werden:

- für $h < 20$ mm:
 $c(h, HVL) = c(20 \text{ mm}, HVL)$
- für $h > 110$ mm:
 $c(h, HVL) = c(110 \text{ mm}, HVL)$
- für $0,2 \text{ mm Al} \leq HVL < 0,3 \text{ mm Al}$ und $0,6 \text{ mm Al} < HVL \leq 0,7 \text{ mm Al}$:
Lineare Interpolation aus den c -Faktoren $c(h, 0,3 \text{ mm Al} \leq HVL \leq 0,6 \text{ mm Al})$

Da der c -Faktor nur für zwei Alterskollektive vorhanden ist, ist der c -Faktor für das Alterskollektiv 40 – 49 für alle Patientinnen jünger 50 Jahre verwendet worden, für alle Patientinnen ab 50 Jahre der c -Faktor für das Alterskollektiv 50 – 64.

***s*-Faktor**

Die von der Anoden/Filter-Kombination abhängigen s -Faktoren sind aus Dance et al. [1,2] entnommen. Für die Kombination W/Al ist der s -Faktor zusätzlich von der Kompressionshöhe h abhängig und kann über ein Modell der Form

$$s_{W/Al}(h) = a - bc^h$$

berechnet werden. Die Koeffizienten a , b und c sind aus den tabellierten Werten in Dance et al. [2] bestimmt worden.

Datenbank für Expositionsdaten

Die Speicherung und Auswertung aller im Rahmen der Begleitstudie erhobenen und benötigten Daten (Expositionsdaten, gerätespezifische Parameter sowie zusätzliche Projekt- und Kontaktdaten für die Einbeziehung kurativer Betreiber) lässt sich aufgrund der komplexen Datenstruktur und erwarteten Datenmenge nur mit Datenbanksystemen effektiv lösen. Der Datenumfang, der in die Datenbank für die Strahlenexposition bei Mammographieuntersuchungen (MaStEx-DB) aufgenommen werden soll, muss gewährleisten, dass die Strahlenexposition bei Mammographie-Untersuchungen sowohl im Mammographie-Screening-Programm (MSP) als auch im kurativen Bereich (ExMSP)

abgeschätzt werden kann. Hierbei sollen auch die verschiedenen apparativen Parameter und anwenderbezogenen Einflüsse mit berücksichtigt werden.

Vom Umfang stellen die Expositionsdaten aus dem MSP den dominierenden Faktor dar. Abgeschätzt wurde für alle Screening-Einheiten in NRW, dass mit etwa 3 Millionen Expositionsdatensätzen (ca. 1,5 GB) pro Jahr gerechnet werden muss. Hochgerechnet auf die gesamte Bundesrepublik würde dies etwa 14 Millionen Expositionsdatensätze (ca. 6,8 GB) bedeuten. Beim angegebenen Speicherplatz ist der zusätzliche Overhead, der durch das Datenmodell hervorgerufen wird, nicht mit einbezogen.

Nach Prüfung verschiedener Optionen wurde sich für ein Oracle Datenbanksystem entschieden, insbesondere auch im Hinblick auf das zu erwartende Datenvolumen bei einer bundesweiten Auswertung. Anwendungen zum Einpflegen von Daten oder der Abfrage und Auswertung des Datenbestandes sollen vorwiegend webbasiert mittels Oracle Application Express (APEX) und in Java entwickelt werden.

Im Rahmen der Begleitstudie werden in der MaStEx-Datenbank alle erhobenen Daten aus den Bereichen Gerätedaten MSP (Protokolle der jährlichen Konstanzprüfungen), Expositionsdaten MSP, Gerätedaten ExMSP (spezielle Prüfung innerhalb der Begleitstudie), Expositionsdaten ExMSP und Projekt- und Kontaktdaten ExMSP zentral gespeichert.

Ermittlung der Strahlenexposition im MSP

Allgemeine Ausgangslage

Im MSP sind alle Programmverantwortlichen Ärzte (PVÄ) nach BMV-Ä/EKV, Anlage 9.2, Anhang 6, Nr. 1.8 [5] dazu verpflichtet, eine der beiden oben beschriebenen Möglichkeiten zur Dokumentation der Strahlenexposition zu nutzen. Weiter sind die Screening-Einheiten dazu verpflichtet, diese Dokumentation elektronisch durchzuführen. Für einen einheitlichen Standard soll hier das Protokoll zur elektronischen Dokumentation im Mammographie-Screening [13] sorgen. Für die bundesweite Umsetzung dieser Forderung werden im MSP die Softwareplattformen MaSc SE (entwickelt durch die KV-IT GmbH, Dortmund) und MammaSoft (entwickelt durch die Kassenärztliche Vereinigung Bayerns) eingesetzt, siehe Tabelle 10.2.

Für den Fall, dass keine direkte Anzeige der AGD am Gerät vorhanden ist, schreibt dieses Protokoll die Dokumentation aller Parameter vor, die eine Berechnung der AGD nach Methode 2 ermöglichen. Für die Erfassung dieser Parameter stehen dem Anwender zwei Möglichkeiten zur Verfügung:

- Manuelle Eingabe der Daten durch die radiologische Fachkraft der Screening-Einheit;
- Automatische Übernahme der Daten aus dem DICOM-Header.

Die für die Berechnung der AGD zwingend notwendige Kennlinie der Belichtungsautomatik wird im MSP im Rahmen der JKP durch das jeweilige Referenzzentrum erfasst.

Seitens der Behörden wurde in Nordrhein-Westfalen festgelegt, dass der Betrieb von Geräten zur Erstellung von Screening-Mammographieaufnahmen einer Genehmigung nach § 3 Abs. 1 der RöV bedarf. In den Genehmigungsbescheiden wird eine Übermittlung der Expositionsdaten aller Aufnahmen an das zuständige Referenzzentrum verlangt. Die Verantwortung hierfür obliegt dem PVA. Die Bereitstellung aller Expositionsdaten aus NRW erfolgt über einen Datenbankexport als CSV-Datei durch die KV-IT GmbH. Die Kosten für diesen Export trägt der jeweilige PVA.

Nach ersten Gesprächen mit den anderen Referenzzentren zeigen sich deutliche, vom Bundesland abhängige Unterschiede, in welcher Form die Referenzzentren die entsprechenden Expositionsdaten erhalten und auswerten. Der grundlegende Unterschied zu NRW ist zum einen, dass nicht in allen anderen Bundesländern die entsprechenden Datenlieferungen in der Genehmigung nach RöV vorgeschrieben sind, zum anderen, dass in der Vergangenheit nicht in allen Bundesländern überhaupt ein Genehmigungsverfahren angewendet wurde. Eine systematische Aufbereitung der Expositionsdaten findet nicht in allen Referenzzentren statt.

Verfügbare Datenquellen und Datenfluss in NRW

Für die Ermittlung der Strahlenexposition im MSP stehen zwei Datenquellen zur Verfügung:

1. Expositionsdaten der Teilnehmerinnen aus MaSc, die dem RZ Münster als CSV-Export vorliegen;

2. die gerätespezifischen Parameter aus den JKPs der Mammographiesysteme, die im Rahmen der technischen Qualitätssicherung (TQS) vom RZ Münster durchgeführt werden.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen sind die Weitergabe von Betreiberinformationen in den JKPs sowie der Betreiberbezug der Expositionsdaten an die Begleitstudie nicht möglich. Ebenfalls ist eine Übermittlung der für die Forschungsfragestellung nicht notwendigen Screening-Fall-ID nach Einschätzung der Datenschutzbeauftragten der Universität Münster nicht möglich, da diese bei einem entsprechenden Zugang zu MaSc eine einfache Möglichkeit der Teilnehmerinnenidentifikation bietet.

Die Protokolle der JKPs liegen als Excel und PDF-Datei vor, wobei das Protokoll seit Beginn des MSPs kontinuierlich weiterentwickelt und angepasst wurde. Eine Erfassung der benötigten gerätespezifischen Parameter in einer strukturierten und einheitlichen Form, die eine einfache und automatisierte Abfrage ermöglicht, ist für die Aufgaben des Referenzzentrums nicht zwingend erforderlich und wurde nicht durchgeführt.

Aufgrund der datenschutzrechtlichen Gegebenheiten kann die strukturierte Erfassung der benötigten gerätespezifischen Parameter in einer Datenbank, die Verlinkung der Expositionsdatensätze mit einem spezifischen Gerät sowie notwendige Plausibilitätsprüfungen (vgl. nachfolgenden Abschnitt) nur beim RZ Münster erfolgen. Die aufbereiteten Daten können dann datenschutzkonform an die Begleitstudie weitergegeben werden.

Hierfür wurde das im Rahmen der Begleitstudie entwickelte Datenbankmodell für die Speicherung von JKPs sowie die webbasierte Anwendung für die Erfassung der JKPs vom RZ Münster für den Aufbau einer eigenen Datenbank verwendet. Seitens des RZ Münsters wurden JKPs der Jahre 2010 bis 2012 vollständig eingepflegt und können der Begleitstudie zur Verfügung gestellt werden. Für die Expositionsdaten mit Plausibilitätsprüfung soll ein analoges Verfahren durchgeführt werden. Durch dieses Verfahren ist eine Übermittlung der Daten vom RZ Münster an die Begleitstudie mittels einfachem Datenbank-Export/-Import möglich. Konzeptionell ist dieses Verfahren auch auf andere RZ übertragbar und stellt nach aktuellem Stand die einzig gangbare Möglichkeit dar, eine bundesweite Auswertung der Strahlenexposition im MSP durchzuführen. In Abhängigkeit der rechtlichen Vorgaben in den

einzelnen Bundesländern müssen zur Etablierung die Genehmigungen der Datenhalter zur Datenübermittlung und –nutzung eingeholt werden. Im ungünstigsten Fall bedeutet dies, dass in einzelnen Bundesländern von jedem PVA eine Einverständniserklärung zur Datenübermittlung und –nutzung eingeholt werden muss.

Festgestellte Defizite des MaSc-Exports

Bei der Analyse des MaSc-Datenexports, der aus dem Datenbestand der KV-IT GmbH generiert wird, wurden folgende Defizite festgestellt:

- Keine eindeutige Geräteidentifikation
- Eingabefehler bei manueller Dokumentation von Expositionsparametern
- Nicht korrekt aus DICOM-Tags befüllte Datenfelder bei automatischer Datenübernahme
- Falsche physikalische Maßeinheiten
- Punkt-Komma-Problem bei Zahlenwerten
- Unplausibles Aufnahmedatum
- Fehlendes Alter/Geburtsjahr der Teilnehmerin
- Fehlende rundenübergreifende Kennzeichnung der Teilnehmerin

Ein generelles Problem ergibt sich durch die nicht eindeutige Geräteidentifikation im MaSc-Export. Jeder Expositionsdatensatz enthält eine Kennzeichnung des Gerätes, wobei die in der MaSc SE Stammdatenpflege vergebene Bezeichnung der Modalität verwendet wird. Diese Bezeichnung ist durch die Screening-Einheit (SE)/ Mammographie-Einheit (ME) frei wählbar und dadurch nicht zwingend eindeutig über den gesamten Gerätebestand der SE. Diese eindeutige Identifizierung ist jedoch für das Matching mit den Daten aus der jährlichen Konstanzprüfung (JKP) notwendig, um bei der Berechnung der AGD die korrekten Gerätekenlinien berücksichtigen zu können.

Die Fehler durch manuelle Eingabe der Expositionsparameter sind vorwiegend ein Problem der Geräte mit Speicherfolien-Technologie. Durch die fehlende Kopplung von Mammographiegerät und Reader ist der DICOM-Header häufig ungenügend gefüllt. Hierdurch ist eine automatische Datenübernahme nicht oder nur teilweise möglich.

Das fehlende Alter der Teilnehmerin spielt im MSP eine untergeordnete Rolle, da sich die entsprechenden Konversionsfaktoren bei der Berechnung der AGD nach Alterskollektiven richten und im MSP nur ein Alterskollektiv untersucht wird.

Maßnahmen zur Verbesserung der Datenqualität des MaSc-Exports

Basierend auf der Analyse des MaSc-Exports ergibt sich folgendes zusätzliches Anforderungsprofil an die Exportschnittstelle, um eine hinreichende Verbesserung der Datenqualität zu erreichen:

- Export zusätzlicher Felder zur eindeutigen Differenzierung der Geräte innerhalb einer SE. Hierzu sind neben der von der SE/ME frei wählbaren Gerätebezeichnung zusätzliche eindeutige DICOM-Tags erforderlich.
- Um eine akkumulierte Strahlendosis über alle Einladungsrounds jeder Teilnehmerin ermitteln zu können, ist eine rundenübergreifende Teilnehmerinnen-ID notwendig.
- Bei Standorten mit manueller Dateneingabe in die MaSc-Datenbank sind wegen häufiger Fehleingaben Plausibilitätsprüfungen zwingend erforderlich. Eine zusätzliche Kennzeichnung dieser Datensätze beim Export als manuell bearbeitete Datensätze würde für die Plausibilitätsprüfung eine wichtige Zusatzinformation darstellen.

Weiterhin sollten Zusatzinformationen zu den Mammographieaufnahmen (Informationen zu Zusatzaufnahmen und Aufnahmemängeln), die von der radiologischen Fachkraft bereits in MaSc erfasst werden und nicht im Export enthalten sind, mit in die Export-Schnittstelle aufgenommen werden.

Hinsichtlich dieser Aspekte sind Gespräche mit der KV-IT GmbH Dortmund geführt und Möglichkeiten für eine Änderung des MaSc-Datenexports erörtert worden. Teile des Anforderungsprofils können aus den in MaSc vorhandenen Daten erfüllt werden und stehen somit auch retrospektiv zur Verfügung. Hierfür wurden die notwendigen Anpassungen in zwei Teilpakete aufgeteilt, wobei das erste Teilpaket nur diejenigen Änderungen beinhaltet, die mit den Bestandsdaten erfüllt werden können. In diesem ersten Teilpaket wurden die folgenden Änderungen vorgenommen:

1. Hinzunahmen der Felder AP-Gerät und Bild-ID.

AP-Gerät bezeichnet die Modalitätenbezeichnung, die vom DICOM-Router übermittelt wird, und ist bei Systemen mit automatischer Übermittlung befüllt. Die

Bild-ID, eine vom Mammographiesystem vergebene ID für jede Aufnahme, kann Informationen zum Hersteller und Gerät enthalten. Durch die Kombination der von der SE/ME frei wählbaren Gerätebezeichnung (MaSc-Gerät) und des AP-Gerätes sollte eine in den meisten Fällen eindeutige Zuordnung des verwendeten Mammographiegerätes zu einem Expositionsdatensatz, ggf. unter Berücksichtigung der Bild-ID, möglich sein.

2. Plausibilität des Aufnahmedatums und Eliminierung von Duplikaten.

Bei dem im MaSc-Export vorgefundenen Datum handelte es sich nicht um das Aufnahmedatum (Datum, an dem die Mammographieaufnahme erstellt wurde), sondern um das in MaSc SE definierte Ausführungsdatum, an dem zumindest einer der Expositionsdatensätze, die zu einem Screening-Fall (Teilnehmerin innerhalb einer Einladungsrunde) gehören, verändert wurde. Einerseits führt dies zu Duplikaten an Expositionsdatensätzen, die sich maximal im Ausführungsdatum unterscheiden und betrifft insbesondere Teilnehmerinnen, die zur Abklärung eingeladen werden. Dabei konnten diese Duplikate auch über mehrere Monatsexporte auftreten. Andererseits kann dies zu einer fehlerhaften Bestimmung der AGD führen, falls zwischen Aufnahme- und Ausführungsdatum neue gerätespezifische Parameter festgelegt wurden (Änderung des Mammographiesystems). Der MaSc-Export wurde in der Form angepasst, dass statt des Ausführungsdatums das Aufnahmedatum verwendet wird und in einem Monatsexport alle Expositionsdatensätze exportiert werden, die in dem betreffenden Monat erstellt wurden.

3. Markierung automatisch/manuell erfasste Expositionsdaten.

In MaSc wird bereits die Information gespeichert, ob ein Expositionsdatensatz automatisch über den DICOM-Router befüllt oder dieser komplett manuell erfasst wurde. Datensätze, die automatisch befüllt und anschließend manuell nachbearbeitet oder angereichert wurden, werden jedoch als automatisch gekennzeichnet.

4. Rundenübergreifende Kennzeichnung einer Teilnehmerin.

Um die akkumulierte Strahlendosis einer MSP-Teilnehmerin zu bestimmen, ist eine entsprechende rundenübergreifende Kennzeichnung notwendig. In MaSc ist bereits eine eigene Kennzeichnung enthalten (MaSc-ID), die nicht der Screening-ID

entspricht, und in das neue Exportformat mit aufgenommen wurde. Nach Aussage der KV-IT GmbH ist diese Kennzeichnung eindeutig für eine Teilnehmerin über die gesamte Screening-Historie.

5. Aufnahme weiterer bereits in MaSc verfügbarer Felder.

Datenfelder, die bereits in MaSc vorhanden, aber noch nicht im Export enthalten sind, können weitere Informationen oder Einflussfaktoren für die Strahlendosis beinhalten. Insbesondere das Geburtsjahr (Alter) der Teilnehmerin könnte ein wichtiger Parameter bei der Analyse der Strahlendosen darstellen. Eine Untersuchung der Strahlendosen, die durch verschiedene Mängel oder Aufnahmearten bedingt sind, ist in der notwendigen Detailtiefe nur über zusätzliche Datenfelder wie Aufnahmeart oder Mängelursache möglich.

In Tabelle 10.1 sind die Datenfelder des angepassten MaSc-Exports aufgeführt. Die Anpassungen des MaSc-Exports wurden zunächst nur für Expositionsdaten aus NRW durchgeführt und für die monatliche Übertragung der Expositionsdaten an das RZ Münster verwendet. Zusätzlich wurden alle verfügbaren Bestandsdatensätze (für Nordrhein ab 04/2006 und für Westfalen-Lippe ab 01/2007) im neuen Format an das RZ Münster übermittelt und stehen für die Begleitstudie zur Verfügung.

Tabelle 10.1: Datenfelder des angepassten MaSc-Exports. Hervorgehobene Einträge sind neu aufgekommene Datenfelder.

| Screeningeinheit | AGD (Geräteanzeige) | Aufnahmeart |
|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Mammographieeinheit | Kompressionshöhe | Projektionsart |
| MaSc-ID | Kompressionskraft | Andere Projektionsart |
| Screening Fall-ID | Röhrenspannung | Seite |
| Geburtsjahr | Röhrenstrom | Aufnahmewinkel |
| Aufnahmedatum | Belichtungszeit | Spez. Zusatzaufnahme |
| Erfasstyp | Ladung (mAs/μAs) | Aufnahmemangel |
| MaSc-Gerät | Einfalldosis (dGy/mGy) | Mängelursache |
| AP-Gerät | Anode | Mängelspezifikation |
| Bild-ID | Filter | |

Um eine adäquate Datenqualität zu gewährleisten, ist es erforderlich, jeden Expositionsdatensatz beim Import in die MaStEx-Datenbank einer Plausibilitätsprüfung zu unterziehen. Bekannte Probleme bei einzelnen Feldern der Expositionsdatensätze (z. B. fehlerhafte Einheiten, Vertauschung von Datenfeldern bei automatischer Befüllung, typische Tippfehler bei manueller Erfassung der Expositionsdaten) sollen dabei nach Möglichkeit automatisch korrigiert werden. Für die Plausibilitätsprüfung ist dabei neben allgemeinen Regeln, die für alle Expositionsdatensätze gelten, ein geräte- und standortspezifisches Regelwerk notwendig. Das im Export neu aufgenommene Datenfeld Erfasstyp ist für die Plausibilitätsprüfung eine wichtige zusätzliche Information. Langfristig sollte bereits direkt bei der manuellen Eingabe in MaSc eine erste Plausibilitätsprüfung erfolgen, insbesondere eine Prüfung des eingetragenen Merkmals auf den zulässigen Wertebereich bzw. Ausprägung (derzeit nicht in MaSc implementiert). Eine direkte Behebung von fehlerhaften Eingaben durch die radiologische Fachkraft würde eine wesentlich sicherere Korrekturmöglichkeit darstellen und die Datenqualität in einem höheren Maße verbessern, als dies nur durch eine nachgelagerte Plausibilitätsprüfung möglich ist. Hierzu muss jedoch sichergestellt werden, dass die durch aktuelle technologische Entwicklungen notwendige Aktualisierung der Vorgaben in [13] zeitnah und vor dem Einsatz solcher Mammographiesysteme im MSP erfolgt.

Für die Erfüllung des gesamten Anforderungsprofils sind größere Änderungen an MaSc SE und den DICOM-Routern an den einzelnen Standorten notwendig. Dies beinhaltet die Aufnahme zusätzlicher DICOM-Tags, die eine eindeutige Geräteidentifizierung sicherstellen. Hierfür wären Anpassungen an den DICOM-Routern sowie Änderungen am Datenmodell der MaSc notwendig. Zusätzlich sollten die oben angesprochenen Plausibilitätsprüfungen in MaSc implementiert werden. Jegliche Anpassungen der Dokumentationssoftware sind nach Gesprächen mit der KoopG nur über eine langwierige Änderung des BMV-Ä möglich. Eine Abkürzung des Verfahrens ist durch direkte Forderung der PVÄs an die KoopG möglich. Die erforderlichen Änderungen wurden bei dem jährlich stattfindenden Treffen der physikalisch-technischen Qualitätssicherung der Referenzzentren vom RZ Münster vorgestellt und durch die anderen Referenzzentren befürwortet. Laut Beschluss dieses Treffens soll unter Federführung des RZ Münsters ein gemeinsames Konzeptpapier und konkreter Anforderungskatalog erstellt und an die KoopG als Antrag weitergeleitet werden. Die

festgestellten Defizite stellen Limitationen der innerhalb des MSP eingesetzten Dokumentationssoftware MaSc dar. Eine Behebung der Defizite sollte daher innerhalb des MSP erfolgen und wird nicht als Aufgabe dieser Studie angesehen.

Kritisch hinterfragt werden muss, auf welcher Grundlage die Zertifizierung der MaSc-Software erfolgt. Das Protokoll zur elektronischen Dokumentation der Kooperationsgemeinschaft in der Version 2.1 definiert für einzelne Felder die Datentypen und Wertebereiche, deren Einhaltung, wie oben beschrieben, bisher offensichtlich in MaSc nicht geprüft wird. Als notwendig wird daher eine Anpassung des Zertifizierungsprozesses erachtet, der auch die Prüfung der Feldwerte auf den zulässigen Wertebereich berücksichtigt (siehe unten).

Import der MaSc-Exporte in die MaStEx-DB

Für den Import der als CSV-Dateien vorliegenden MaSc-Exporte in die MaStEx-DB ist die folgende Prozesskette vorgesehen.

1. Import der CSV-Dateien in eine Datenbanktabelle, bei der alle Felder des MaSc-Exports auf entsprechende Felder der Datenbanktabelle abgebildet werden und Freitext aufnehmen. Dieser Prozess ist umgesetzt und verwendet den von Oracle bereitgestellten SQL-Loader. Alle MaSc-Expositionsdatensätze bis Jan. 2014 sind importiert worden (rund 15,4 Millionen Datensätze).
2. Matching des Mammographiegerätes, Bereinigung und Plausibilitätsprüfung der MaSc-Expositionsdatensätze. Während dieses Prozesses, der aus vier Verarbeitungsleveln besteht, werden sukzessiv die verarbeiteten Felder der importierten Datensätze in eine Zwischentabelle geschrieben. Level 1 bis 3 sind vollständig implementiert, Level 4 teilweise, wobei ggf. noch Anpassungen des statischen Regelwerks notwendig sind. Für die Verwaltung des dynamischen Regelwerks sind ein Prototyp einer APEX Webanwendung umgesetzt und für 6 Screening-Einheiten dynamische Regeln erstellt worden.
3. Alle vollständig verarbeiteten und geprüften Datensätze aus dem vorherigen Prozessschritt werden in die für die Bereitstellung der Expositionsdaten vorgesehene Tabellenstruktur verschoben. Dies erfolgt durch einen Prozess, der in Java implementiert und vollständig umgesetzt worden ist.

4. Berechnung der AGD für jeden neu hinzugefügten Datensatz. Dieser Prozess soll ebenfalls in Java implementiert werden. Für den zweiten Studienteil, die Ermittlung der Strahlenexposition bei kurativen Betreibern, ist der Prozess bereits implementiert worden – für die Verwendung auf MSP-Daten sind noch einige Anpassungen vorzunehmen, die u. a. die geringfügig unterschiedliche Datenstruktur berücksichtigt.
5. Transfer der Daten (Expositionsdaten und gerätespezifische Daten) von der RZ-MaStEx-DB ohne Betreiberbezug zur MaStEx-DB der Begleitstudie. Dieser Prozess kann als einfacher Datenbankexport/-import mit den von Oracle bereitgestellten Tools erfolgen und ist noch nicht umgesetzt worden.

Die Prozesse 1 – 4 erfolgen auf der MaStEx-DB Instanz beim RZ Münster, da bis einschließlich des dritten Prozesses der Betreiberbezug zwingend erforderlich ist.

Matching des Mammographiegerätes, Bereinigung und Plausibilitätsprüfung

Dieser Verarbeitungsschritt ist der wesentliche Prozess und dessen Ausgestaltung beeinflusst wesentlich die Datenqualität, die aus den MaSc-Expositionsdatensätzen erhalten werden kann. Ziel ist es, einerseits nur bereinigte und valide Datensätze in der MaStEx-DB für die Auswertung bereit zu stellen, andererseits möglichst viele Felder des Expositionsdatensatzes zu erhalten. Weiterhin soll der erhaltene Datensatz die Untersuchung der Strahlenexposition für unterschiedliche Fragestellungen ermöglichen. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, wurde der Prozess derart konzeptioniert, dass der Inhalt von Freitextfeldern weitestgehend interpretiert werden kann sowie typische Fehler in der Dateneingabe erkannt und korrigiert werden, jedoch unter der Prämisse, dass diese Korrektur mit großer Sicherheit zum korrekten Wert führt. Bei zweifelhaften Werten wird ein Verlust des Feldwertes präferiert. Die Verarbeitung soll weitestgehend automatisch erfolgen und eine manuelle Nachbearbeitung nur in Einzelfällen erfolgen. Anhand der in den MaSc-Datensätzen vorgefundenen Werte in den Feldern, die in MaSc als Freitextfelder implementiert sind, wurde ein wesentlicher Teil an Regeln, die zur Interpretation und Verarbeitung notwendig sind, iterativ ermittelt – ein sehr zeitintensiver Prozess – und seither stetig angepasst.

Der Prozess ist in vier Verarbeitungsschritten (Level) aufgeteilt. Datensätze, die in einem Level nicht erfolgreich verarbeitet werden können, werden in den nachfolgenden Leveln

übersprungen und für eine manuelle Nachbearbeitung bzw. Anpassung der Regeln vorgehalten. Der dynamische Teil des Regelsystems für die einzelnen Level lässt sich über eine APEX-Webanwendung verwalten, die als erster Prototyp vorliegt.

Verschiedene Felder des MaSc-Exports, z. B. die Röhrenspannung, die mittlere Parenchymdosis (Geräteangabe) oder die Kompressionshöhe, sollten nach den Vorgaben in [13] einen numerischen Datentyp aufweisen. Da jedoch in MaSc keine Prüfung des korrekten Datentyps vorgenommen wird (Freitextfelder), treten hier einerseits verschiedene Zahlenformatdarstellungen auf, sowie andererseits durch Eingabefehler Zeichenfolgen, die zunächst nicht als numerischer Datentyp interpretiert werden können. Durch eine Analyse der MaSc-Daten sind für die Interpretation von numerischen Feldern typische Eingabefehler identifiziert worden, wo eine Korrektur möglich ist.

Level 1: Matching des Mammographiesystems

Im Level 1 war die Identifikation des Mammographiesystems aus den in MaSc enthaltenen Daten nicht direkt möglich und erforderte die Hinzunahme weiterer Datenquellen, um ein Regelwerk für die Zuordnung aufzubauen. Einheiten, die mehrere Systeme gleichen Modelltyps einsetzen – insbesondere, wenn diese am selben Standort aufgestellt sind – erfordern einen wesentlich höheren Aufwand. Mammobile sind Systeme, die häufig zu Inkonsistenzen führen, da bei der nachträglichen Dokumentation in MaSc nicht das richtige System und Standort ausgewählt werden. Es zeigte sich, dass die vorgenommenen Anpassungen des MaSc-Exports durch Hinzunahme der Felder *AP-Gerät*, *Bild-ID* und *Erfasstyp* eine wesentlich bessere Zuordnung erlauben, wenn die Expositionsdaten automatisch erfasst werden. Hierdurch kann, bei Vorliegen der entsprechenden Referenzdaten, das Gerät überwiegend gesichert festgestellt werden. Der Anteil der Expositionsdaten, die automatisch erfasst wurden, ist von 2007 bis 2009 von 14 % auf 69 % gestiegen und lag 2013 bei 94 % (kumulativ für den Zeitraum 2007-2013 bei 76 %), wobei alle automatisch erfassten Datensätze eine *Bild-ID* enthalten. Durch die zunehmende Anzahl an Systemen mit automatischer Datenübernahme wird dieser Anteil zukünftig weiter steigen. Problematisch sind manuell erfasste Daten. Hier ist nach aktuellem Stand zu erwarten, dass für einzelne SEs im größeren Umfang Expositionsdaten nicht einem

Mammographiegerät zugeordnet werden können und für eine Auswertung der Strahlenexposition nicht zur Verfügung stehen.

Level 2: Prüfung und Bereinigung weiterer MaSc-Felder

Die Level 2-Verarbeitung erfolgt iterativ über jeden zu importierenden Datensatz und besteht aus zwei Bereichen: erstens einem Regelsatz, der statisch in der Java-Anwendung implementiert ist. Dieser Regelsatz enthält Regeln, die auf jeden Datensatz angewendet werden – unabhängig vom konkret für die Aufnahme genutzten Mammographiegerät. Zweitens einem Regelsatz, der dynamisch über eine APEX-Anwendung verwaltet werden kann. Diese Regeln wirken nur auf Datensätze eines spezifischen Mammographiegerätes und ermöglichen eine ergänzende oder veränderte Behandlung einzelner Felder.

Level 3: Plausibilitätsprüfung auf Einzeldatensatzebene

In Level 3 erfolgt der erste Teil der Plausibilitätsprüfung auf Einzeldatensatzebene, wobei wie beim Level 2 dieser aus zwei Regelbereichen besteht. Die statischen Regeln validieren, ob der Feldwert innerhalb des gültigen Wertebereichs liegt. Weiterhin wird auch die Kombination mehrerer Felder auf Plausibilität geprüft, z. B. müssen die Felder Projektionsart, Aufnahmeseite und Aufnahmewinkel zueinander passen. Bei der Plausibilitätsprüfung von Geburtsjahr und Aufnahme datum wird noch unterschieden, ob dies generell für eine Mammographieaufnahme plausibel wäre und ob das Alter der Teilnehmerin in das MSP-Alterskollektiv (50-69) fällt. Dynamische Regeln können gesondert für jedes Mammographiegerät über eine APEX-Anwendung festgelegt werden. Dies ermöglicht weitere, spezifischere Plausibilitätsprüfungen.

Level 4: Plausibilitätsprüfung auf Fall-Ebene

Zum Abschluss erfolgt in Level 4 eine Plausibilitätsprüfung auf Fall-Ebene. Sie berücksichtigt alle Aufnahmen, die zu einem Screening-Fall verfügbar sind (sowohl in der Liste der zu importierenden MaSc-Datensätze als auch bereits vollständig importierte Datensätze). Aktuell implementiert ist nur die Verarbeitung von Screeningaufnahmen, wo bei dem Screening-Fall je Seite zwei Aufnahmen angefertigt wurden, ggf. mit optionalen Zusatzaufnahmen, und keine Abklärungsaufnahmen vorliegen. Alle anderen Fälle werden noch nicht weiterverarbeitet.

MammaSoft als Datenquelle für Expositionsdaten

Für eine mögliche bundesweite Erfassung muss berücksichtigt werden, dass in rund 38 % der Bundesländer die Software MammaSoft der KV Bayerns anstelle von MaSc eingesetzt wird (siehe Tabelle 10.2). In einem ersten Gespräch mit der KV Bayerns wurde geklärt, welche Daten von MammaSoft zur Verfügung gestellt werden können. Der verfügbare Datensatz, der von MammaSoft bereitgestellt werden kann, ist in weiten Teilen äquivalent zum MaSc-Datensatz. Ein zusätzlicher Identifikator, der die Teilnehmerin rundenübergreifend identifiziert und für eine Ermittlung der individuellen kumulierten Screening-Dosis benötigt wird, ist vorhanden, Bestandsdaten wären ab 2007 verfügbar. Anders als bei MaSc mit den VISUS-Routern zur automatischen Übertragung der Aufnahmeparameter vom Mammographiegerät an MaSc gibt es für MammaSoft zur Zeit 7 Dienstleister, die eine Anbindung zwischen Mammographiesystem und MammaSoft auf unterschiedlicher Weise implementiert haben. Bei Änderungen für die Aufnahme zusätzlicher Felder, u. a. für die eindeutige Identifikation des Mammographiegerätes, ist der notwendige Aufwand höher.

Tabelle 10.2: Anzahl der Screening-Einheiten(SE) und verwendete Dokumentationssoftware nach Bundesland (Quelle: [15,16]).

| Bundesland | Anzahl SE | Dokumentationssoftware |
|------------------------|------------------|-------------------------------|
| Baden-Württemberg | 10 | MaSc |
| Bayern | 14 | MammaSoft |
| Berlin | 4 | MammaSoft |
| Brandenburg | 4 | MammaSoft |
| Bremen | 1 | MaSc |
| Hamburg | 2 | MaSc |
| Hessen | 6 | MaSc |
| Mecklenburg-Vorpommern | 4 | MammaSoft |
| Niedersachsen | 8 | MaSc |
| Nordrhein-Westfalen | 23 | MaSc |
| KV Nordrhein | 10 | MaSc |
| KV Westfalen-Lippe | 13 | MaSc |
| Rheinland-Pfalz | 4 | MaSc |
| Saarland | 1 | MaSc |
| Sachsen | 5 | MaSc |
| Sachsen-Anhalt | 4 | MaSc |
| Schleswig-Holsten | 4 | MammaSoft |
| Thüringen | 2 | MammaSoft |

Weiterhin werden die Expositionsdaten, nach Aussage der KV Bayerns, nicht zwingend in MammaSoft dokumentiert, sondern könnten auch bei der Screening-Einheit gesondert dokumentiert werden. Der Anteil der Standorte, bei denen dies der Fall ist, ist nicht bekannt. Nach Aussage der KV Bayerns erfolgt in MammaSoft, anders als bei MaSc, bereits bei der Eingabe der Expositionsdaten eine Plausibilitätsprüfung der eingetragenen Merkmale auf ihren Werte- und Gültigkeitsbereich nach den Vorgaben aus [13].

Die MammaSoft-Daten könnten, nach Vorliegen der rechtlichen Grundlagen, dem zuständigen Referenzzentrum über ein webbasiertes Interface als CSV-Datei in noch festzulegenden Intervallen (quartalsweise, halbjährlich, jährlich) bereitgestellt werden. Da seitens der KV Bayerns bereits ein webbasiertes Portal zur Verteilung von Daten besteht, die für jede Screening-Einheit getrennte Bereiche und Zugriffsberechtigungen aufweist, würde die KV Bayerns eine Bereitstellung der Daten über dieses Portal bevorzugen. Dies würde eine Reduzierung der Implementierungskosten bedeuten, hätte aber den Nachteil, dass das Referenzzentrum für jede Screening-Einheit separat den CSV-Export herunterladen müsste. Insgesamt scheint eine Einbeziehung der Expositionsdaten aus MammaSoft in äquivalenter Datenqualität wie aus MaSc möglich zu sein. Im Hinblick auf eine zukünftig einheitliche und vollständige Dokumentation in MammaSoft sollte geprüft werden, ob eine Verpflichtung zur Dateneingabe durch entsprechende Vorgaben der Kooperationsgemeinschaft oder der Aufsichtsbehörden zielführend wäre.

Strahlenexposition bei kurativen Mammographieuntersuchungen (ExMSP)

Ausgangslage

Für kurative Mammographieuntersuchungen existiert keine systematische Erfassung von Geräten und Aufnahmeparametern, die derjenigen im MSP vergleichbar wäre. Laut Richtlinie Ärztliche und zahnärztliche Stellen [10, Abs. 5.1 Punkt 10] zur Qualitätssicherung nach Strahlenschutzverordnung (StrlSchV, § 83) und Röntgenverordnung (RöV, § 16 und § 17a) werden routinemäßig pro Kontrollzyklus sechs bis zehn vom Betreiber frei ausgewählte bzw. von der Ärztlichen Stelle vorgegebene Patientenuntersuchungen beurteilt. Von diesen werden u. a. die Expositionsdaten mit den Referenzdosen verglichen. Der eigentliche Dosisbedarf wird hierbei lediglich durch die Dosisnachanzeigen der Geräte ermittelt. Für eine

systematische Auswertung und Vergleichbarkeit mit dem MSP ist der Datenbestand der Ärztlichen Stellen nicht ausreichend.

Aufgrund der Defizite des Datenbestandes der Ärztlichen Stellen lieferte nur eine direkte Datenerhebung bei Betreibern von Mammographiesystemen eine adäquate Datenbasis. Alle Betreiber in NRW wurden durch die Ärztlichen Stellen Nordrhein und Westfalen-Lippe angeschrieben und über ein Empfehlungsschreiben der jeweiligen Ärztekammerpräsidenten um ihre Unterstützung in Form der Ermöglichung der Datenerhebung gebeten. Die Rückmeldung der Betreiber erfolgte direkt an den Unterauftragnehmer, dem die weitere Koordinierung und Durchführung der Datenerhebung oblag.

Die Datenerhebung erfolgte an ein oder zwei Terminen direkt beim Betreiber. Die systemspezifischen Gerätedaten wurden direkt am Mammographiesystem erhoben, wobei der Messumfang die jährliche Konstanzprüfung nach PAS 1054 [10] sowie die ergänzende Prüfung nach EPQC v4 [3] (Kontrastauflösung und Bestimmung der AGD) einschloss. Eine repräsentative Anzahl an Patientenexpositionen wurde anonymisiert aus der Betreiberdokumentation, z. B. PACS, RIS oder Patientenakte, erhoben. In Abhängigkeit von Dokumentationsmethode und technischen Gegebenheiten wurden alle Expositionsdaten oder eine zufällige Stichprobe innerhalb eines Zeitintervalls erfasst. Zielmarke für die Datenerfassung war eine retrospektive Erhebung über ein Zeitintervall von 13 Monaten, wobei das tatsächlich erfasste Zeitintervall unter Berücksichtigung von betreiberspezifischen Begebenheiten gewählt wurde.

Für Mammographiesysteme, die ebenfalls im MSP betrieben werden, konnte die Messung der systemspezifischen Gerätedaten entfallen. Im Rahmen der Technischen Qualitätssicherung werden alle benötigten Daten bereits durch das RZ Münster erfasst und können, nach Einverständniserklärung des Betreibers zur Datenübermittlung, vom RZ Münster zur Verfügung gestellt werden.

Bei Betreibern, bei denen alle benötigten Expositionsdaten im DICOM-Header abgelegt und im PACS gespeichert sind, erfolgte die Datenerhebung mittels Auslesen des DICOM-Headers. Diese Methode war bei DR-Mammographiesystemen, CR-Systemen mit automatischer Datenübertragung sowie bei Betreibern, bei denen die Expositionsdaten von der radiologischen Fachkraft am CR-Reader manuell in den DICOM-Header eingetragen werden,

möglich. Die Schwierigkeit bei dieser Methode bestand darin, dass die unterschiedlichen PACS-Systeme einen Export von Untersuchungen unterschiedlich gut unterstützen und die konkret beim Betreiber einzusetzende Methode im Vorfeld nicht eindeutig festgelegt werden konnte. Ein weiter limitierender Faktor war die Zeit, die für die Datenübertragung benötigt wurde. Diese hängt sowohl vom Mammographiesystem (CR-Aufnahmen haben ein etwa 2–4 mal größeres Datenvolumen als DR-Aufnahmen), dem PACS-System (unterschiedliche Komprimierung der DICOM-Dateien), der IT-Infrastruktur sowie der Anzahl der berücksichtigten Untersuchungen ab. Einzelne Betreiber führten den Export aus dem PACS selber aus oder beauftragten den Support für das PACS-System mit dieser Aufgabe.

Andere Methoden waren die Dokumentation im RIS, Röntgenbuch, auf Formularen, die in der Patientenkarteikarte oder Röntgentüte abgelegt wurden, als (unstrukturierte) Textanmerkung im DICOM-Bild oder bei analogen Film-Folien-Systemen als Aufbelichtung auf den Röntgenfilm.

Beschreibung des Datenkollektivs

Seitens der Ärztlichen Stelle Nordrhein wurden 138 und von der Ärztlichen Stelle Westfalen-Lippe 108 Betreiber der jeweiligen Kammerbezirke, die kurative Mammographien durchführen, angeschrieben. Hiervon haben sich 72 Betreiber zurückgemeldet, wobei 61 Betreiber an der Studie teilnehmen wollten und 11 Betreiber keine Teilnahme wünschten. Bei 13 Betreibern, die an der Studie teilnehmen wollten, erfolgte keine Datenerfassung, da entweder nicht alle für die Ermittlung der Strahlenexposition benötigten Parameter dokumentiert wurden oder die Rückmeldung erst mit größerer zeitlicher Verzögerung erfolgte, sodass die Planungs- und Koordinierungsphase für die Datenerhebung bereits abgeschlossen war.

In Tabelle 10.3 ist eine Aufteilung nach Betreiberkategorien wiedergegeben, wobei nur Mammographiesysteme berücksichtigt wurden, bei denen eine Erfassung der Expositionsdaten erfolgte.

Tabelle 10.3: Anzahl der Mammographiesysteme, bei denen eine Erfassung der Expositionsdaten erfolgte, nach Betreiber typ und Kammerzugehörigkeit.

| | Nordrhein | Westfalen-Lippe | NRW |
|------------------------------|------------------|------------------------|------------|
| Radiologische Praxis | 7 | 20 | 27 |
| Krankenhaus | 8 | 7 | 15 |
| Gynäkologische Praxis | 2 | 3 | 5 |
| Σ | 17 | 30 | 47 |

Einzelne Betreiber beteiligten sich mit mehreren Mammographiesystemen an der Studie, so dass insgesamt bei 51 Mammographiesystemen eine Datenerfassung (Erfassung der gerätespezifischen Parameter und/oder der Expositionsdaten) erfolgte. Hierunter sind insbesondere Betreiber, die neben einem nur kurativ eingesetzten System im MSP beteiligt sind und das Screening-System auch für kurative Untersuchungen vorhalten, sowie Betreiber mit mehreren Standorten.

Obwohl bei der Planung und Koordinierung der Datenerfassung bei den Betreibern nachgefragt wurde, ob alle benötigten Expositionsdaten dokumentiert werden, wurde bei acht Betreibern erst bei der Datenerfassung vor Ort festgestellt, dass dies nicht zutreffend war. Bei vier Betreibern dieser Gruppe konnten keine Expositionsdaten ermittelt werden. Die anderen vier Betreiber waren dazu bereit, eine zusätzliche Dokumentation der Expositionsdaten auf Erfassungsbögen bis Ende 2013 vorzunehmen, sodass zumindest für mehrere Monate Expositionsdaten in die Studie einfließen können. Eine Übersicht des Umfangs der bei 47 kurativen Betreibern erfassten Expositionsdaten ist in Tabelle 10.4 wiedergegeben.

Tabelle 10.4: Übersicht der erfassten Expositionsdaten bei 47 kurativen Betreibern.

| Kategorie | Anzahl |
|------------------|---------------|
| Patientinnen | 58.447 |
| Untersuchungen | 63.469 |
| Expositionen | 239.719 |

Eine flächendeckende Einbeziehung von kurativen Betreibern aus NRW konnte nicht erreicht werden. Die teilnehmenden Betreiber konzentrierten sich insbesondere auf die bevölkerungsstarken Regionen Rheinland und Ruhrgebiet sowie Ost-Westfalen. Zur Prüfung, ob das Studienkollektiv repräsentativ bezüglich der verwendeten Detektortechnologie, des Betreibertyps und der Gerätehersteller und -typen ist, wurden von den Ärztlichen Stellen Nordrhein und Westfalen-Lippe Bestandslisten zur Verfügung gestellt. Es zeigte sich, dass insgesamt ein repräsentatives Kollektiv erhalten wurde. Die Differenzen zwischen Gesamtbestand und Studienkollektiv betragen aufgeschlüsselt nach Systemtyp max. 3,2 % und aufgeschlüsselt nach Betreibertyp max. 9,6 %.

Nach weiterer Aufschlüsselung nach Hersteller und Modell des Mammographiegerätes erwies sich das Studienkollektiv an DR/SC-Systemen als ausreichend repräsentativ für den Gesamtbestand NRW bewertet.

Dokumentationsqualität bei kurativen Betreibern

Nach RöV ist der Betreiber einer Röntgeneinrichtung verpflichtet, die Strahlenexposition des Patienten oder alle erforderlichen Daten und Angaben, die zu deren Ermittlung notwendig sind, zu dokumentieren (RöV § 28, Abs. 1 Satz 2 Nr. 6). Eine eindeutige Definition des Begriffs Strahlenexposition bezüglich der aufzuzeichnenden physikalischen Messgröße bei Mammographieuntersuchungen oder der erforderlichen Daten und Angaben zu deren Ermittlung wird in der RöV nicht gegeben. In der Mammographie-Vereinbarung [8], Anlage I, wird für Aufnahmen der Mamma in mindestens 2 Ebenen einerseits gefordert, dass die Anforderungen an die AGD nach PAS 1054, Nr. 8.4.3, eingehalten werden müssen und entweder die vom Gerät angegebene *Einfalldosis* oder Kompressionschichtdicke, Röhrenspannung, Röhrenstrom-Zeit-Produkt (mAs-Wert) und Anoden/Filter-Material zur *Ermittlung der Einfalldosis* dokumentiert werden müssen. Für Mammateilnahmen (Aufnahmen in mindestens einer Ebene, Vergrößerungstechnik) werden *keine* diesbezüglichen Anforderungen gestellt. Diese kurativen Vorgaben unterscheiden sich von den Vorgaben für das MSP nach BMV-Ä/EKV Anlage 9.2, Anhang 6, Nummer 1.8 [5], bei der die AGD oder alle zur *Ermittlung der AGD* notwendigen Parameter dokumentiert werden müssen. Im Gegensatz dazu kann aus der Richtlinie zur StrlSchV und RöV Ärztliche und zahnärztliche Stellen [15] über den zu überprüfenden diagnostischen Referenzwert die

Mittlere Parenchymdosis abgeleitet werden, so dass für den Betreiber bei Mammographieuntersuchungen eine Pflicht zur Dokumentation der AGD oder aller zur Berechnung erforderlichen Daten und Angaben besteht. Dies bedeutet, dass entweder die vom Mammographiegerät angegebene AGD oder die Röhrenspannung, Ladung (mAs-Wert), verwendete Anoden/Filter-Kombination, die Kompressionshöhe und Fokusgröße (oder äquivalente Angabe) dokumentiert werden müssen. Die zusätzlich für eine Ermittlung der AGD benötigte Dosisausbeute und HVL ist in der Abnahme- bzw. Konstanzprüfung enthalten und muss, da kein aufnahmespezifischer Parameter, nicht bei jeder Strahlenexposition mit dokumentiert werden.

Mammographie-Vereinbarung und Richtlinie Ärztliche und zahnärztliche Stellen widersprechen sich hierbei, wobei die Vorgaben in der Mammographie-Vereinbarung zur Bestimmung der Strahlenexposition aus folgenden Gründen nicht ausreichend scheinen: die Einfalldosis als Bewertungsgröße für eine Strahlenexposition lässt wesentliche Einflussfaktoren für das Strahlenrisiko, wie das Verhältnis von Parenchym- zu Fettgewebe und deren unterschiedliches Absorptionsverhalten (bei der AGD wird dies über die Kompressionshöhe berücksichtigt) außer Acht. Ein weiteres Manko der Mammographie-Vereinbarung ist die nicht vorgeschriebene Dokumentation bei Mammateilaufnahmen. Bei den Rückmeldungen der kurativen Betreiber war auffällig, dass den Betreibern nicht immer klar ist, welche Expositionsparameter dokumentiert werden müssen, um der Anforderung der Röntgenverordnung gerecht zu werden.

Bei CR-Systemen überwog mit über 50 % die Dokumentation im RIS, gefolgt von der Dokumentation im PACS. Eine automatische Dokumentation der Expositionsparameter durch Kopplung des Mammographiegerätes mit dem Dokumentationssystem wurde nur bei Dokumentation im PACS angetroffen (7 Systeme). Bei 5 PACS-Systemen erfolgte eine manuelle Dokumentation der Expositionsparameter durch Eintragung in den DICOM-Header an der CR-Ausleseseinheit. Eine manuelle Dokumentation durch das Personal des Betreibers erfolgt somit bei mehr als 80 % der Systeme. Hierdurch wird die Wahrscheinlichkeit für Fehler in der Dokumentation (Übertragungsfehler, Verwechslung von Werten, etc.) erhöht.

Eine unzureichende Dokumentation der Strahlenexposition wurde bei etwa einem Drittel der CR-Systeme festgestellt, bei denen für keine Patientenaufnahme die AGD ermittelt werden konnte. In diesen Fällen war die häufigste Ursache, dass das Mammographiegerät

keine AGD-Nachanzeige besitzt und die für die Berechnung der AGD notwendige Kompressionshöhe nicht dokumentiert wurde. Als weitere Ursachen für eine unzureichende Dokumentation konnte das Fehlen eines Formblatts zur Dokumentation während der Aufnahme, wechselndes Personal und/oder geringe Anzahl an Untersuchungen sowie nicht eindeutige oder fehlerhafte Feldbezeichnungen im RIS. Insbesondere bei wechselndem Personal oder einer geringen Untersuchungszahl könnte die Verwendung eines Formblatts, welches alle für die Strahlenexposition zu dokumentierenden Parameter enthält, eine wesentliche Verbesserung liefern, um den Anforderungen der RöV gerecht zu werden.

Unerwartet war der sehr hohe Anteil an unvollständiger Dokumentation bei CR-Systemen mit automatischer Dokumentation der Expositionsparameter im DICOM-Header. Erwartet wurde, dass die Rate geringer ausfällt als bei komplett manueller Dokumentation, jedoch lag die Fehlerrate höher. Es zeigte sich, dass die Kopplung zwischen Mammographiegerät und CR-Ausleseeinheit nicht zuverlässig funktionierte und Fehlfunktionen nicht ausreichend vom System an den Anwender zurückgemeldet wurden.

Wie oben aufgeführt, scheint die gesetzliche Regelung unzureichend, da keine eindeutige Definition der zu dokumentierenden Parameter in den entsprechenden Verordnungen und Richtlinien gegeben wird. Es ist auch unklar, warum die nicht ausreichende Dokumentation bei der regelmäßigen Prüfung durch die Ärztlichen Stellen nicht bemängelt und die Betreiber darauf hingewiesen wurden. Hier wird empfohlen, die für die Bestimmung der Strahlendosis zu dokumentierenden Aufnahmeparameter in das gesetzliche Regelungswerk zu übernehmen. Für Betreiber sowie Ärztliche Stellen wären hiermit der Umfang der Dokumentation eindeutig definiert, um den Anforderungen der RöV bezüglich der Dokumentation der Strahlenexposition gerecht zu werden.

Bei DR-Systemen wurden alle für die Exposition relevanten Parameter, sowohl vom Personal vorgegebene als auch die vom System verwendeten, im DICOM-Header gespeichert und somit im PACS dokumentiert. DR-Systeme speichern dabei sowohl die vom Gerät berechnete AGD als auch alle Aufnahmeparameter, die für eine nachträgliche Berechnung notwendig sind. Anders als bei CR-Systemen ist der Bildempfänger mit Ausleseeinheit im Mammographiesystem integriert, so dass eine externe Kopplung und die damit

verbundenen technischen und menschlichen Fehlerquellen minimiert werden. Insgesamt zeigte sich, dass die Expositionsdaten von DR-Systemen nahezu vollständig sind (99,996 %).

Unterschiede der verwendeten Projektionsarten

Anhand der Liste der rechtfertigenden Indikationen für kurative Mammographieuntersuchungen [16] ist zu erwarten, dass bei kurativen Betreibern vermehrt Aufnahmen angefertigt werden, die nicht den Standardprojektionen CC und MLO entsprechen, um hierdurch einen Befund abzusichern. Der Anteil der Standardprojektionen an der Gesamtexpositionsanzahl für alle untersuchten kurativen Betreiber war bei den meisten Betreibern annähernd gleich groß. Auffällig ist jedoch, dass Anteil und Verteilung der Nicht-Standardprojektionen zwischen den einzelnen Betreibern sehr große Variationen aufweisen. Aufgrund der Liste der rechtfertigenden Indikationen [12] würde erwartet werden, dass Aufnahmen außerhalb der Standardprojektionen eine höhere Bedeutung zukämen. Allerdings wurden an 8 von 47 Mammographiesystemen ausschließlich Aufnahmen in den Standardprojektionen durchgeführt, was ein Indiz für ein Graues Screening sein könnte. Mögliche Ursache wäre auch, dass einzelne Betreiber Patienten mit verdächtigem Befund in den Standardaufnahmen an einen spezialisierten Facharzt oder ein Brustzentrum zur weiteren Abklärung überweisen. Dies könnte nur durch zusätzliche Informationen über die Abläufe beim Betreiber geklärt werden, die im Rahmen der Begleitstudie jedoch nicht erfasst wurden.

Mängelhäufigkeiten bei jährlichen Konstanzprüfungen

Für die Ermittlung der benötigten gerätespezifischen Parameter zur Berechnung der AGD wurde in der Regel eine jährliche Konstanzprüfung des Mammographiesystems nach PAS 1054 mit der ergänzenden Bestimmung der AGD durch Phantommessung nach EPQC v4 durchgeführt. Zusätzlich erfolgte eine Prüfung des Kontrastauflösungsvermögens (CDMAM-Prüfung), wobei zur besseren Vergleichbarkeit eine automatische Auswertung erfolgte. In Einzelfällen erfolgte eine CDMAM-Prüfung mit visueller Auswertung nach EPQC v4.

Berücksichtigt wurden 28 CR- und 10 DR-Systeme, bei denen eine vollständige JKP durchgeführt wurde. Auffällig ist die hohe Anzahl an CR-Systemen, bei denen Artefakte zu einer Bemänglung bei der Prüfung führten. Im MSP bestand dieser Mangel bei rund jedem zweiten System, im kurativen Bereich bei drei von vier Systemen. Statistisch signifikante

Unterschiede ($p = 0,035$) ergaben sich bei Mängeln des Kontrastaufklärungsvermögens (7,9 % bei kurativen Systemen und 2,0 % bei Systemen im MSP), einem Mangel, der im MSP eine sofortige Meldung an die Aufsichtsbehörde zur Folge hat. Zusammenfassend sind bei einer einfachen Kategorisierung nach Mangelarten keine wesentlichen Unterschiede in den Häufigkeiten zwischen kurativen Systemen und Systemen im MSP, die vom RZ Münster betreut werden, zu beobachten.

Besondere vorgefundene Mängel bei kurativen Mammographiesystemen

Bei drei kurativen Mammographiesystemen sind besondere Mängel vorgefunden worden, die zu einer Patientengefährdung führen könnten. Dies waren eine deutliche Dejustage der Kompressionshöhenanzeige mit wesentlichen Auswirkung auf die Belichtungsautomatik, Auswahl einer Anoden/Filter-Kombination mit nicht definierbarem Zustand und Fehler in der Steuerungselektronik mit der Gefahr einer zusätzlichen Strahlenexposition.

Auffälligkeiten bei jährlichen Konstanzprüfungen von kurativen Mammographiesystemen

Bei der Einsicht in die vorherigen Protokolle der jährlichen Konstanzprüfungen war auffällig, dass in keinem Protokoll Mängel an dem Mammographiesystem festgestellt wurden. In den Fällen, in denen eine jährliche Konstanzprüfung in Kombination mit einer Wartung des Mammographiesystems durchgeführt wird, ist die Mangelfreiheit der JKP plausibel, da dies im Rahmen der Wartung direkt behoben wird. Dies ist in der Regel bei der Durchführung durch den Hersteller der Fall. In den anderen Fällen, bei denen keine Kombination von JKP und Wartung durchgeführt wird, erscheint diese Mangelfreiheit aufgrund der festgestellten Mängel nicht plausibel. Weiterhin zeigte sich, dass die Qualität der Protokolle hinsichtlich Vollständigkeit und Plausibilität, insbesondere bezüglich der verwendeten Aufnahmeparameter und der damit verbundenen Reproduzierbarkeit von Prüfergebnissen, stark zwischen den Prüffirmen bzw. Prüfern differierte. Dies zeigte sich u. a. in dokumentierten Aufnahmeparametern, die das System nicht zur Verfügung stellt.

Ursachen für diese Differenz konnten nicht sicher festgestellt werden. Eine nähere Betrachtung der Umstände sollte erwogen werden mit dem Ziel, verpflichtende Maßnahmen bezüglich der Vollständigkeit und Plausibilität der Prüfprotokolle zu definieren.

Verteilung nach Patientenalter und Kompressionshöhe

Patientenalter und Kompressionshöhe sind zwei Faktoren, die die Strahlendosis beeinflussen. Jüngere Patienten haben ein dichteres Parenchymgewebe und erfordern hierdurch eine höhere Strahlendosis zur adäquaten Abbildung bei gleichzeitiger höherer Strahlenempfindlichkeit des Parenchymgewebes. Das veränderte Verhältnis von Parenchym- zu Fettgewebe wird bei der Berechnung der AGD durch unterschiedliche Konversionsfaktoren (c-Faktor) berücksichtigt.

Unterschiede in der Zusammensetzung des Patientenkollektivs bezüglich der Altersstruktur und der Größe der Mamma beeinflussen die im Mittel benötigte Strahlendosis bei einer Exposition. Der Median des Alters zum Zeitpunkt der Untersuchung beträgt 57 Jahre (63.371 Untersuchungen). Bei gynäkologischen und radiologischen Praxen waren etwa ein Drittel der Patienten (33 % bzw. 36 %) zum Zeitpunkt der Untersuchung jünger als 50 Jahre, bei Krankenhäusern sind dies nur 25 % (siehe Abbildung 10.1). Bei radiologischen Praxen ist der Altersbereich der MSP-Anspruchsberechtigten deutlich erkennbar und zeigt, dass radiologische Praxen Patientinnen im Altersbereich 50 – 69 Jahre an das MSP verlieren. Die Gesamtheit der untersuchten gynäkologischen Praxen war wesentlich geringer vom Rückgang der Untersuchungszahlen durch das MSP betroffen und bei radiologischen Abteilungen in Krankenhäusern war kein wesentlicher Effekt durch das MSP zu beobachten.

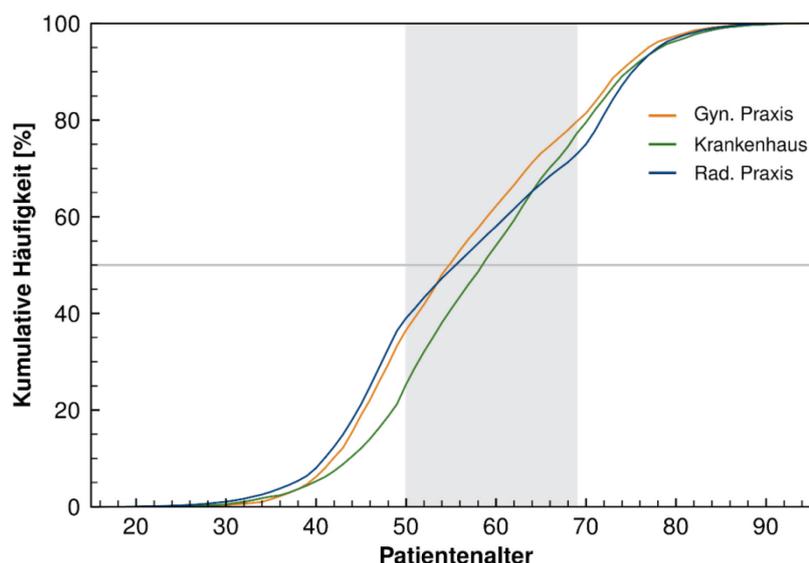


Abbildung 10.1: Kumulative Häufigkeitsverteilung von Expositionen nach Patientenalter, aufgeteilt nach Betreiberkategorie. Der grau hinterlegte Bereich kennzeichnet den Altersbereich für MSP-Anspruchsberechtigte.

Bei der Betrachtung der Kompressionshöhe bezieht sich diese auf die korrigierte Kompressionshöhe unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien, die weiter oben dargelegt wurden. Die kumulative Häufigkeitsverteilung nach Kompressionshöhe zeigt für die drei Betreiberkategorien leicht unterschiedliche Verläufe (Abbildung 10.2). Der Median der Kompressionshöhe über alle erfassten Expositionen betrug 55 mm (230.353 Expositionen). Krankenhäuser (Median: 58 mm) wiesen im Verhältnis zu gynäkologischen (Median: 58 mm) und radiologischen Praxen (Median: 56 mm) eine breitere Verteilung auf, wobei bei gynäkologischen Praxen die Verteilung am stärksten konzentriert war.

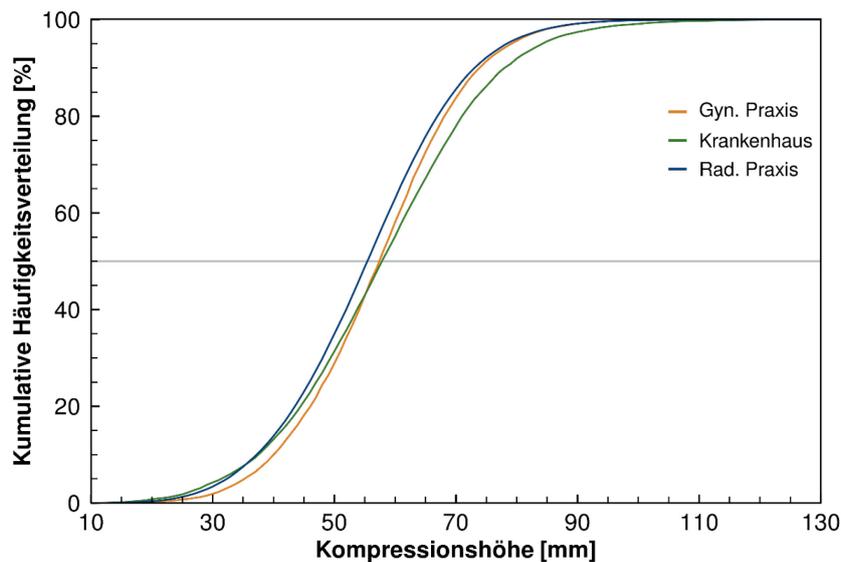


Abbildung 10.2: Kumulative Häufigkeitsverteilung von Expositionen nach Kompressionshöhe, aufgeteilt nach Betreiberkategorie.

Betrachtet man die einzelnen gynäkologischen Praxen, so wird ersichtlich, dass zwischen den einzelnen Betreibern die Lage der Verteilung wesentlich stärker variiert als die Breite der Verteilung. Noch variabler stellt sich dies bei den radiologischen Abteilungen von Krankenhäusern dar, bei denen ein Unterschied von bis zu 22 mm in der Lage des Median festgestellt werden konnte. Einzelne Betreiber, unabhängig von der Betreiberkategorie, zeigten auch eine wesentliche Änderung der Verteilungsbreite.

Mittlere Parenchymdosis

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Verteilung der Kompressionshöhen bei den einzelnen Betreibern (vgl. vorhergehender Abschnitt) ist die mittlere Parenchymdosis für einen

Vergleich der Strahlenexposition nicht zielführend. Um dies zu berücksichtigen und den Einfluss des Patientenkollektivs zu reduzieren, wurde eine Normierung der AGD auf die Kompressionshöhe h vorgenommen (nAGD). Die nAGD gibt demnach den Dosisbedarf je Höheneinheit an und ist somit unempfindlicher gegenüber verschiedenen Verteilungen der Kompressionshöhe. Vollständig können die Kompressionshöhenverteilungen nicht eliminiert werden, da die Abstufung der Belichtungsautomaten verschiedener Mammographiesysteme unterschiedlich ausgeprägt sind. Der Median der AGD und nAGD betrug für die Standardprojektionen CC und MLO über alle untersuchten DR-Systeme 1,42 mGy bzw. 0,26 mGy/cm und für CR-Systeme 1,88 mGy bzw. 0,33 mGy/cm. Keines der untersuchten Systeme überschreitet den zum Zeitpunkt der Datenerfassung gültigen diagnostischen Referenzwert (DRW) von 2,5 mGy [9], wenn der Median der Strahlendosis bei Patientenexpositionen zugrunde gelegt wird (analog zur Prüfung des DRW durch die Ärztliche Stelle [15]). Wird jedoch die 75. Perzentile der Dosisverteilung jedes Systems zugrunde gelegt (3. Quantil, ähnlich zur Festlegung des DRW, vgl. [9]), liegen 6 Systeme oberhalb des DRWs. Zum Vergleich sind für das MSP in Entz et al. [17] für 47 DR-Systeme eine mittlere AGD von $1,4 \pm 0,3$ mGy und in Weigel et al [18] für 37 CR- und 55 DR-Systeme 1,7/1,8 mGy (CC/MLO) berichtet worden.

Der Dosisbedarf für verschiedene Altersgruppen und Betreiberkategorien zeigte, dass durch die Normierung der AGD die unterschiedliche Kollektivzusammensetzung stärker berücksichtigt wird und die nAGD-Verteilung eine geringere Streuung aufweist. Zu erwarten ist, dass jüngere Patientinnen aufgrund des dichteren Drüsengewebes einen höheren Dosisbedarf haben, der sich bei der nAGD deutlicher darstellt als bei Betrachtung der AGD.

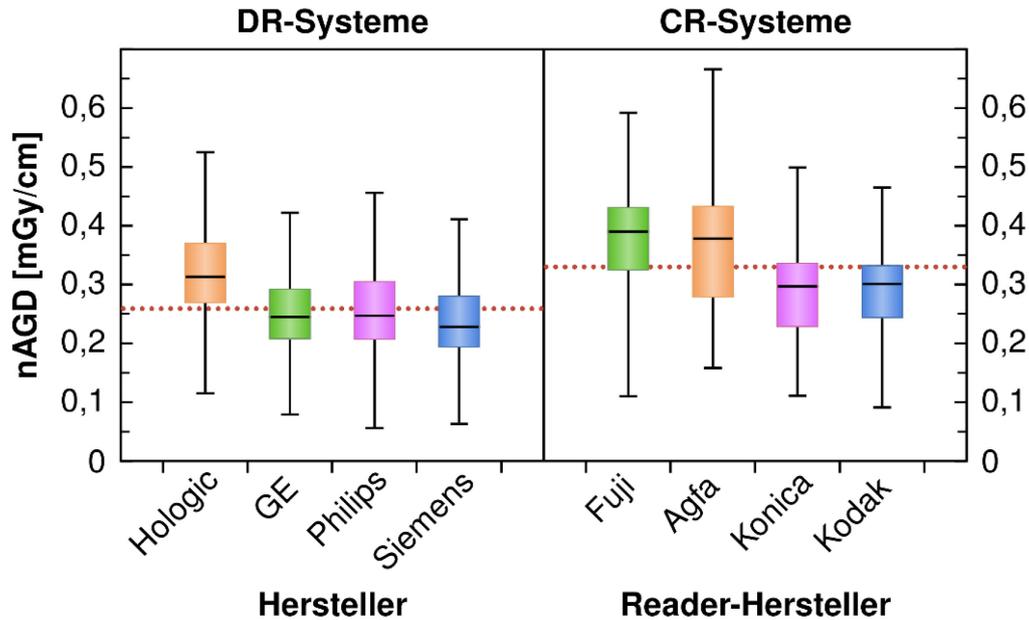


Abbildung 10.3: Dosisbedarf von DR- und CR-Systemen, aufgeteilt nach Hersteller (Mammographiegerät bzw. CR-Reader). Die gepunktete Linie kennzeichnet den Median über aller Expositionen an DR- bzw. CR-Systemen ($nAGD_{Me} \approx 0,26$ mGy/cm bzw. $0,33$ mGy/cm)

Der Vergleich von DR-Systemen verschiedener Hersteller zeigte, dass Systeme der Hersteller GE, Philips und Siemens einen ähnlichen Dosisbedarf aufweisen, wohingegen Systeme des Herstellers Hologic einen deutlich höheren Dosisbedarf zeigen (vgl. Abbildung 10.3). Da der Dosisbedarf vom Detektor bestimmt wird, ist bei CR-Systemen der Vergleich bezogen auf den Hersteller des CR-Readers durchgeführt worden. Die CR-Systeme weisen gegenüber DR-Systemen einen höheren Dosisbedarf auf ($nAGD_{Me}$ von $0,33$ mGy/cm für CR-Systeme zu $0,26$ mGy/cm bei DR-Systemen; AGD_{Me} von $1,88$ mGy zu $1,42$ mGy), jedoch ist in der untersuchten Gruppe der Dosisbedarf der Reader-Hersteller Konica und Kodak ($nAGD_{Me} \approx 0,30$ mGy/cm) leicht niedriger als der von DR-Systemen des Herstellers Hologic ($nAGD_{Me} \approx 0,31$ mGy/cm).

Sowohl der mittlere Dosisbedarf einzelner Mammographiesysteme als auch die Spannweite des Dosisbedarfs variierte im Patientenbetrieb, wobei dies bei CR-Systemen stärker ausgeprägt war als bei DR-Systemen. Bei den DR-Systemen war auch erkennbar, dass einzelne Systeme des gleichen Herstellers einen deutlich unterschiedlichen Dosisbedarf aufweisen konnten (bis zu 40 %).

Die Verteilung des Dosisbedarfs zeigte nicht nur eine Abhängigkeit von Gerätefaktoren wie Systemtyp (CR/DR) und Hersteller, sondern sie ist auch von strukturellen und Betreiberfaktoren abhängig. Die Betreiberkategorie und das Patientenkontext (Alterszusammensetzung, Größe der Mamma) stellen dabei wesentliche Einflussfaktoren auf die Strahlenexposition dar. Auch die Aus- und Fortbildung des Personals wird als mögliche weitere Einflussgröße gesehen, die im Rahmen der Studie jedoch nicht objektiv untersucht wurde. Durch die große Streubreite ist es notwendig, eine höhere Anzahl an Systemen der verschiedenen Betreiberkategorien in Untersuchungen zur mittleren Strahlenexposition einzubeziehen, da bei zu kleinen Studiengruppen ansonsten Effekte durch spezifische Systemeigenschaften und Betreiberfaktoren das Ergebnis zu stark beeinflussen würden.

Vergleich der Kontrast-Detail-Auflösung

Die Einordnung des Dosisbedarfs kann nicht losgelöst von der Bildqualität betrachtet werden. Für den Strahlenschutz muss daher ein Kompromiss zwischen Dosis und Bildqualität gefunden werden (ALARA-Prinzip: As Low As Reasonably Achievable). Eine Möglichkeit, die Bildqualität objektiv zu bewerten, ist die Verwendung eines CDMAM-Phantoms mit automatischer Auswertung des Kontrast-Detail-Verlaufs. Ausgewertet wurden 8 DR- und 23 CR-Systeme, wo eine automatische Auswertung erfolgte.

DR-Systeme des Herstellers Hologic, die einen größeren Dosisbedarf aufweisen, zeigten gegenüber Systemen der Hersteller GE und Siemens eine wesentlich bessere Bildqualität, die deutlich unterhalb den Achievable-Grenzwerten der EPQC [3] lagen. Vergleichbare Ergebnisse von 24 Systemen des jeweils aktuellen Modelltyps der drei Hersteller, die im MSP eingesetzt werden, wurden auch von Sommer et al. [19] berichtet. Hier kann hinterfragt werden, ob Hologic-Systeme eine Geräteeinstellung mit, im Sinne des Strahlenschutzes, zu hoher Bildqualität verwenden. Im Sinne des ALARA-Prinzips wird bei diesen Systemen noch größeres Potential für eine Dosisreduktion gesehen. Im Gegensatz dazu zeigen CR-Reader aller Hersteller einen ähnlichen Verlauf der Kontrast-Detail-Kurve und erreichen nur die Acceptable-Grenzwerte der EPQC [3]. Möglichkeiten der Dosisreduktion werden hier nicht gesehen.

Abweichung der angezeigten zur berechneten AGD

Alle DR/SC-Mammographiesysteme enthalten eine Dosisanzeige, die eine direkt vom System berechnete AGD im DICOM-Header abspeichert. Bei den untersuchten analogen und CR-Systemen war eine Dosisanzeige nur bei den Herstellern Siemens und Philips vorhanden und wird an der Steuerkonsole angezeigt. Um zu überprüfen, ob für einen Vergleich der Strahlenexposition von verschiedenen Mammographiesystemen die Dosisanzeige des Gerätes ausreichend ist und auf die wesentlich aufwendigere Methode der Berechnung der AGD aus den Aufnahmeparametern und gerätespezifischen Daten verzichtet werden könnte, wurde die Abweichung zwischen angezeigter und berechneter AGD für Expositionen bei Standardprojektion (CC/MLO) bestimmt. Erwartet wurde für ein spezifisches Mammographiesystem, dass der Median durch Toleranzen der verwendeten Messgeräte eine Abweichung aufweist, die Streubreite jedoch gering ist (konstanter systematischer Fehler). Dieses Offset könnte mit geringem Aufwand durch eine einzelne Messung am Gerät ermittelt und korrigiert werden.

Einzig ein Hologic-System zeigte mit einer Spannbreite von 4 % einen akzeptablen Wert, die eine Verwendung der Geräte-AGD, nach entsprechender Offset-Korrektur, anstelle der berechneten AGD für Vergleiche zwischen verschiedenen Systemen ermöglichen würde. Bei allen anderen DR/SC-Systemen ist mit einer Spannbreite von mehr als 30 % die Geräte-AGD für Vergleiche unterschiedlicher Systeme nicht sinnvoll, da dies einen zu großen und nicht vorhersehbaren Einfluss aufweist. Tendenziell zeigen DR-Systeme von Siemens eher zu hohe AGDs an, während Hologic eher zu niedrige AGDs anzeigt. Analoge und CR-Systeme zeigten noch wesentlich größere Abweichungen, hier reicht die Spannbreite von 33 % bis zu 126 %, wobei die am Gerät angezeigte AGD in der Regel niedriger als die berechnete AGD ist. Auch die sehr ausgeprägte Inhomogenität der Spannbreiten zwischen den einzelnen Systemen lässt eine Verwendung der Geräte-AGD nicht zu.

Vermutet wird, dass bei der Geräte-AGD nicht alle variablen Parameter berücksichtigt werden und dass die Verwendung von konstanten, im Werk eingestellten Werten, ursächlich für die vorgefundenen Abweichungsspannbreiten verantwortlich sind. Insgesamt ist die Geräte-AGD für einheitlich berechnete, vergleichbare und geräteunabhängige AGDs zur Evaluation der Strahlendosis und den Vergleich verschiedener Systeme sowohl bei

technologisch neueren Vollfeld-Systemen als auch bei den technologisch älteren analogen bzw. CR-Systemen nicht geeignet.

Limitationen und Kritikpunkte

Limitationen für die Hauptstudie

Nach derzeitigem Stand wird davon ausgegangen, dass die Datensätze, die aus MaSc und MammaSoft erhalten werden können, weitestgehend kompatibel zueinander sind und sich im Wesentlichen im Detaillierungsgrad einzelner Datenfelder unterscheiden. Die zwingend erforderlichen Datenfelder für eine Abschätzung der Strahlenexposition sind über beide Datenquellen verfügbar, insbesondere auch ein Identifikator, der für die Identifizierung einer Teilnehmerin über mehrere Runden des MSP verwendet werden kann. Nach Aussage der KV Bayerns werden, anders als in MaSc, in MammaSoft keine Abklärungsaufnahmen dokumentiert. Sollte sich dies bestätigen, kann in Regionen, die MammaSoft einsetzen, ohne Hinzunahmen zusätzlicher Datenquellen die Strahlendosis nur für die Screening-Aufnahmen ermittelt werden. Eine Abschätzung der Gesamtdosis je Teilnehmerunde (Screening- und Abklärungsaufnahmen) sowie der individuellen Teilnehmerinnengesamtdosis würden dann nur in den Regionen realisiert werden können, in denen MaSc eingesetzt wird.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen ist eine Übermittlung der Betreiberdaten vom RZ Münster nicht möglich. Aus dem mangelnden Betreiberbezug ergibt sich die Notwendigkeit, dass die Erfassung der gerätespezifischen Parameter in einer Datenbank sowie die Zusammenführung der Expositionsdaten mit den gerätespezifischen Parametern bereits im Referenzzentrum erfolgen muss. Da die Verfügbarkeit eines Identifikators, der eine eindeutige und vollständig automatisierte Zuordnung des verwendeten Mammographiegerätes ermöglicht, im MaSc-Export noch nicht gegeben ist, sind für die korrekte Zuordnung zusätzliche Informationen notwendig, die dem Referenzzentrum durch die Betreuung der Geräte vorliegen. Weiterhin besteht nur für das Referenzzentrum die Möglichkeit, bei unklarer Geräteidentifikation das direkte Gespräch mit den Betreibern zu suchen sowie auf eine Änderung von Einstellungen hinzuwirken, die dieses verhindern. Für eine Ausweitung auf andere Bundesländer bedeutet dies, dass für jedes Bundesland die Unterstützung durch das zuständige Referenzzentrum notwendig ist.

Die Verarbeitung erster MaSc-Datensätze (Identifizierung des Mammographiegerätes und Plausibilitätsprüfung) zeigte, dass insbesondere bei Standorten, an denen eine manuelle Dokumentation in MaSc erfolgt, bei einzelnen Standorten mit einer erhöhten Anzahl an Expositionsdatensätzen zu rechnen ist, wo das verwendete Mammographiegerät nicht eindeutig identifiziert werden kann. Dies betraf aber eher Expositionen zu Beginn des Screenings, da zunehmend eine Kopplung zwischen Mammographiegerät und MaSc eingesetzt wird. Weiterhin ist aufgefallen, dass entgegen der Angabe der KV-IT die MaSc-ID nicht uneindeutig eine Teilnehmerin beschreibt bzw. hier Unplausibilitäten aufgetreten sind, deren Ursache nicht geklärt werden konnten. Beides kann Auswirkungen auf die Ermittlung der kumulativen Teilnehmerinnendosis haben, die derzeit noch nicht abgeschätzt werden können. Es wird davon ausgegangen, dass dies analog in anderen Bundesländern auftritt.

Perspektive

Bei der Dokumentation der Strahlenexposition innerhalb des MSP erfolgt in MaSc keine Überprüfung der eingegebenen Werte hinsichtlich des Datentyps, Wertebereiches und Plausibilität. Eine nachträgliche Validierung und Korrektur kann nur bedingt die für die Auswertung zur Verfügung stehende Datenqualität verbessern. Eine Implementierung entsprechender Plausibilitäts- und Werteprüfung sollte daher direkt in der Dokumentationssoftware MaSc erfolgen. Zusätzlich werden für die eindeutige Geräteidentifikation, die zur Ermittlung der Strahlenexposition notwendig ist, bei automatischer Dokumentation zusätzliche Informationen benötigt; bei manueller Dokumentation ist eine klarere Belegung der vorhandenen Datenfelder nötig.

Generell zeigte sich, dass die Verwendung der vom Gerät angezeigten AGD für einen Vergleich der Strahlenexposition aufgrund großer Abweichungen nicht verwendet werden kann. Ursächlich hierfür ist die nach Hersteller und Modell unterschiedliche Berechnung der AGD, bei der nicht alle Einflussfaktoren berücksichtigt und keine Standardkennlinien verwendet werden. Für vergleichbare Dosisangaben ist, sowohl im MSP wie auch im kurativen Bereich, nur die Möglichkeit gegeben, dies über selbst gemessene gerätespezifische Kennlinien und die Expositionsparameter zu realisieren.

Die Untersuchung bei kurativen Betreibern zeigte, dass hinsichtlich der Vollständigkeit der Dokumentation der Strahlenexposition noch Verbesserungspotential besteht. Dabei fehlt es

jedoch an einer eindeutigen gesetzlichen Regelung, welche Expositionsparameter zu dokumentieren sind, um die Strahlenexposition berechnen zu können. Angeregt wird eine Festlegung der notwendig zu dokumentierenden Parameter, die sowohl die Betreiber von Mammographieeinrichtungen bei ihrer Dokumentationsverpflichtung als auch die Ärztlichen Stellen bei der Überprüfung derselben unterstützt.

Ebenfalls wurde ersichtlich, dass die jährlichen Konstanzprüfungen freier Prüffirmen die Anforderungen hinsichtlich Vollständigkeit, Plausibilität und Reproduzierbarkeit teilweise nicht erfüllen. Dem sollte durch geeignete und ggf. verpflichtende Maßnahmen entgegen gesteuert werden.

12_Durchführungskonzept für eine Hauptstudie

Hintergrund

Die aktuelle wissenschaftliche Diskussion hinsichtlich der Studienoptionen für die Evaluation von Brustkrebs-Screening-Programmen bildete den Rahmen für die nachfolgend dargestellten Überlegungen der Auftragnehmer.

- *Harris RP, JNCI 2014; 106(11) :*
In the end, this editorial is a plea ... for better observational methods and for a plan for cooperation in answering current questions about breast cancer screening. Specifically, we need: to convene an international panel of impartial methodologists to develop standards for trustworthy observational studies—their design, conduct, data requirements, and analysis—and how to assist screening programs to use these standards in implementing ongoing monitoring systems; and to develop an international plan for cooperating in using data from the monitoring systems to compare the benefits and harms of breast cancer screening among programs that differ in population risk factors or screening technology.
- *Lauby-Secretan et al for IARC Working Group; NEJM 2015 ;373(15):1479 :*
The working group recognized that the relevance of randomized, controlled trials conducted more than 20 years ago should be questioned, given the large-scale improvements since then in both mammographic equipment and treatments for breast cancer. More recent, high-quality observational studies were considered to provide the most robust data with which to evaluate the effectiveness of mammographic screening. The working group gave the greatest weight to cohort studies with long follow-up periods and the most robust designs, which included those that accounted for lead time, minimized temporal and geographic differences between screened and unscreened participants, and controlled for individual differences that may have been related to the primary outcome. Analyses of invitations to screenings (rather than actual attendance) were considered to provide the strongest evidence of screening effectiveness, since they approximate the circumstances of an intention-to-treat analysis in a trial.

Die Zitate belegen, dass aktuell keine klar präferierte Methode oder gar ein ‚Gold-Standard‘ für Beobachtungsstudien besteht. Die allgemein geäußerte Einschätzung, dass vor allem prospektive (Kohorten-) Studien geeignet seien, die anstehenden Fragen zu beantworten, kontrastiert mit einer gewissen Unschärfe bezüglich der Anforderungen bzw. Kriterien für eine "gute" Kohortenstudie – grundsätzlich sind diese nämlich nicht frei von möglichem Bias, d.h. von systematischen Verzerrungen wie Confounding und Selektionsbias, und somit in Aussagekraft und Ergebnissicherheit (dem sog. Evidenz-Level) den Randomisierten, Kontrollierten Studien (RCT) unterlegen. Beobachtungsstudien dienen primär der Erfassung

und Beschreibung von natürlichen Krankheitsverläufen und von Assoziationen zwischen Expositionsfaktoren und bestimmten Zielereignissen. Schon lange ist bekannt, dass sich Frauen, die am Brustkrebs-Screening teilnehmen, in der Regel durch verschiedene Eigenschaften von den Nicht-Teilnehmerinnen unterscheiden. Insbesondere der Healthy Screenee Bias (HSB), eine Selbstselektion von gesünderen Frauen unter den MSP-Teilnehmerinnen, ist deshalb bei der Evaluation eines Screeningprogramms zu berücksichtigen. So zeigten GKV-Daten-basierte Ergebnisse in der MACH I bei Teilnehmerinnen innerhalb der ersten Jahre nur eine etwa halb so hohe kurzfristige Gesamtsterblichkeit wie bei Nicht-Teilnehmerinnen. Diese Beobachtung wurde durch bevölkerungs-basierte Untersuchungen des LKR NRW in der MACH II bestätigt.

Vor diesem Hintergrund wurden verschiedene Aspekte von den Auftragnehmern intensiv bearbeitet:

1. Es wurden datenschutz-konforme Konzepte zur Zusammenführung von verfügbaren und relevanten Daten aus diversen Datenquellen in einer gemeinsamen Datenbank zur Nutzung für das Monitoring und die Evaluation des MSP entwickelt. Dazu wurden neuartige, generische IT-Lösungen entwickelt und implementiert. Das Verfahren unter Nutzung eines Pseudonymisierungsdienstes (PSD), einer Datenzusammenführenden Stelle (DZS) und einer Evaluierenden Stelle (ES) ist von der Bundesbeauftragten für Datenschutz und Informationsfreiheit (BfDI) geprüft und als datenschutzrechtlich unbedenklich eingestuft worden.
2. Individuelle Faktoren mit Einfluss auf die Selbstselektion der MSP-Teilnehmerinnen wurden in umfangreichen Untersuchungen analysiert. Dabei wurde - nach unserer Kenntnis erstmalig - das komplexe biometrische Verfahren der (High-dimensional) Propensity-Score-Analysen für eine MSP-Evaluation eingesetzt, weil die Detailtiefe des verfügbaren GKV-Datenbestandes dies in Deutschland möglich macht. Voraussetzung dafür war, dass es in der MACH II gelang, die Todesursachen (verfügbar beim Landeskrebsregister NRW) mit den Daten der in NRW lebenden GK-Versicherten zweier großer Kassen in einem Pseudonym-basierten Verfahren fallscharf zu verknüpfen. In der Tat zeigte sich sogar im Nachgang, dass ein vereinfachtes Abgleichverfahren ohne Pseudonyme ebenfalls hinreichend präzise ist: dies kann nun potenziell in anderen EKR,

die über fallbezogene Todesursachen verfügen, eingesetzt werden (z.B. Niedersachsen, Schleswig-Holstein, Bremen, Hamburg und Saarland).

Die Anreicherung des GKV-Datenbestands mit validen Angaben zu Todeszeitpunkt und Todesursache ermöglichte es, spezifisch auf den Endpunkt Brustkrebsmortalität ausgerichtete Analysen durchzuführen. Dazu wurde ein Matching von Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen auf der Grundlage hoch-dimensionaler Propensity-Scores eingesetzt. Es zeigte sich, dass unter Nutzung des methodischen Ansatzes der inzidenz-basierten Mortalität und einer Abschätzung so genannter Indexdaten (ein Substitut für die fehlenden Einladungsdaten) eine Reduktion des HSB um etwa 90% möglich war. Als weitere Methode wurde ein ebenfalls auf der inzidenz-basierten Mortalität und Indexdaten („virtuelles Einladungsdatum“) beruhendes Verfahren zur Ermittlung von aktuellen Korrekturfaktoren aus Daten epidemiologischer Krebsregister generiert. Dieses wurde zunächst mit Daten des LKR NRW entwickelt, kann aber prinzipiell bei allen populations-basierten EKR mit vollzähliger Erfassung seit dem Jahr 2000 eingesetzt werden.

Die Kontrolle des HSB im Hinblick auf die Brustkrebs-Mortalität ist somit sowohl bei den Analysen auf der Basis von GKV-Daten wie auch für KR-basierte Datensätze möglich geworden.

3. Wegen des Fehlens der Todesursachen in den GKV-Daten ist der Einsatz eines mit dem modifizierten Algorithmus nach Gagnon arbeitenden Verfahrens wünschenswert. Die Validierungsstudien, bei der die Todesursachen aus dem LKR NRW als Referenz eingesetzt wurden, erbrachten eine hinreichend gute Diskriminationskraft dieses Algorithmus. Zukünftig kann der Algorithmus in Gebieten, in denen kein Todesursachenabgleich mit Krebsregisterdaten durchgeführt werden kann, alternativ eingesetzt werden. Auch die auf einem PS-Matching beruhenden Analysen mit dem modifizierten Gagnon-Algorithmus erbrachten zufriedenstellende Ergebnisse.

In der Hauptstudie festgestellte Unterschiede in der Brustkrebsmortalität zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen können somit über Propensity Scores oder Korrekturfaktoren weitgehend adjustiert werden. Damit steht nun ein empirisch begründetes Verfahren zur quantitativen Abschätzung der Wirksamkeit des Mammographie-Screening-Programms zur Verfügung.

Ein grundlegendes Problem ließ sich in den Machbarkeitsstudien dagegen nicht endgültig lösen bzw. klären. So liegt das von den meisten vergleichbaren Studien in anderen Ländern genutzte *Einladungsdatum* im deutschen MSP-Datensatz nicht vor. Es wurde in der MACH II durch das approximative Verfahren des so genannten ‚Index-Datums‘ ersetzt, was eine gewisse Fehlklassifikation der ‚Personenjahre unter Risiko‘ unter Nicht-Teilnehmerinnen beinhaltet. (Aus dem Defizit leitet sich für die Zukunft die dringende Forderung ab, das Einladungsdatum in Screening-Programmen nicht zu löschen, sondern in einer den datenschutzrechtlichen Erfordernissen genügenden Form im Studiendatenbestand mitzuführen.)

Zwar war bisher auch der Abgleich von Daten aus den klinischen Krebsregistern (KKR) mit den Resultaten des MSP nicht möglich. Für die Datensammlung in der Zukunft wurde aber in Anlehnung an das KFRG ein Vollkonzept für Datenfluss und Datenschutz entwickelt. Es erhielt eine positive Bewertung im Rahmen der Vorprüfung bei der BfDI. Für den rückwirkenden Zugang zu den in einigen KKR vorhandenen Daten aus den zurückliegenden Kalenderjahren und ihre nachträgliche, einmalige Verknüpfung mit dem Teilnahmestatus aus dem MSP wurde ebenfalls ein neues Konzept erstellt. Demnach soll in einem Forschungsprojekt einmalig ein retrospektiver Datensatz erzeugt werden, der für Zusammenhangsanalysen verfügbar ist und der potenziell auch mit einer DZS verlinkt werden kann. Schließlich wurde noch ein Minimalkonzept entwickelt, das auf die isolierte Auswertung der KKR ohne Abgleich mit einer DZS abstellt. Dadurch können einerseits die Daten die KKR faktisch anonym verlassen, andererseits ergeben sich jedoch Einschränkungen der Auswertbarkeit.

Abschließend stellt sich die Frage nach der grundsätzlichen Eignung und Aussagekraft verschiedener Optionen für epidemiologische Beobachtungsstudien im Hinblick auf Fragen der ‚Kausalität‘. In einem aktuellen Papier wird eindrücklich beschrieben, warum konsistente Ergebnisse aus epidemiologischen Kohortenstudien trotz der Unsicherheiten bei den Einzelstudien unter sehr verschiedenen Herangehensweisen zu kausalen Schlussfolgerungen führen können:

One time-honoured strategy, both within and outside epidemiology, is triangulation: one's confidence in a finding increases if different data, investigators, theoretical approaches and methods all converge on that finding. For example, when the same

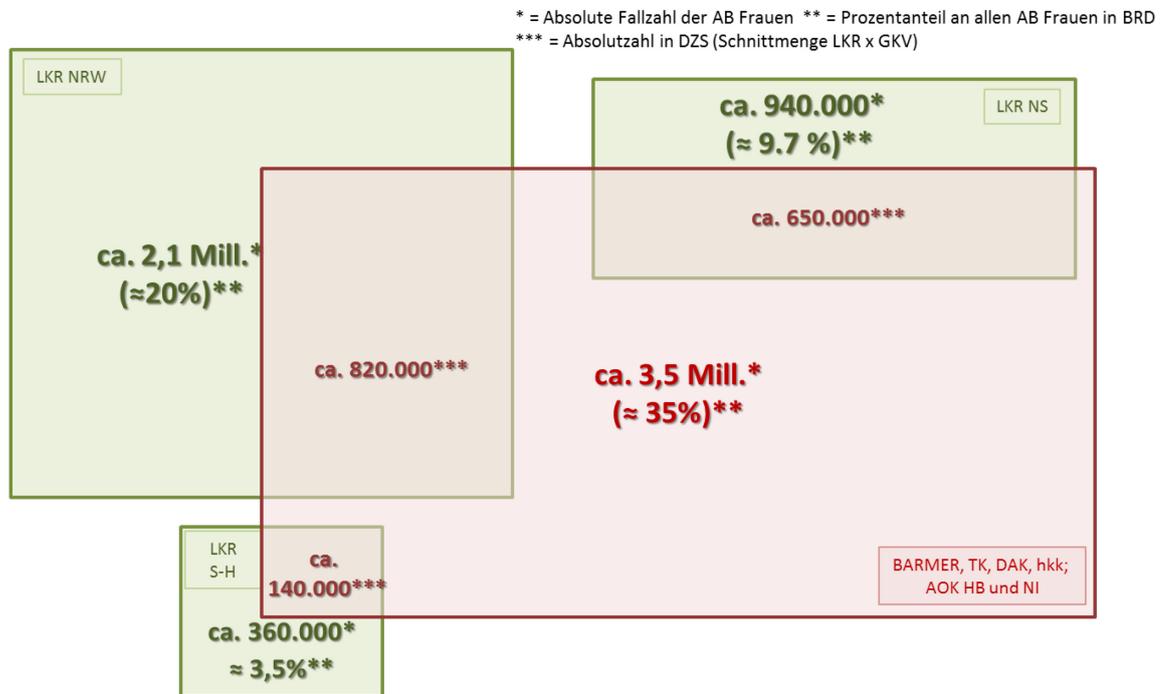
association holds in an analysis with a propensity score and with an [...] analysis that is subject to very different assumptions, the potential causality of the association is strongly bolstered. [...] illustrates the dangers of crude attempts to 'rank' evidence: the value of evidence for assessing causality is context dependent. (Vandenbroucke, Broadbent, Pearce: Causality and causal inference in epidemiology: the need for a pluralistic approach, Int J Epidemiol; February 2016)

Diesem Argumentationsstrang folgend, plädieren die Auftragnehmer für eine Strategie der ‚konvergierenden Evidenzen‘, mit der unter Nutzung verschiedener Datensätze und Analyseverfahren die Auswirkungen des deutschen MSP auf die Brustkrebsmortalität untersucht werden sollen.

Hinsichtlich des Abdeckungsgrads von anspruchsberechtigten Frauen, der mit den Datensätzen der bisher an den Machbarkeitsstudien beteiligten Einrichtungen erzielt werden kann, ist in Abbildung 12.1 eine schematische Darstellung enthalten. Diese geht von den bisher verfügbaren sechs GKV'en aus (davon vier bundesweit aktive) und von den drei EKR, die ihre Bereitschaft zum Datenabgleich per Letter of Intent erklärt haben. Allein mit den Daten der GKV'en und des LKR NRW können mehr als die Hälfte aller anspruchsberechtigten Frauen erfasst werden. Die Ergänzung mit Daten weiterer EKR, die vor allem den Vorteil der Anreicherung der GKV-Daten mit Daten zur Todesursache hätte, vergrößert diesen Prozentsatz und ergänzt die urbanen Populationen von NRW um Bevölkerungen aus vornehmlich ländlichen Regionen. Für die ost- und süddeutschen Regionen wäre es wünschenswert, wenn die Alt- und Neudaten aus den flächendeckenden KKR mit in dieses Netzwerk eingebunden werden könnten: dies würde unter anderem potenziell weitere Wege eröffnen, um Todesfälle durch Brustkrebs in den GKV-Datensätzen für diese Regionen zusätzlich einzufügen.

Das Konsortium der Auftragnehmer ist unter Würdigung aller im vorhergehenden Teil dieses Berichts genannten Ergebnisse und Erkenntnisse zu dem Schluss gelangt, dass es dem Auftraggeber die Durchführung einer Hauptstudie mit guten Erfolgsaussichten empfehlen kann. Aus den Machbarkeitsstudien I und II ergibt sich dabei aus der Sicht der Auftragnehmer eine von der ursprünglichen Planung der Leistungsbeschreibungen abweichende Option für die Durchführung einer Hauptstudie.

Abbildung 12.1: Schematische Darstellung des in den Machbarkeitsstudien I und II erreichten Abdeckungsgrades der anspruchsberechtigten (AB) Frauen in Deutschland, der sich potenziell überlappenden Studienanteile und der verfügbaren Studienmerkmale (Variablen).



Merkmalsbestand:

| | |
|------|---|
| LKR: | TN_PID, ICD, DD, TNM, Grad, SD, TU, KF |
| MSP: | ScD _{1...n} , BKStat, |
| KV: | NTN_PID, kurM. |

| | |
|------|---|
| GKV: | TN_PID, NTN_PID, ScD _{1...n} , BKStat, ICD, DD, SD, PS, kurM. |
|------|---|

- TN_PID: Teilnehmerin: Identifier
- NTN_PID: Nicht-Teilnehmerin: Identifier
- ICD: ICD Diagnose (C50 / D05)
- DD: Datum der Diagnose
- TNM: TNM-Stadium
- Grad: Grading
- SD: Sterbedatum
- TU: Todesursache
- KF: Korrekturfaktor
- ScD_{1...n}: Daten der MSP-Teilnahme (Screening-Historie)
- BKStat: Brustkrebsstatus bei MSP-Untersuchung (ja / nein / offen)
- kurM: Kurative Mammographie mit Datum
- PS: Propensity Score

Durchführungskonzept: Alternative Optionen

„Evaluations“-Studie

Die Arbeiten in MACH I und II haben - in Übereinstimmung mit den internationalen Einschätzungen (s.o.) - erbracht, dass eine prospektive epidemiologische Beobachtungsstudie (Kohortenstudie) die prinzipiell erfolgversprechendste Studienvariante für die Hauptstudie darstellt. Für eine solche epidemiologische Studie hatten die ursprünglichen Leistungsbeschreibungen eine Zusammenführung verschiedener Datenbestände in einer zentralen, also bundesweiten, Daten-Zusammenführenden Stelle (DZS) favorisiert. Der daraus gezogene anonymisierte Datensatz sollte in einer Evaluierenden Stelle (ES) für verschiedene Forschungsnehmer verfügbar gemacht werden.

Die Auftragnehmer, hier vor allem das LKR NRW, haben dazu ein Datenflusskonzept entwickelt, das den hohen Anforderungen an den Datenschutz in Deutschland gerecht wird. Hinsichtlich des potenziellen Nutzens und der möglichen Beschränkungen einer solchen IT-technisch machbaren, zentralen Zusammenführung und Vorhaltung der Daten (**DZS**) sind allerdings verschiedene Aspekte zu bedenken:

- Die Datenzusammenführung wird vor allem dann zu einem **Zusatznutzen** führen, wenn der Umfang und die Validität der Daten gesteigert werden, d.h. wenn der **Informationsgehalt angereichert** wird. Dies ist z.B. der Fall, wenn die in den GKV-Daten enthaltene Information - einschließlich der aus ihnen generierten Propensity Scores (PS) - mit den Daten eines EKR und/oder KKR verknüpft werden können. Die DZS würde dann für diese Datensätze die GKV-Basis um die tumorspezifischen Angaben (z.B. TNM und/oder Rezeptoren), klinischen Verläufe (z.B. Primärtherapien, Rezidiv-Raten) und die Todesursache ‚Brustkrebs‘ aus den Krebsregistern erweitern: Für die Schnittmenge aus GKV- und KR-Daten wäre der Informationsgehalt vermehrt.
- Andererseits geht die Einrichtung einer DZS aber auch mit Nachteilen und **Informationsverlust** einher. So werden die umfangreichen und sehr detaillierten Daten der GKV vor der Übersendung an die DZS auf den "Minimaldatensatz" reduziert, der zwar unter Einschluss der PS für die Hauptfragestellung der Mortalitätsevaluation hinreichend sein dürfte, aber viel an primär verfügbarer Detailtiefe verliert. Zu beachten ist zudem,

dass die Überprüfbarkeit bzw. Anpassung generierter Variablen, etwa eines PS, auf der Basis von DZS-Daten nicht mehr gegeben ist.

- Zur **Einhaltung eines zuvor festgelegten Anonymitätsgrades** im Datensatz der ES müssen die Studienvariablen ggf. auf ein höheres Aggregationsniveau (z.B. das Datum von MSP-Teilnahme nur auf ein Quartal oder ein Halbjahr genau) gehoben werden, so dass trotz großer Datenmengen bei den Variablen des Minimal-Datensatzes eine eher geringe Detailtiefe verfügbar sein kann. Ein kleiner Teil der Fälle (im Test bisher 1-2%) muss sogar regelmäßig komplett ‚unterdrückt‘ werden, weil im Hinblick auf die Quasi-Identifikatoren einzelner Fälle trotz Aggregation dieser Merkmale der geforderte Grad an Anonymität nicht erreicht werden kann.
- Zudem ist der **technische, organisatorische und budgetäre Aufwand** für ein bundesweit zuständiges System mit PSD, DZS und ES erheblich und angesichts der differenzierten Erkenntnisse der Machbarkeitsstudien aus Sicht der Auftragnehmer zu hinterfragen.

Nach den Erfahrungen der MACH I und II würde in einer DZS nach Leistungsbeschreibung, d.h. in einem aus allen Datenquellen zusammengeführten Datensatz, ein "**Patchwork**"-**Datensatz** zum deutschen MSP entstehen: *Entweder* liegen GKV- plus E/KKR-Daten vor (maximal angereicherter Datenbestand), *oder* es liegen nur GKV-Daten vor (prospektive Daten für Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen; Tumorstaging fehlt; Propensity Scores sind verfügbar; TU fehlt teilweise, evtl. mit Gagnon-Algorithmus sekundär generierbar) *oder* es liegen nur EKR-Daten vor (Tumorstaging, Todesursachen, Korrekturfaktoren sind verfügbar; Daten für gesunde Nicht-Teilnehmerinnen nur nach Verknüpfung mit lokalen KVen; keine Propensity Scores) oder es liegen nur KKR-Daten vor (nur BK-Erkrankte, bisher ohne Zuordnung zum MSP).

Die genaue Größe der Teildatensätze ist abhängig von der Art und Anzahl beteiligter Krankenkassen (regional oder bundesweit) und der Zahl der epidemiologischen bzw. zukünftig der integrierten epidemiologisch-klinischen Landes-Krebsregister, die bereit sein werden, ihre Daten in das Verfahren (PSD-Kryptographie, DZS-Pool, ES-Auswertung) einzubringen. Aktuell sind dazu NRW und Niedersachsen (in Aussicht gestellt) bereit. Vermutlich wird aber der Teil des DZS-Datenbestandes, der informationsangereichert ist, eher klein bleiben. Nur der aggregierte "Patchwork"-Datensatz wird in anonymisierter Form

bei der ES liegen. Auswertungen der ES-Daten müssen die Besonderheiten der verschiedenen Datensätze und die Vielzahl der vorab erfolgten Schritte samt den damit verbundenen Konsequenzen in einzelnen Auswertungen adäquat beachten.

„Monitoring“-Studien

Die beschriebenen Limitationen einer reinen Evaluations-Studie im Sinne der ursprünglichen Leistungsbeschreibungen mit einer zentralisierten Datenbank (DZS) für die epidemiologische Hauptstudie und für einzelne klinische Begleitstudien, in der alle Daten mittels eines multipel verschlüsselten PSD-Verfahrens zusammengeführt, verblindet abgeglichen und letztlich als k-anonymisierte Forschungsdatensätze zentral über eine ES zur Verfügung gestellt werden, legen es aus der Perspektive der Auftragnehmer nahe, **alternative Vorgehensweisen** zu suchen. Zudem können so auch über die Mortalitätseffekte hinausgehende **weitere Aspekte des Nutzens des MSP** genauer analysiert werden. Wegen der breiteren Palette von Fragestellungen erhielt dieses Konzept den Arbeitstitel Monitoring-Studien, welches sowohl Evaluations- als auch Monitoring-Aspekte in einem Ansatz integriert.

Auch Monitoring-Studien müssen auf **epidemiologischen Beobachtungsstudien** basieren. Allerdings würden hier die Datensätze (zunächst) **im Hoheitsbereich der einzelnen Unterauftragnehmer** verbleiben. Dies hätte den Vorteil, dass der Aufwand für die Einrichtung und den Betrieb von zentralen PSD und DZS (zwei Unterauftragnehmer) zunächst nicht im Vordergrund der Hauptstudie stehen würde. Vielmehr könnten die UA mit den bereits in der Machbarkeitsstudie erstellten Datensätzen arbeiten, sowie diese kontinuierlich fortschreiben und erweitern.

- Bei den GKV-Daten hätte dies den Vorteil, dass **die Detailtiefe und Diversität der Datensätze** zunächst nicht durch Linkage- und Anonymitätsanforderungen auf den Minimal-Datensatz geschmälert würde. Dadurch sind Fragestellungen zum MSP zu bearbeiten, die sonst wegen der **Einengung der Perspektive auf die Mortalität** nicht genutzt werden, wie z.B. Fragen zu Teilnahmemuster und -verhalten von anspruchsberechtigten Frauen, zur gleichzeitigen Inanspruchnahme des MSP und von kurativen Mammographien oder zu Einflussfaktoren auf den HSB (s.u. Ergänzungsstudien), die sich allesamt aussagekräftiger über längere Zeiträume analysieren ließen. Zudem bliebe so die Möglichkeit erhalten, Propensity Score

Verfahren an die jeweilige Studiensituation anzupassen und somit deren Effizienz zu steigern.

- Auch aus den Datensätzen der epidemiologischen Krebsregister können vertiefende Informationen gewonnen werden, die über den Minimalen Datensatz der DZS hinausgehen. Hier sind u.a. die Inzidenzraten von fortgeschrittenen Brustkrebsstadien (UICC II+), Intervallkarzinomen und die Entwicklung der DCIS-Raten in Kohorten von Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen zu nennen. (Die Berechnung der *prozentualen Anteile* von DCIS und UICC II+ bei Erst- und Folgeuntersuchungen wird dagegen durch die Kooperationsgemeinschaft Mammographie erbracht während die Berechnung der Inzidenzraten für die *gesamte* Zielgruppenbevölkerung unabhängig von der Hauptstudie zu den Aufgaben der einzelnen EKR gehört). Allerdings ist die Identifikation aller Nicht-Teilnehmerinnen, die als Nenner der Inzidenzraten unverzichtbar sind, nur durch die Verlinkung mit den Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen auf Landesebene möglich: diese müssen in einer reinen ‚Register-DZS‘, d.h. ohne Verknüpfung mit GKV-Daten und ohne Einrichtung einer bundesweiten ES, erfolgen, deren Arbeitsweise sich dabei ausschließlich an den im Modell EKR NRW entwickelten Vorgehensweisen orientieren wird.
- Mit den Daten der KKR können prospektiv Begleitstudien durchgeführt werden, in denen Frauen mit Brustkrebs nach dem Diagnoseanlass unterschieden werden können: bei MSP-Teilnehmerinnen kann ein Brustkrebs beim Screening oder als Intervallkarzinom diagnostiziert worden sein und die Tumorattribute (Staging und Grading, Rezeptorstatus, Operatives Vorgehen, Primärtherapien) können sowohl zwischen diesen beiden Gruppen wie auch mit den Nicht-Teilnehmerinnen verglichen werden. Dazu bedarf es nur einer Register-DZS bei der ADT.

Mit diesem auf der **1. Stufe** dezentralen Vorgehen eröffnet sich ein **breiteres und für die Nutzenbewertung des MSP facettenreicheres Spektrum** an Forschungsfragen, das mit regionalen Datensätzen in größerer Detailtiefe beantwortet werden kann als dies allein mit dem Minimal-Datensatz eines "Patchwork-Datensatzes" zur flächendeckenden Evaluation der Mortalitätseffekte des MSP möglich ist. Dies unterstützt die oben angesprochene Strategie der "konvergierenden Evidenzen", mit der unter Nutzung verschiedener

Datensätze und Analyseverfahren die Auswirkungen des MSP auf die Brustkrebsmortalität untersucht werden sollen.

Eine weitergehende **Zusammenführung der Daten** aus GKV- und KR-Datenbeständen soll in der **2. Stufe** unter Nutzung der in MACH I und II entwickelten Verfahren (Modell EKR NRW) auch erfolgen, allerdings **nur regionalisiert** in den Bereichen, in denen ein **Zusatznutzen durch Anreicherung** der Daten zu erwarten ist (z.B. NRW). Auswertungsziele der in einer ‚Regionalen DZS‘ zusammengeführten Daten sind dann z.B. die Anreicherung der GKV-Daten mit Tumorstaging und klinischen Daten zur Validierung, die Vergleiche der Effekte von Propensity-Score Matching und Korrekturfaktoren in Daten der EKR, und auch für Kostenanalysen (s.u. Begleitstudien) ist ein solches Vorgehen sinnvoll. Der Betrieb einer Regional-DZS ist also für viele spezifische Fragestellungen sinnvoll: Da hierfür aber verschiedene regionale DZS betrieben werden müssen, sind die benötigten Ressourcen höher.

Anders als bei der Evaluations-Studie würde hierbei allerdings **kein gemeinsamer anonymisierter Auswertungsdatensatz für die Evaluierende Stelle** anfallen, wie sie in der ursprünglichen Vorhabensbeschreibung angedacht wurden. Allerdings erscheint die Forderung nach einer zentralen ES auf Grundlage der Erkenntnisse in der Machbarkeitsstudie nicht als eine ‚Conditio sine qua non‘ für sinnvolle und zielführende Monitoring-Studien. Vielmehr empfehlen die Auftragnehmer **in Ergänzung** zu den vorhergehenden Vorschlägen ein Vorgehen, das sich auch an der Evaluation des englischen NHS Breast Screening Programme orientiert (Massat et al. BMC Cancer 2013, 13:596). Dort wird seit 2015 ein Konzept mit sich regelmäßig wiederholenden, vorab definierten eingebetteten Fall-Kontroll-Studien umgesetzt:

This protocol aims to evaluate the policy of mammography screening as delivered in the current NHSBSP in terms of, benefits on mortality from and on incidence of invasive primary breast cancer, and, harms from overdiagnosis. In the post-RCT epoch, analytical observational studies are the design of choice. The attraction of the case-control evaluation strategy resides in that, (1) it directly relates the clinical endpoint to the screening history at an individual level, (2) being retrospective in design it requires no further follow-up and is therefore quick to perform, and finally, (3) it needs a relatively small number of cases and corresponding controls. In addition, the case-control design allows the assessment of what actually happened in the population during service screening, taking into account natural variation. It also has the flexibility to question aspects of the screening regime which were not possible to address using RCT data.

Die Monitoring-Studien würden grundsätzlich die in MACH I und II erprobten IT-Tools verwenden, sie können aber modifiziert für einen **dezentralen und flexibleren** Einsatz angepasst werden, was allerdings gute Kenntnisse der IT-Tools (Software SecuNym) und damit zusätzlichen Aufwand erfordern wird. Auch für die Monitoring-Studien müssen alle Analysen - wie bisher in der MACH I und II - in koordinierter und konsistenter Weise von den Partnern des Konsortiums durchgeführt werden. Dazu gehört eine **verbindliche und vertraglich festgelegte Konsortiumsstruktur** mit Aufgabenpaketen, Meilensteinen und Berichten.

Die Auftragnehmer favorisieren vor dem Hintergrund der vorgestellten Argumente eindeutig die Option der Monitoring-Studien. Wir halten es außerdem für erfolgversprechend, die in den Machbarkeitsstudien und in der beabsichtigten Hauptstudie aufgebaute, sehr umfangreiche und ungewöhnlich detailtiefe Datenbank (siehe Abbildung 12.1) aus verschiedenen Datensätzen als Grundlage für zusätzliche, extern finanzierte "Huckepack"-Projekte zu nutzen. Für eine solche weiterführende Nutzung müssen in der Hauptstudie dann aber die entsprechenden Zusagen von Datenschutzverantwortlichen Stellen und ggf. den beteiligten Krankenkassen bzw. Aufsichtsbehörden eingeholt werden. Die Auftragnehmer sehen hierbei allerdings aus der bisherigen Erfahrung keine grundlegenden Bedenken, die gegen eine solche Nutzung sprechen könnten.

Einzelheiten eines Durchführungskonzeptes in Stichpunkten

Projektmanagement und Projektkoordination

GU: Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster

- Vorbereitung und Aufbau des Forschungskonsortiums
- Festlegung und Überwachung von Meilensteinen
- Koordination von Auswertungsstrategien und Steuerung von abgestimmten Analysen
- Administrative Steuerung, Qualitätssicherung

Regionales und Zentrales Datenmanagement

UA: LKR NRW mit Subunternehmern ZTG und KV_IT

- Weiterentwicklung und Implementation der IT-Konzepte für Register- und Regional-DZS
- Manuelle Nachbearbeitung von Record Linkages
- Anpassung von Secu-Nym für verschiedene regionale Anwendungen sowie die Ergänzungs- und Begleitstudien

Prospektive Epidemiologische Studien auf Basis der EKR:

Forschungsfrage:

- Welchen Einfluss hat das MSP auf die Brustkrebssterblichkeit?

UA: LKR NRW (und ggf. weitere EKR) und GU

- Studienpopulation (mit Anbindung lokale KV): Allgemeinbevölkerung; BK-Fälle unter Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen, Gesunde Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen
Anzahl: bis zu 3,4 Millionen anspruchsberechtigte Frauen (NRW [+ NS und SH?])
- Variablensatz: IDAT; Screeninghistorie; Datum BK-Diagnose; ICD-10; Tumor-Histologie, Grading und Staging; Todesdatum, Todesursache.
- Zeitraum: ab 2009 (vollständige Implementierung des MSP)
- Biaskontrolle: über (gemeinsame / ggf. regionale) Korrekturfaktoren
- Endpunkt: Mortalitätsraten für BK unter Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen
- Analyseplan:
 - a) Prospektive Modelle (Logistische und Cox-Regression mit Competing Risk-Analyse)
 - b) Eingebettete Fall-Kontroll-Studien (wie NHS Breast Screening Program)
 - c) Geburtskohorten: segmentierte Regression, Age-Period-Cohort-Modelle

Prospektive Epidemiologische Studien auf GKV-Basis:

Forschungsfrage:

- Welchen Einfluss hat das MSP auf die Brustkrebssterblichkeit?

Bei der Einbindung von Kassen ist eine gewisse Projekteffizienz zu fordern, da der Aufbau der Kooperation mit jeder Kasse und die durchzuführenden Genehmigungsverfahren sowie die Aufbereitung der Daten sehr zeit- und arbeitsaufwendig sind. Der Forderung nach Flächendeckung wurde durch die Einbindung überregional agierender Kassen entsprochen; in diesem Segment sind allerdings primär Ersatzkassen tätig. Wegen der Notwendigkeit, für die GKV-Daten die Todesursachen über einen Abgleich mit EKR zu ergänzen, sollten bei der Erweiterung der Datenbasis vorhandene Synergien genutzt werden. Es wird daher empfohlen, hierfür speziell neue AOKen zu gewinnen und dies vornehmlich in Regionen, für die auch KR für einen Abgleich zur Ergänzung der Todesursachen kooperieren: deshalb sind die zwei in NRW agierende AOKen (NordWest und Rheinland/Hamburg) vorgesehen, da dies auch die Regionen Hamburg und Schleswig Holstein mit abdecken wird. Die EKR dieser Bundesländer haben bereits mit einem 'Letter of Intent' ihre Kooperationsbereitschaft für Todesursachenabgleiche signalisiert.

UA: BIPS

- Studienpopulation: Versicherte bundesweit aus (zunächst) 5 gesetzlichen Krankenkassen (TK, DAK, hkk, AOK Bremen und Niedersachsen (zusätzlich: AOK NordWest und Rheinland/Hamburg)); alle Anspruchsberechtigten (Gesunde Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen; BK-Fälle unter Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen)
Anzahl: über 3 Millionen anspruchsberechtigte Frauen bundesweit
- Variablensatz: IDAT; Screeninghistorie; Datum BK-Diagnose; ICD-10; Komorbidität, Propensity Scores; Todesdatum.
Erforderlich entweder:
Anreicherung der Todesursache über regionale EKR
oder
Anreicherung mit Todesursache nach Gagnon-Algorithmus.
- Zeitraum: seit 2009 (vollständige Implementierung des MSP)
- Biaskontrolle: über high-dimensional Propensity Scores
- Endpunkt: Mortalitätsraten für Brustkrebs bzw. TU ‚vermutlicher Brustkrebs nach Algorithmus‘ unter Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen
- Analyseplan:
 - a) Propensity Modelle und PS-Matching
 - b) Prospektive Modelle (Logistische und Cox-Regression mit Competing Risk-Analyse)
 - c) Eingebettete Fall-Kontroll-Studien (wie NHS Breast Screening Program)
 - d) Geburtskohorten: segmentierte Regression, Age-Period-Cohort-Modelle

UA: SOCIUM

- Studienpopulation: Versicherte bundesweit der BARMER ; alle Anspruchsberechtigten (Gesunde Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen BK-Fälle unter Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen);
Anzahl: ca. 1,3 Millionen anspruchsberechtigte Frauen (alle Bundesländer)
- Variablensatz: IDAT; Screeninghistorie; Datum BK-Diagnose; ICD-10; Komorbidität, Propensity Scores; Todesdatum.
Erforderlich entweder:
Anreicherung der Todesursache über regionale EKR
oder
Anreicherung mit Todesursache nach Gagnon-Algorithmus
Zeitraum: seit 2009 (vollständige Implementierung des MSP)
- Biaskontrolle: über (high-dimensional) Propensity Scores
- Endpunkt: Mortalitätsraten für Brustkrebs bzw. TU ‚vermutlicher Brustkrebs nach Algorithmus‘ unter Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen
- Analyseplan:
 - a) Propensity Modelle und PS-Matching
 - a) Prospektive Modelle (Logistische und Cox-Regression mit Competing Risk)
 - b) Eingebettete Fall-Kontroll-Studien (wie NHS Breast Screening Program)
 - c) Geburtskohorten: segmentierte Regression, Age-Period-Cohort-Modelle

Prospektive Epidemiologische Studien auf KKR-Basis:

Forschungsfrage:

- *Welchen Einfluss haben klinische Prognosefaktoren auf das Überleben nach Brustkrebs bei Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen?*

UA: ADT

- Studienpopulation: BK-Fälle unter Teilnehmerinnen (Screening-detektiert und Intervall) und Nicht-Teilnehmerinnen;
Anzahl: ca. 5-10.000 Fälle pro Jahr (abhängig von der Anzahl teilnehmender KKR)
 - Variablensatz: IDAT; Screeninghistorie (von MSP oder über EKR); Datum BK-Diagnose; ICD-10; Tumorattribute (Histologie, Lokalisation, Staging und Grading, Rezeptorstatus); Therapie (operativ, systemisch, Strahlen, Hormon); Datum Rezidiv und Fernmetastase; Todesdatum und Todesursache.
 - Zeitraum: retrospektiv über Forschungsprojekt zu beantragen;
prospektiv ab 2017 in KKR nach KFRG
 - Biaskontrolle: Lead time möglich über altersadjustierte Analysen,
 - Endpunkt: Prognose nach BK (Überleben)
 - Analyseplan:
 - a) prospektive Modelle (Kaplan-Meier, Fine-Gray)
 - c) *ein Typ* eingebetteter Fall-Kontroll-Studien (wie NHS Breast Screening Program)
-

Ergänzungsstudien zu den Prospektivstudien:

Forschungsfrage:

- Welche weiteren Faktoren können Einfluss auf die Brustkrebsmortalität haben?

UA: LKR NRW (und ggf. weitere EKR) und GU

- Studienpopulation: alle erkrankten Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen
Anzahl: bis zu 3,4 Millionen anspruchsberechtigte Frauen in NRW [+ , NS, SH?]
- Variablensatz: IDAT; Screeninghistorie; Datum BK-Diagnose ICD-10; Tumor-Staging.
- Zeitraum: ab 2009 (vollständige Implementierung des MSP)
- Endpunkt: Änderung der Inzidenz fortgeschrittener BK-Stadien unter Teilnehmerinnen im Vergleich zu Nicht-Teilnehmerinnen
- Analyseplan:
Follow-Up entsprechend der EU Guidelines

UA: BIPS

- Studienpopulation: Versicherte bundesweit aus fünf gesetzlichen Krankenkassen (TK, DAK, hkk, AOK Bremen und Niedersachsen) ; alle Anspruchsberechtigten (Gesunde Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen BK-Fälle unter Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen)
Anzahl: über 3 Millionen anspruchsberechtigte Frauen in Deutschland
- Variablensatz: IDAT; Screeninghistorie; Komorbidität, Inanspruchnahmeverhalten, regionale Faktoren etc.
- Zeitraum: seit 2009 (vollständige Implementierung des MSP)
- Endpunkt:
 - Faktoren mit Einfluss auf das Teilnehmerinnen-Verhalten
 - Identifizierung typischer individueller Teilnahmemuster (im Längsschnitt)
 - zeitliche Veränderungen im Teilnahmeverhalten.
- Analyseplan:
 - a) prospektiv-deskriptiv
 - b) Assoziationsstudien

Begleitstudien

Forschungsfrage:

- *Welchen Beitrag liefert das MSP im Hinblick auf die Intensität und die Kosten der Therapie?*

UA: ADT

- Studienpopulation: BK-Fälle nach Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen;
Anzahl: ca. 5.000 Fälle pro Jahr
- Variablensatz: IDAT; Screeninghistorie; Datum BK-Diagnose; ICD-10; Tumorattribute (Histologie, Lokalisation, Staging und Grading, Rezeptorstatus); Primärtherapie (operativ, systemisch, Strahlen, Hormon); Rezidiv und Fernmetastase; Todesdatum und Todesursache.
- Zeitraum: ab vollständiger Implementierung im jeweiligen Bundesland
- Confounderkontrolle: Variablen im Datensatz (v.a. Prognosefaktoren)
- Endpunkt: Art der Therapie (BCS vs MX; Radiatio; Chemo ja/nein; Hormon ja/nein; neo-adjuvant ja/nein; Dauer der Therapie)
- Analyseplan:
 - a) deskriptiv
 - b) alters-adjustierte Vergleiche

UA: SOCIUM

- Studienpopulation: Versicherte der BARMER
- Variablen: siehe oben,
Zusätzlich: Behandlungskosten
- Zeitraum: ab 2009 (vollständige Implementierung des MSP)
- Endpunkt: nach MSP-Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen stratifizierte Gesundheitsausgaben
- Analyseplan:
 - a) Gesundheitsausgaben in den 12 Monaten vor/nach BK-Diagnose bei Teilnehmerinnen/Nicht-Teilnehmerinnen
 - b) Gesundheitsausgaben in den 12 Monaten vor /nach MSP-Teilnehmerinnen versus Nicht-Teilnehmerinnen (=Indexdatum)

Begleitstudien zur Strahlenexposition

UA: Institut für Klinische Radiologie, Universitätsklinikum Münster

Innerhalb der **Hauptstudie** soll ein dreigliedriges Studienkonzept verfolgt werden, welches für eine Bewertung der Strahlenexposition im MSP notwendig ist:

- In der Region NRW soll die Veränderung der Strahlendosis über mehrere Teilnehmerunden ermittelt werden, um hiermit eine Hochrechnung der kumulativen Strahlendosis, der die Teilnehmerinnen am MSP über die gesamte Teilnahmezeit ausgesetzt sind, durchführen zu können. Hierfür ist eine zeitlich vollständige Datenerfassung der Expositionsdaten für die Region NRW notwendig.
- Zur Abschätzung, ob und in welcher Form regionale Unterschiede der Strahlenexposition im MSP existieren, die u.a. durch verschiedene Referenzzentren oder Aufsichtsbehörden hervorgerufen werden können, sollen in drei weiteren Bundesländern mit MaSc, die jeweils durch unterschiedliche Referenzzentren betreut werden, eine Erfassung der Strahlenexposition (retrospektiv über 2 Jahre) erfolgen. Zusammen mit den Daten aus NRW lässt sich dann abschätzen, ob es zwischen den Bundesländern Unterschiede gibt und ob sich diese auf die Hochrechnung der kumulativen Strahlendosis auswirken.
- Ermittlung des gesamtdeutschen Gerätebestandes an kurativen Mammographie-systemen und Erfassung von Expositionsdaten an einer repräsentativen Anzahl von Systemen zum Vergleich der Strahlenexposition im MSP und kurativ.

Anhang_Literatur- und Referenzliste

Publikationen der zentralen Datenbank zum Thema 2011 – Juli 2016

2011

1. Autier P, Boniol M, Gavin A, Vatten LJ (2011) Breast cancer mortality in neighbouring European countries with different levels of screening but similar access to treatment: trend analysis of WHO mortality database. *BMJ* 343:
2. Autier P, Boniol M, Dore JF (2011) Is sunscreen use for melanoma prevention valid for all sun exposure circumstances? *J Clin Oncol* 29: e425-e426.
3. Autier P, Boniol M (2011) Caution needed for country-specific cancer survival. *Lancet* 377: 99-101.
4. Autier P, Boniol M, Middleton R, Dore JF, Hery C, Zheng T, Gavin A (2011) Advanced breast cancer incidence following population-based mammographic screening. *Ann Oncol* 22: 1726-1735.
5. Bennett RL, Moss SM, Sellars SJ (2011) Interval cancers in the NHS breast cancer screening programme in England, Wales and Northern Ireland. *British Journal of Cancer* 104: 571-577.
6. Coleman MP, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C, Nur U, Tracey E, Coory M, Hatcher J, McGahan CE, Turner D, Marrett L, Gjerstorff ML, Johannesen TB, Adolfsson J, Lambe M, Lawrence G, Meechan D, Morris EJ, Middleton R, Steward J, Richards MA (2011) Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet* 377: 127-138.
7. de Gelder R, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, den HG, Verbeek AL, Broeders MJ, Draisma G, De Koning HJ (2011) Digital mammography screening: weighing reduced mortality against increased overdiagnosis. *Prev Med* 53: 134-140.
8. de Gelder R, Heijnsdijk EA, van Ravesteyn NT, Fracheboud J, Draisma G, De Koning HJ (2011) Interpreting overdiagnosis estimates in population-based mammography screening. *Epidemiol Rev* 33: 111-121.
9. Eisemann N, Waldmann A, Katalinic A (2011) Imputation of missing values of tumour stage in population-based cancer registration. *BMC Med Res Methodol* 11: 129.
10. Falk RS, Hofvind S, Skaane P, Haldorsen T (2011) Second events following ductal carcinoma in situ of the breast: a register-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 129: 929-938.
11. Hoff SR, Samsøet JH, Abrahamsen AL, Vigeland E, Klepp O, Hofvind S (2011) Missed and true interval and screen-detected breast cancers in a population based screening program. *Acad Radiol* 18: 454-460.
12. Hofvind S, Iversen BF, Eriksen L, Styr BM, Kjelleevold K, Kurz KD (2011) Mammographic morphology and distribution of calcifications in ductal carcinoma in situ diagnosed in organized screening. *Acta Radiol* 52: 481-487.
13. Kirsh VA, Chiarelli AM, Edwards SA, O'Malley FP, Shumak RS, Yaffe MJ, Boyd NF (2011) Tumor characteristics associated with mammographic detection of breast cancer in the Ontario breast screening program. *J Natl Cancer Inst* 103: 942-950.
14. Menvielle G, Kunst AE, van Gils CH, Peeters PH, Boshuizen H, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Hermann S, Kaaks R, Bergmann MM, Illner AK, Lagiou P, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Palli D, Berrino F, Mattiello A, Tumino R, Sacerdote C, May A, Monninkhof E, Braaten T, Lund E, Quiros JR, Duell EJ, Sanchez MJ, Navarro C, Ardanaz E, Borgquist S, Manjer J, Khaw KT, Allen NE, Reeves GK, Chajes V, Rinaldi S, Slimani N, Gallo V, Vineis P, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB (2011) The contribution of risk factors to the higher incidence of invasive and in situ breast cancers in women with higher levels of education in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 173: 26-37.
15. Paap E, Verbeek AL, Puliti D, Paci E, Broeders MJ (2011) Breast cancer screening case-control study design: impact on breast cancer mortality. *Ann Oncol* 22: 863-869.
16. Suhrke P, Maehlen J, Schlichting E, Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Zahl PH (2011) Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer in Norway: comparative analysis of cancer registry data. *BMJ* 343: d4692.
17. Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T, Chiu SY, Chen SL, Fann JC, Rosell J, Fohlin H, Smith RA, Duffy SW (2011) Swedish two-county trial: impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology* 260: 658-663.
18. Timmers JM, den Heeten GJ, Adang EM, Otten JD, Verbeek AL, Broeders MJ (2011) Dutch digital breast cancer screening: implications for breast cancer care. *Eur J Public Health* 1: 1-5.
19. van SG, Paap E, Broeders MJ, Verbeek AL (2011) Residual confounding after adjustment for age: a minor issue in breast cancer screening effectiveness. *Eur J Epidemiol* 26: 585-588.
20. van SG, Moss SM, Otten JD, Donders R, Paap E, den Heeten GJ, Holland R, Broeders MJ, Verbeek AL (2011) Increasingly strong reduction in breast cancer mortality due to screening. *Br J Cancer* 104: 910-914.
21. Wissenschaftliches Gremium des Beirates der Kooperationsgemeinschaft Mammographie (2011) Verfahren zur Bewertung der Wirksamkeit des Deutschen Mammographie-Screening-Programms auf die Senkung der Sterblichkeit durch Brustkrebs. <http://www.mammo-programm.de/fachinformationen/aktuelle-publikationen-details.php?id=15>.

2012

22. Autier P, Boniol M (2012) Breast cancer screening: evidence of benefit depends on the method used. *BMC Med* 10: 163.
23. Autier P (2012) Memos to the Media: Mammography screening shows limited effect on breast cancer mortality in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 0: 1-2.
24. Autier P, Koechlin A, Smans M, Vatten L, Boniol M (2012) Mammography screening and breast cancer mortality in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 104: 1080-1093.
25. Berg WA, Zhang Z, Lehrer D, Jong RA, Pisano ED, Barr RG, Bohm-Velez M, Mahoney MC, Evans WP, III, Larsen LH, Morton MJ, Mendelson EB, Farria DM, Cormack JB, Marques HS, Adams A, Yeh NM, Gabrielli G (2012) Detection of breast cancer with addition of annual screening ultrasound or a single screening MRI to mammography in women with elevated breast cancer risk. *JAMA* 307: 1394-1404.
26. Blettner M, Zeissig SR (2012) German mammography screening program: quality assurance. *Dtsch Arztebl Int* 109: 779-780.
27. Bleyer A, Welch HG (2012) Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence. *N Engl J Med* 367: 1998-2005.
28. Braisch U, Geiss K, Radespiel-Troger M, Meyer M (2012) Population-Based Effects of Mammography Screening in Bavaria on the Distribution of TNM-T Categories with Respect to Different Histological Subgroups. *Breast Care (Basel)* 7: 303-309.
29. Broeders M, Moss S, Nystrom L, Njor S, Jonsson H, Paap E, Massat N, Duffy S, Lynge E, Paci E (2012) The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of observational studies. *J Med Screen* 19 Suppl 1: 14-25.
30. Falk RS, Hofvind S, Skaane P (2012) Overdiagnosis of Invasive Breast Cancer due to Mammography Screening. *Ann Intern Med* 157: 219-2.
31. Feig SA (2012) Number needed to screen: appropriate use of this new basis for screening mammography guidelines. *AJR Am J Roentgenol* 198: 1214-1217.
32. Giordano L, von Kl, Tomatis M, Majek O, de WC, Lancucki L, Hofvind S, Nystrom L, Segnan N, Ponti A, Van HG, Martens P, Majek O, Danes J, von Euler-Chelpin M, Aasmaa A, Anttila A, Becker N, Pentek Z, Budai A, Madai S, Fitzpatrick P, Mooney T, Zappa M, Ventura L, Scharpantgen A, Hofvind S, Seroczynski P, Morais A, Rodrigues V, Bento MJ, Gomes de CJ, Natal C, Prieto M, Sanchez-Contador EC, Zubizarreta AR, Fernandez Llanes SB, Ascunce N, Ederra SM, Sarriugarte IG, Salas TD, Ibanez CJ, Wiege M, Ohlsson G, Tornberg S, Korzeniewska M, de WC, Fracheboud J, Patnick JJ, Lancucki L, Ducarroz S, Suonio E (2012) Mammographic screening programmes in Europe: organization, coverage and participation. *J Med Screen* 19 Suppl 1: 72-82.
33. Giordano L, Cogo C, Patnick J, Paci E (2012) Communicating the balance sheet in breast cancer screening. *J Med Screen* 19 Suppl 1: 67-71.
34. Gunsoy NB, Garcia-Closas M, Moss SM (2012) Modelling the overdiagnosis of breast cancer due to mammography screening in women aged 40-49 in the United Kingdom. *Breast Cancer Res* 14: R152-R170.
35. Hackshaw A (2012) The benefits and harms of mammographic screening for breast cancer: building the evidence base using service screening programmes. *J Med Screen* 19 Suppl 1: 1-2.
36. Heidinger O, Batzler WU, Krieg V, Weigel S, Biesheuvel C, Heindel W, Hense HW (2012) The incidence of interval cancers in the German mammography screening program: results from the population-based cancer registry in North Rhine-Westphalia. *Dtsch Arztebl Int* 109: 781-787.
37. Hofvind S, Sakshaug S, Ursin G, Graff-Iversen S (2012) Breast cancer incidence trends in Norway--explained by hormone therapy or mammographic screening? *Int J Cancer* 130: 2930-2938.
38. Hofvind S, Ponti A, Patnick J, Ascunce N, Njor S, Broeders M, Giordano L, Frigerio A, Tornberg S, Van HG, Martens P, Majek O, Danes J, von Euler-Chelpin M, Aasmaa A, Anttila A, Becker N, Pentek Z, Budai A, Madai S, Fitzpatrick P, Mooney T, Zappa M, Ventura L, Scharpantgen A, Hofvind S, Seroczynski P, Morais A, Rodrigues V, Bento MJ, Gomes de CJ, Natal C, Prieto M, Sanchez-Contador EC, Zubizarreta AR, Fernandez Llanes SB, Ascunce N, Ederra SM, Sarriugarte IG, Salas TD, Ibanez CJ, Wiege M, Ohlsson G, Tornberg S, Korzeniewska M, de WC, Fracheboud J, Patnick J, Lancucki L, Ducarroz S, Suonio E (2012) False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen* 19 Suppl 1: 57-66.
39. Independent UK Panel on Breast Cancer Screening (2012) The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *The Lancet Early Online Publication*: 1-9.
40. Jorgensen KJ (2012) Is the tide turning against breast screening? *Breast Cancer Res* 14: 107.
41. Kalager M, Adami HO, Bretthauer M, Tamimi RM (2012) Overdiagnosis of invasive breast cancer due to mammography screening: results from the Norwegian screening program. *Ann Intern Med* 156: 491-499.
42. Kalager M, Tamimi RM, Bretthauer M, Adami HO (2012) Prognosis in women with interval breast cancer: population based observational cohort study. *BMJ* 345: e7536.

43. Kooperationsgemeinschaft Mammographie (2012) Evaluationsbericht 2008-2009 - Ergebnisse des Mammographie-Screening-Programms in Deutschland. <http://www.mammo-programm.de/fachinformationen/evaluation.php>.
44. Mayor S (2012) Mammography screening has little or no effect on breast cancer deaths, Swedish data indicate. *BMJ* 345: e4847.
45. Moss SM, Nystrom L, Jonsson H, Paci E, Lynge E, Njor S, Broeders M (2012) The impact of mammographic screening on breast cancer mortality in Europe: a review of trend studies. *J Med Screen* 19 S1: 26-32.
46. Nederend J, Duijm LE, Voogd AC, Groenewoud JH, Jansen FH, Louwman MW (2012) Trends in incidence and detection of advanced breast cancer at biennial screening mammography in The Netherlands: a population based study. *Breast Cancer Res* 14: R10.
47. NEJM Clinical Decisions (2012) Mammography screening for breast cancer. *N Engl J Med* 367: e31.
48. Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, Buist DS, Kerlikowske K, van Ravesteyn NT, Trentham-Dietz A, Mandelblatt JS, Miglioretti DL (2012) Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 156: 635-648.
49. Nennecke A, Barnes B, Brenner H, Eberle A, Emrich K, Eisemann N, Geiss K, Hentschel S, Holleczer B, Kraywinkel K, Stabenow R, Hense HW (2012) [Data Quality or Differences in Oncological Care? - Standards of Reporting for Cancer Survival Analyses Based on Registry Data.]. *Gesundheitswesen*.
50. Njor S, Nystrom L, Moss S, Paci E, Broeders M, Segnan N, Lynge E (2012) Breast cancer mortality in mammographic screening in Europe: a review of incidence-based mortality studies. *J Med Screen* 19 Suppl 1: 33-41.
51. Otto SJ, Fracheboud J, Verbeek AL, Boer R, Reijerink-Verheij JC, Otten JD, Broeders MJ, De Koning HJ (2012) Mammography screening and risk of breast cancer death: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 21: 66-73.
52. Paci E (2012) Summary of the evidence of breast cancer service screening outcomes in Europe and first estimate of the benefit and harm balance sheet. *J Med Screen* 19 Suppl 1: 5-13..
53. Puliti D, Zappa M (2012) Breast cancer screening: are we seeing the benefit? *BMC Med* 10: 106.
54. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de KH, Lynge E, Zappa M, Paci E (2012) Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 19 Suppl 1: 42-56.
55. Segnan N, Rosso S, Ponti A (2012) Is the breast cancer mortality decrease in Sweden due to screening or treatment? Not the right question. *J Natl Cancer Inst* 104: 1040-1041.
56. Ursin G (2012) Mammographic screening debate on study design: a need to move the field forward. *BMC Med* 10: 164.
57. van Ravesteyn NT, Miglioretti DL, Stout NK, Lee SJ, Schechter CB, Buist DS, Huang H, Heijnsdijk EA, Trentham-Dietz A, Alagoz O, Near AM, Kerlikowske K, Nelson HD, Mandelblatt JS, De Koning HJ (2012) Tipping the balance of benefits and harms to favor screening mammography starting at age 40 years: a comparative modeling study of risk. *Ann Intern Med* 156: 609-617.
58. Vannier MW (2012) Screening mammography: what good is it and how can we know if it works? *J Natl Cancer Inst* 104: 1039-1040.
59. Wallis MG, Clements K, Kearins O, Ball G, Macartney J, Lawrence GM (2012) The effect of DCIS grade on rate, type and time to recurrence after 15 years of follow-up of screen-detected DCIS. *Br J Cancer* 106: 1611-1617.
60. Weedon-Fekjaer H, Bakken K, Vatten LJ, Tretli S (2012) Understanding recent trends in incidence of invasive breast cancer in Norway: age-period-cohort analysis based on registry data on mammography screening and hormone treatment use. *BMJ* 344: e299.
61. Weigel S, Biesheuvel C, Berkemeyer S, Kugel H, Heindel W (2012) Digital mammography screening: how many breast cancers are additionally detected by bilateral ultrasound examination during assessment? *Eur Radiol* 23: 3. 684-691.
62. Zappa M, Federici A (2012) The potential for systematic early detection and treatment of breast cancer to reduce the burden of disease is widely recognized in the European Union (EU). *J Med Screen* 19 Suppl 1: 3-4.

2013

63. Abrahamsson L, Humphreys K (2013) A statistical model of breast cancer tumour growth with estimation of screening sensitivity as a function of mammographic density. *Stat Methods Med Res* .
64. Caldarella A, Puliti D, Crocetti E, Bianchi S, Vezzosi V, Apicella P, Biancalani M, Giannini A, Urso C, Zolfanelli F, Paci E (2013) Biological characteristics of interval cancers: a role for biomarkers in the breast cancer screening. *J Cancer Res Clin Oncol* 139: 181-185.
65. Coldman A, Phillips N (2013) Incidence of breast cancer and estimates of overdiagnosis after the initiation of a population-based mammography screening program. *CMAJ* 185: E492-E498.
66. Cox B, Sneyd MJ (2013) Bias in breast cancer research in the screening era. *Breast* . S0960-9776

67. Duffy SW, Chen TH-H, Smith RA, Yen AM-F, Tabar L (2013) Real and artificial controversies in breast cancer screening. *Future Medicine* 2: 519-528.
68. Duffy SW, Parmar D (2013) Overdiagnosis in breast cancer screening: the importance of length of observation period and lead time. *Breast Cancer Res* 15: R41.
69. Esserman LJ, Thompson IM, Reid B (2013) Overdiagnosis and Overtreatment in Cancer: An Opportunity for Improvement. *JAMA* 310:797-798 .
70. Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, Mandelblatt J (2013) Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. *Ann Intern Med* 158: 831-838.
71. Falk RS, Hofvind S, Skaane P, Haldorsen T (2013) Response to comments by Kalager et al. and Zahl et al. *Int J Cancer* 133: 2756-2757.
72. Falk RS, Hofvind S, Skaane P, Haldorsen T (2013) Overdiagnosis among women attending a population-based mammography screening program. *Int J Cancer* 133: 705-712.
73. Feig SA (2013) Pitfalls in accurate estimation of overdiagnosis: implications for screening policy and compliance. *Breast Cancer Res* 15: 105.
74. Foca F, Mancini S, Bucchi L, Puliti D, Zappa M, Naldoni C, Falcini F, Gambino ML, Piffer S, Sanoja Gonzalez ME, Stracci F, Zorzi M, Paci E (2013) Decreasing incidence of late-stage breast cancer after the introduction of organized mammography screening in Italy. *Cancer* 119: 2022-2028.
75. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ (2013) Screening for breast cancer with mammography (Review). *The Cochrane Library*
76. GEKiD (2013) Krebsneuerkrankungen - Interaktive Datenabfrage. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKiD/Atlas/CurrentVersion/Inzidenz/atlas.html>.
77. Hamm K, Bayer U, Behr F, Diedrich M, Englisch U, Geidel R-M, Große K, Kotrini L, Näke J, Vetter B (2013) Fünf Jahre Mammographie-Screening in Sachsen. *Mitteilungsblatt der Sächsischen Krebsgesellschaft* 18: 10-13.
78. Heywang-Koebrunner S, Bock K, Heindel W, Hecht G, Regitz-Jedermann L, Hacker A, Kaaeb-Sanyal V (2013) Mammography Screening - as of 2013. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 73: 1007-1016.
79. Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Sebuodegard S, Moller B (2013) Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer* . 10.
80. Johnson RH, Chien FL, Bleyer A (2013) Incidence of breast cancer with distant involvement among women in the United States, 1976 to 2009. *JAMA* 309: 800-805.
81. Kalager M (2013) Overdiagnosis in breast cancer screening: women have minimal prior awareness of the issue, and their screening intentions are influenced by the size of the risk. *Evid Based Nurs Epub* 2013, 2014, 17: 7-8.
82. Kalager M, Loberg M, Fonnebo VM, Bretthauer M (2013) Failure to account for selection-bias. *Int J Cancer* 133: 2751-2753.
83. Lavigne E, Holowaty EJ, Pan SY, Villeneuve PJ, Johnson KC, Fergusson DA, Morrison H, Brisson J (2013) Breast cancer detection and survival among women with cosmetic breast implants: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 346: f2399.
84. Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic-Cenzer I, Conell-Price J, O'Brien S, Walter LC (2013) Time lag to benefit after screening for breast and colorectal cancer: meta-analysis of survival data from the United States, Sweden, United Kingdom, and Denmark. *BMJ* 346: e8441.
85. Lynge E, Ponti A, James T, Majek O, von Euler-Chelpin M, Anttila A, Fitzpatrick P, Frigerio A, Kawai M, Scharpantgen A, Broeders M, Hofvind S, Vidal C, Ederra M, Salas D, Bulliard JL, Tomatis M, Kerlikowske K, Taplin S (2013) Variation in detection of ductal carcinoma in situ during screening mammography: A survey within the International Cancer Screening Network. *Eur J Cancer* . Epub 2013, 2014: 50: 185-92.
86. Marmot MG, Altman DG, Cameron DA, Dewar JA, Thompson SG, Wilcox M (2013) The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Br J Cancer* 108: 2205-2240.
87. Mukhtar TK, Yeates DR, Goldacre MJ (2013) Breast cancer mortality trends in England and the assessment of the effectiveness of mammography screening: population-based study. *J R Soc Med* 106: 234-242.
88. Olsen AH, Lynge E, Njor SH, Kumle M, Waaseth M, Braaten T, Lund E (2013) Breast cancer mortality in Norway after the introduction of mammography screening. *Int J Cancer* 132: 208-214.
89. Ormiston-Smith N, Scowcroft H, Thomson CS (2013) Mortality benefits and overdiagnosis estimates for women attending breast screening. *Br J Cancer* 108: 2413-2414.
90. Pharoah PD, Sewell B, Fitzsimmons D, Bennett HS, Pashayan N (2013) Cost effectiveness of the NHS breast screening programme: life table model. *BMJ* 346: f2618.
91. Stang A, Kaab-Sanyal V, Hense HW, Becker N, Kuss O (2013) Effect of mammography screening on surgical treatment for breast cancer: a nationwide analysis of hospitalization rates in Germany 2005-2009. *Eur J Epidemiol* 28: 689-96.
92. Swiss Medical Board (2013) Systematisches Mammographie-Screening.
93. van Luijt PA, Fracheboud J, Heijnsdijk EA, den Heeten GJ, De Koning HJ (2013) Nation-wide data on screening performance during the transition to digital mammography: Observations in 6 million screens. *Eur J Cancer* 49:3517-3525.
94. Welch HG, Passow HJ (2013) Quantifying the Benefits and Harms of Screening Mammography. *JAMA* .
95. Wise J (2013) Screening has not reduced deaths from breast cancer, study shows. *BMJ* 346: f3780.

96. Zahl PH, Suhrke P, Jorgensen KJ (2013) Overdiagnosis of breast cancer in Norway: What have the authors adjusted for? *Int J Cancer* . 1
97. Zahl PH, Jorgensen KJ, Gotzsche PC (2013) Overestimated lead times in cancer screening has led to substantial underestimation of overdiagnosis. *Br J Cancer* .
98. Zentrum für Krebsregisterdaten (2013) Brustkrebs (Mammakarzinom). http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html.

2014

99. Berens EM, Reder M, Kolip P, Spallek J (2014) A cross-sectional study on informed choice in the mammography screening programme in Germany (InEMa): a study protocol. *BMJ Open* 4: e006145.
100. Berens EM, Stahl L, Yilmaz-Aslan Y, Sauzet O, Spallek J, Razum O (2014) Participation in breast cancer screening among women of Turkish origin in Germany - a register-based study. *BMC Womens Health* 14: 24.
101. Biller-Andorno N, Juni P (2014) Abolishing Mammography Screening Programs? A View from the Swiss Medical Board. *N Engl J Med*. Epub ahead of print.
102. Brawley OW (2014) The argument for breast cancer screening. *Clin Adv Hematol Oncol* 12: 407, 410-407, 413.
103. Brawley OW, O'Regan RM (2014) Breast cancer screening: Time for rational discourse. *Cancer* 120: 2800-2802.
104. Dierks M-L, Schmacke N (2014) Mammografie-Screening und informierte Entscheidung - mehr Fragen als Antworten. *Gesundheits Monitor*: 1-15.
105. Eklund M, O'Donoghue C, Esserman LJ (2014) Aggregate cost of mammography screening in the United States. *Ann Intern Med* 161: 305.
106. Elmore JG, Gross CP (2014) The cost of breast cancer screening in the United States: a picture is worth ... a billion dollars? *Ann Intern Med* 160: 203.
107. Falk RS (2014) Why are results of organised mammography screening so difficult to interpret? *Tidsskr Nor Laegeforen* 134: 1124-1126.
108. Fuhs A, Bartholomäus S, Heidinger O, Hense HW (2014) [Evaluation of the impact of the mammography screening program on breast cancer mortality : Feasibility study on linking several data sources in North Rhine-Westphalia]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57: 60-67.
109. Gigerenzer G (2014) Breast cancer screening pamphlets mislead women. *BMJ* 348: g2636.
110. Harris R (2014) Screening Is Only Part of the Answer to Breast Cancer. *Ann Intern Med* 160:861-863.
111. Health Council of the Netherlands (2014) Population screening for breast cancer: expectations and developments.
112. Helvie MA, Chang JT, Hendrick RE, Banerjee M (2014) Reduction in late-stage breast cancer incidence in the mammography era: Implications for overdiagnosis of invasive cancer. *Cancer* 120: 2649-2656.
113. Jüni P, Zwahlen M (2014) It Is Time to Initiate Another Breast Cancer Screening Trial. *Ann Intern Med* 160:864-866.
114. Kalager M, Adami HO, Bretthauer M (2014) Too much mammography. *BMJ* 348: g1403.
115. Kalager M, Loberg M, Bretthauer M, Adami HO (2014) Comparative analysis of breast cancer mortality following mammography screening in Denmark and Norway. *Ann Oncol* 25: 1137-1143.
116. Klompenhouwer EG, Duijm LE, Voogd AC, den Heeten GJ, Strobbe LJ, Louwman MW, Coebergh JW, Venderink D, Broeders MJ (2014) Re-attendance at biennial screening mammography following a repeated false positive recall. *Breast Cancer Res Treat* 145: 429-437.
117. Klompenhouwer EG, Duijm LE, Voogd AC, den Heeten GJ, Nederend J, Jansen FH, Broeders MJ (2014) Variations in screening outcome among pairs of screening radiologists at non-blinded double reading of screening mammograms: a population-based study. *Eur Radiol* 24: 1097-1104.
118. Kroenke K (2014) Are the Harms of False-Positive Screening Test Results Minimal or Meaningful? *JAMA Intern Med* 174: 961-963.
119. Kuhl CK, Schrading S, Stobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB (2014) Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J Clin Oncol* 32: 2304-2310.
121. Lansdorp-Vogelaar I, Gulati R, Mariotto AB, Schechter CB, de Carvalho TM, Knudsen AB, van Ravesteyn NT, Heijnsdijk EA, Pabiniak C, van BM, Rutter CM, Kuntz KM, Feuer EJ, Etzioni R, De Koning HJ, Zauber AG, Mandelblatt JS (2014) Personalizing age of cancer screening cessation based on comorbid conditions: model estimates of harms and benefits. *Ann Intern Med* 161: 104-112.
122. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA (2014) Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 348: g366.
123. Miller AB (2014) Digital mammography. *J Natl Cancer Inst* 106: dju125.
124. Munoz D, Near AM, van Ravesteyn NT, Lee SJ, Schechter CB, Alagoz O, Berry DA, Burnside ES, Chang Y, Chisholm G, De Koning HJ, Ali EM, Heijnsdijk EA, Huang H, Stout NK, Sprague BL, Trentham-Dietz A, Mandelblatt JS, Plevritis SK (2014) Effects of Screening and Systemic Adjuvant Therapy on ER-Specific US Breast Cancer Mortality. *J Natl Cancer Inst* 106. dju289

125. O'Donoghue C, Eklund M, Ozanne EM, Esserman LJ (2014) Aggregate cost of mammography screening in the United States: comparison of current practice and advocated guidelines. *Ann Intern Med* 160: 145.
126. Onega T, Beaver EF, Sprague BL, Barlow WE, Haas JS, Tosteson AN, Schnall D, Armstrong K, Schapira MM, Geller B, Weaver DL, Conant EF (2014) Breast cancer screening in an era of personalized regimens: A conceptual model and National Cancer Institute initiative for risk-based and preference-based approaches at a population level. *Cancer* 120: 2955-2964.
127. Paci E, Broeders M, Hofvind S, Puliti D, Duffy SW (2014) European breast cancer service screening outcomes: a first balance sheet of the benefits and harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23: 1159-1163.
128. Sauder K (2014) Das kollektive Schweigen zum Mammographie-Screening. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e V.
129. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Cokkinides V, Doroshenk M, Saslow D, Wender RC, Brawley OW (2014) Cancer screening in the United States, 2014: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 64: 30-51.
130. Stout NK, Lee SJ, Schechter CB, Kerlikowske K, Alagoz O, Berry D, Buist DS, Cevik M, Chisholm G, De Koning HJ, Huang H, Hubbard RA, Miglioretti DL, Munsell MF, Trentham-Dietz A, van Ravesteyn NT, Tosteson AN, Mandelblatt JS (2014) Benefits, harms, and costs for breast cancer screening after US implementation of digital mammography. *J Natl Cancer Inst* 106: dju092.
131. Tosteson AN, Fryback DG, Hammond CS, Hanna LG, Grove MR, Brown M, Wang Q, Lindfors K, Pisano ED (2014) Consequences of False-Positive Screening Mammograms. *JAMA Intern Med* 174: 954-961.
132. Walter LC, Schonberg MA (2014) Screening mammography in older women: a review. *JAMA* 311: 1336-1347.
133. Weedon-Fekjaer H, Romundstad PR, Vatten LJ (2014) Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study. *BMJ* 348: g3701.
134. Weiss NS (2014) Re: Twenty Five Year Follow-up for Breast Cancer Incidence and Mortality of the Canadian National Breast Screening Study: Randomised Screening Trial. *Am J Epidemiol* 180: 759-760.
135. Berens EM, Stahl L, Yilmaz-Aslan Y, Sauzet O, Spallek J, Razum O. Participation in breast cancer screening among women of Turkish origin in Germany - a register-based study. *BMC Womens Health* 2014; 14:24.
136. Berens EM, Reder M, Kolip P, Spallek J. A cross-sectional study on informed choice in the mammography screening programme in Germany (InEMa): a study protocol. *BMJ Open* 2014; 4(9):e006145.
137. Biller-Andorno N, Juni P. Abolishing Mammography Screening Programs? A View from the Swiss Medical Board. *N Engl J Med* 2014.
138. Brawley OW, O'Regan RM. Breast cancer screening: Time for rational discourse. *Cancer* 2014; 120(18):2800-2802.
139. Coldman A, Phillips N, Wilson C, Decker K, Chiarelli AM, Brisson J et al. Pan-canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(11).
140. Dierks M-L, Schmacke N. Mammografie-Screening und informierte Entscheidung - mehr Fragen als Antworten. *Gesundheits Monitor* 01, 1-15. 2014. BARMER GEK.
141. Eklund M, O'Donoghue C, Esserman LJ. Aggregate cost of mammography screening in the United States. *Ann Intern Med* 2014; 161(4):305.
142. Elmore JG, Gross CP. The cost of breast cancer screening in the United States: a picture is worth ... a billion dollars? *Ann Intern Med* 2014; 160(3):203.
143. Etzioni R, Xia J, Hubbard R, Weiss NS, Gulati R. A reality check for overdiagnosis estimates associated with breast cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(12).
144. Etzioni R, Gulati R. Oversimplifying overdiagnosis. *J Gen Intern Med* 2014; 29(9):1218-1220.
145. Falk RS. Why are results of organised mammography screening so difficult to interpret? *TidsskrNorLaegeforen* 2014; 134(11):1124-1126.
146. Fuhs A, Bartholomäus S, Heidinger O, Hense HW. [Evaluation of the impact of the mammography screening program on breast cancer mortality: Feasibility study on linking several data sources in North Rhine-Westphalia]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2014; 57(1):60-67.
147. Gigerenzer G. Breast cancer screening pamphlets mislead women. *BMJ* 2014; 348: g2636.
148. Harris R. Screening Is Only Part of the Answer to Breast Cancer. *Ann Intern Med* 2014.
149. Harris RP. How best to determine the mortality benefit from screening mammography: dueling results and methodologies from Canada. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(11).
150. Health Council of the Netherlands. Population screening for breast cancer: expectations and developments. 2014/01E. 2014. The Hauge, Health Council of the Netherlands.
151. Helvie MA, Chang JT, Hendrick RE, Banerjee M. Reduction in late-stage breast cancer incidence in the mammography era: Implications for overdiagnosis of invasive cancer. *Cancer* 2014; 120(17):2649-2656.
152. Irvin VL, Kaplan RM. Screening mammography & breast cancer mortality: meta-analysis of quasi-experimental studies. *PLoS One* 2014; 9(6):e98105.
153. Juni P, Zwahlen M. It Is Time to Initiate Another Breast Cancer Screening Trial. *Ann Intern Med* 2014.
154. Kalager M, Loberg M, Bretthauer M, Adami HO. Comparative analysis of breast cancer mortality following mammography screening in Denmark and Norway. *Ann Oncol* 2014; 25(6):1137-1143.
155. Kalager M, Adami HO, Bretthauer M. Too much mammography. *BMJ* 2014; 348: g1403.

156. Klompenhouwer EG, Duijm LE, Voogd AC, den Heeten GJ, Nederend J, Jansen FH et al. Variations in screening outcome among pairs of screening radiologists at non-blinded double reading of screening mammograms: a population-based study. *EurRadiol* 2014; 24(5):1097-1104.
157. Klompenhouwer EG, Duijm LE, Voogd AC, den Heeten GJ, Strobbe LJ, Louwman MW et al. Re-attendance at biennial screening mammography following a repeated false positive recall. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145(2):429-437.
158. Kroenke K. Are the Harms of False-Positive Screening Test Results Minimal or Meaningful? *JAMA Intern Med* 2014.
159. Kuhl CK, Schrading S, Strobel K, Schild HH, Hilgers RD, Bieling HB. Abbreviated breast magnetic resonance imaging (MRI): first postcontrast subtracted images and maximum-intensity projection-a novel approach to breast cancer screening with MRI. *J ClinOncol* 2014; 32(22):2304-2310.
160. Lannin DR. Risk and benefits of screening mammography. *JAMA* 2014; 312(6):649.
161. Lansdorp-Vogelaar I, Gulati R, Mariotto AB, Schechter CB, de Carvalho TM, Knudsen AB et al. Personalizing age of cancer screening cessation based on comorbid conditions: model estimates of harms and benefits. *Ann Intern Med* 2014; 161(2):104-112.
162. Lousdal ML, Kristiansen IS, Moller B, Stovring H. Trends in breast cancer stage distribution before, during and after introduction of a screening programme in Norway. *Eur J Public Health* 2014; 24(6):1017-1022.
163. Miller AB, Wall C, Baines CJ, Sun P, To T, Narod SA. Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial. *BMJ* 2014; 348: g366.
164. Miller AB. Digital mammography. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(6):dju125.
165. Munoz D, Near AM, van Ravesteyn NT, Lee SJ, Schechter CB, Alagoz O et al. Effects of Screening and Systemic Adjuvant Therapy on ER-Specific US Breast Cancer Mortality. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(11).
166. O'Donoghue C, Eklund M, Ozanne EM, Esserman LJ. Aggregate cost of mammography screening in the United States: comparison of current practice and advocated guidelines. *Ann Intern Med* 2014; 160(3):145.
167. Onega T, Beaver EF, Sprague BL, Barlow WE, Haas JS, Tosteson AN et al. Breast cancer screening in an era of personalized regimens: A conceptual model and National Cancer Institute initiative for risk-based and preference-based approaches at a population level. *Cancer* 2014; 120(19):2955-2964.
168. Ouedraogo S, Dabakuyo-Yonli TS, Amiel P, Dancourt V, Dumas A, Arveux P. Breast cancer screening programmes: challenging the coexistence with opportunistic mammography. *Patient EducCouns* 2014; 97(3):410-417.
169. Pace LE, Keating NL. A systematic assessment of benefits and risks to guide breast cancer screening decisions. *JAMA* 2014; 311(13):1327-1335.
170. Paci E, Broeders M, Hofvind S, Puliti D, Duffy SW. European breast cancer service screening outcomes: a first balance sheet of the benefits and harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(7):1159-1163.
171. Rollin I, Soyer P, Huchon C. [What's new... in organized screening for breast cancer? - With profits subject to controversy and still insufficient coverage rate]. *GynecolObstet Fertil* 2014; 42(4):252-253.
172. Sauder K. Das kollektive Schweigen zum Mammographie-Screening. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. 2014. Geschäftsstelle, Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.
173. Sprague BL, Gangnon RE, Burt V, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Wellman RD et al. Prevalence of mammographically dense breasts in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(10).
174. Stout NK, Lee SJ, Schechter CB, Kerlikowske K, Alagoz O, Berry D et al. Benefits, harms, and costs for breast cancer screening after US implementation of digital mammography. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(6):dju092.
175. Tosteson AN, Fryback DG, Hammond CS, Hanna LG, Grove MR, Brown M et al. Consequences of False-Positive Screening Mammograms. *JAMA Intern Med* 2014.
176. Walter LC, Schonberg MA. Screening mammography in older women: a review. *JAMA* 2014; 311(13):1336-1347.
177. Weedon-Fekjaer H, Romundstad PR, Vatten LJ. Modern mammography screening and breast cancer mortality: population study. *BMJ* 2014; 348: g3701.
178. Weiss NS. Re: Twenty Five Year Follow-up for Breast Cancer Incidence and Mortality of the Canadian National Breast Screening Study: Randomised Screening Trial. *Am J Epidemiol* 2014; 180(7):759-760.
179. Zahl PH, Jorgensen KJ, Gotzsche PC. Lead-time models should not be used to estimate overdiagnosis in cancer screening. *J Gen Intern Med* 2014; 29(9):1283-1286.

2015

180. Andersen SB, Tornberg S, Kilpelainen S, von Euler-Chelpin M, Njor SH. Is mammography screening history a predictor of future breast cancer risk? *Eur J Epidemiol* 2015; 30(2):143-149.
181. Andersen SB, Tornberg S, Kilpelainen S, Lynge E, Njor SH, von Euler-Chelpin M. Measuring the burden of interval cancers in long-standing screening mammography programmes. *J Med Screen* 2015; 22(2):83-92.
182. Autier P, Boniol M, Smans M, Sullivan R, Boyle P. Statistical analyses in Swedish randomised trials on mammography screening and in other randomised trials on cancer screening: a systematic review. *J R Soc Med* 2015; 108(11):440-450.
183. Bare M, Tora N, Salas D, Sentis M, Ferrer J, Ibanez J et al. Mammographic and clinical characteristics of different phenotypes of screen-detected and interval breast cancers in a nationwide screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 154(2):403-415.

184. Barratt A. Overdiagnosis in mammography screening: a 45 year journey from shadowy idea to acknowledged reality. *BMJ* 2015; 350:h867.
185. Barratt A, Irwig L, Glasziou P. A novel case-control design to estimate the extent of over-diagnosis of breast cancer due to organised population-based mammography screening. *Int J Cancer* 2015; 136(10):2486.
186. Beckmann K, Duffy SW, Lynch J, Hiller J, Farshid G, Roder D. Estimates of over-diagnosis of breast cancer due to population-based mammography screening in South Australia after adjustment for lead time effects. *J Med Screen* 2015; 22(3):127-135.
187. Beckmann KR, Lynch JW, Hiller JE, Farshid G, Houssami N, Duffy SW et al. A novel case-control design to estimate the extent of over-diagnosis of breast cancer due to organised population-based mammography screening. *Int J Cancer* 2015; 136(6):1411-1421.
188. Bleyer A. Screening mammography: update and review of publications since our report in the New England Journal of Medicine on the magnitude of the problem in the United States. *AcadRadiol* 2015; 22(8):949-960.
189. Carter SM, Rogers W, Heath I, Degeling C, Doust J, Barratt A. The challenge of overdiagnosis begins with its definition. *BMJ* 2015; 350:h869.
190. Castells X, Domingo L, Corominas JM, Tora-Rocamora I, Quintana MJ, Bare M et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149(1):237-244.
191. Cutler W, Burki R, Kolter J, Chambliss C, Friedmann E, Hart K. Invasive Breast Cancer Incidence in 2,305,427 Screened Asymptomatic Women: Estimated Long Term Outcomes during Menopause Using a Systematic Review. *PLoS One* 2015; 10(6):e0128895.
192. De Koning HJ, Heijnsdijk EA. Swiss Medical Board Mammography screening predictions for Switzerland: importance of time-periods. *J Med Screen* 2015; 22(4):201-206.
193. Duffy SW, Smith RA. A note on the design of cancer screening trials. *J Med Screen* 2015; 22(2):65-68.
194. Engel JM, Stankowski-Drengler TJ, Stankowski RV, Liang H, Doi SA, Onitilo AA. All-cause mortality is decreased in women undergoing annual mammography before breast cancer diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204(4):898-902.
195. Gangnon RE, Sprague BL, Stout NK, Alagoz O, Weedon-Fekjaer H, Holford TR et al. The contribution of mammography screening to breast cancer incidence trends in the United States: an updated age-period-cohort model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015; 24(6):905-912.
196. Geertse TD, Holland R, Timmers JM, Paap E, Pijnappel RM, Broeders MJ et al. Value of audits in breast cancer screening quality assurance programmes. *EurRadiol* 2015; 25(11):3338-3347.
197. Harding C, Pompei F, Burmistrov D, Welch HG, Abebe R, Wilson R. Breast Cancer Screening, Incidence, and Mortality Across US Counties. *JAMA Intern Med* 2015; 175(9):1483-1489.
198. Heidinger O, Heidrich J, Batzler WU, Krieg V, Weigel S, Heindel W et al. Digital mammography screening in Germany: Impact of age and histological subtype on program sensitivity. *Breast* 2015; 24(3):191-196.
199. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK, Calip GS. Effect of treatment and mammography detection on breast cancer survival over time: 1990-2007. *Cancer* 2015; 121(15):2553-2561.
200. Keating NL, Pace LE. New Guidelines for Breast Cancer Screening in US Women. *JAMA* 2015; 314(15):1569-1571.
201. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Benbrahim-Tallaa L, Bouvard V, Bianchini F et al. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2015; 372(24):2353-2358.
202. Loberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res* 2015; 17:63.
203. Mead L, Porteous L, Tait M, Stoker R, Payne S, Calvert C et al. The prevalence of medical reasons for non-participation in the Scottish breast and bowel cancer screening programmes. *J Med Screen* 2015; 22(2):106-108.
204. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(9):1123-1132.
205. Myers ER, Moorman P, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Grimm LJ, Gbate S et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review. *JAMA* 2015; 314(15):1615-1634.
206. Narod SA, Giannakeas V, Miller AB. Re: Pan-Canadian study of mammography screening and mortality from breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107(5).
207. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol* 2015; 1(7):888-896.
208. Njor SH, Schwartz W, Blichert-Toft M, Lynge E. Decline in breast cancer mortality: how much is attributable to screening? *J Med Screen* 2015; 22(1):20-27.
209. O'Brien KM, Dwane F, Kelleher T, Sharp L, Comber H. Interval cancer rates in the Irish national breast screening programme. *J Med Screen* 2015; 22(3):136-143.
210. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA* 2015; 314(15):1599-1614.
211. Parvinen I, Heinavaara S, Anttila A, Helenius H, Klemi P, Pylkkanen L. Mammography screening in three Finnish residential areas: comprehensive population-based study of breast cancer incidence and incidence-based mortality 1976-2009. *Br J Cancer* 2015; 112(5):918-924.

212. Pocobelli G, Weiss NS. Breast cancer mortality in relation to receipt of screening mammography: a case-control study in Saskatchewan, Canada. *Cancer Causes Control* 2015; 26(2):231-237.
213. Ripping TM, Verbeek AL, Fracheboud J, De Koning HJ, van Ravesteyn NT, Broeders MJ. Overdiagnosis by mammographic screening for breast cancer studied in birth cohorts in The Netherlands. *Int J Cancer* 2015; 137(4):921-929.
214. Sprague BL, Gangnon RE, Hampton JM, Egan KM, Titus LJ, Kerlikowske K et al. Variation in Breast Cancer-Risk Factor Associations by Method of Detection: Results From a Series of Case-Control Studies. *Am J Epidemiol* 2015; 181(12):956-969.
215. Tabar L, Yen AM, Wu WY, Chen SL, Chiu SY, Fann JC et al. Insights from the breast cancer screening trials: how screening affects the natural history of breast cancer and implications for evaluating service screening programs. *Breast J* 2015; 21(1):13-20.
216. Van den Bruel A, Jones C, Yang Y, Oke J, Hewitson P. People's willingness to accept overdiagnosis in cancer screening: population survey. *BMJ* 2015; 350:h980.
217. van der Waal D, Broeders MJ, Verbeek AL, Duffy SW, Moss SM. Case-control Studies on the Effectiveness of Breast Cancer Screening: Insights from the UK Age Trial. *Epidemiology* 2015; 26(4):590-596.
218. Welch HG, Gorski DH, Albertsen PC. Trends in Metastatic Breast and Prostate Cancer--Lessons in Cancer Dynamics. *N Engl J Med* 2015; 373(18):1685-1687.
219. Yi M, Hunt KK. Optimizing Mammography Screening Intervals. *JAMA* 2015; 314(15):1635-1636.
220. Zelle SG, Baltussen R, Otten JD, Heijnsdijk EA, van SG, Broeders MJ. Predicting the stage shift as a result of breast cancer screening in low- and middle-income countries: a proof of concept. *J Med Screen* 2015; 22(1):8-19.

2016

221. Bleyer A, Baines C, Miller AB. Impact of screening mammography on breast cancer mortality. *Int J Cancer* 2016; 138(8):2003-2012.
222. Heywang-Kobrunner SH, Schreer I, Hacker A, Noftz MR, Katalinic A. Conclusions for mammography screening after 25-year follow-up of the Canadian National Breast Cancer Screening Study (CNBSS). *EurRadiol* 2016; 26(2):342-350.
223. Ohuchi N, Suzuki A, Sobue T, Kawai M, Yamamoto S, Zheng YF et al. Sensitivity and specificity of mammography and adjunctive ultrasonography to screen for breast cancer in the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial (J-START): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10016):341-348.
224. Spix C, Berthold F, Hero B, Michaelis J, Schilling FH. Correction factors for self-selection when evaluating screening programmes. *J Med Screen* 2016; 23(1):44-49.
225. Weigel S, Heindel W, Heidrich J, Heidinger O, Hense HW. Reduction of Advanced Breast Cancer Stages at Subsequent Participation in Mammography Screening. *Rofo* 2016; 188(1):33-37.

Referenzen für Kapitel 5_Modell EKR NRW

1. Schmidtman I., Sariyar M., Borg A., Gerold-Ay A., Heidinger O., Hense H. W., Krieg V., Hammer G. P.: Quality of record linkage in a highly automated cancer registry that relies on encrypted identity data. *GMS Med Inform Biom Epidemiol.* 2016;12(1): Doc2).

Referenzen für Kapitel 7_Modell GKV: SOCIUM Bremen

1. Gagnon B, Mayo NE, Laurin C, Hanley JA, McDonald N. Identification in administrative databases of women dying of breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:856-62.
2. Fuhs A, Bartholomäus S, Heidinger O, Hense H-W. Evaluation der Auswirkungen des Mammographie-Screening-Programms auf die Brustkrebsmortalität. *Bundesgesundheitsbl* 2014;57:60-7.
3. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990). Statistisches Bundesamt, 2015.
4. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). Statistisches Bundesamt, 2015.
5. Sterbefälle, Sterbeziffern (ab 1998). Statistisches Bundesamt, 2016.. Harvey R, Jankus D, Mosley D. Random assignment of proxy event dates to unexposed individuals in observational studies: An automated technique using SAS®. *MWSUG PH02* 2012.
7. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care* 2005;43:1130-9.
8. Li B, Evans D, Faris P, Dean S, Quan H. Risk adjustment performance of Charlson and Elixhauser comorbidities in ICD-9 and ICD-10 administrative databases. *BMC Health services research* 2008;8:12.
9. Perry N, Broeders M, de Wolf C, et al. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2006.
10. Abbas S, Ihle P, Koster I, Schubert I. Estimation of disease incidence in claims data dependent on the length of follow-up: a methodological approach. *Health Serv Res* 2012;47:746-55.

11. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Überlebenszeitanalyse: Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl International 2011;108:163-9.
12. Franklin JM, Eddings W, Glynn RJ, Schneeweiss S. Regularized Regression Versus the High-Dimensional Propensity Score for Confounding Adjustment in Secondary Database Analyses. Am J Epidemiol 2015;182:651-9.
13. Garbe E, Kloss S, Suling M, Pigeot I, Schneeweiss S. High-dimensional versus conventional propensity scores in a comparative effectiveness study of coxibs and reduced upper gastrointestinal complications. European journal of clinical pharmacology 2013;69:549-57.
14. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. Epidemiology 2009;20:512-22.
15. Parsons LS. Reducing bias in a propensity score matched-pair sample using greedy matching techniques. Proceedings of the Twenty-sixth Annual SAS Users group international conference; 2001: SAS Institute Inc Cary, NC. p. 214-26.
16. Pharmacoepidemiology Toolbox. 2013. (Accessed 06.07.2015), at <http://www.hdpharmacoepi.org>.)
17. KoopG. Jahresbericht Evaluation 2012. Deutsches Mammographie-Screening-Programm. Berlin: Kooperationsgemeinschaft Mammographie; 2015.

Referenzen für Kapitel 10_Strahlenexposition

1. Dance DR, Skinner CL, Young KC, Beckett JR, Kotre CJ (2000) Additional factors for the estimation of mean glandular breast dose using the UK mammography dosimetry protocol. Phys Med Biol 45: 3225–3240.
2. Dance DR, Young KC, van Engen RE (2009) Further factors for the estimation of mean glandular dose using the United Kingdom, European and IAEA breast dosimetry protocols. Phys Med Biol 54: 4361–4372.
3. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, et al., editors (2006) European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition.
4. DIN 6868-162:2013-06 Sicherung der Bildqualität in röntgendiagnostischen Betrieben – Teil 162: Abnahmeprüfung nach RöV an Röntgeneinrichtungen für digitale Mammographie (Juni 2013).
5. BMV-Ä/EKV Anlage 9.2: Versorgung im Rahmen des Programms zur Früherkennung von Brustkrebs durch Mammographie-Screening (In Kraft-Treten: 01.07.2014).
6. Richtlinie für die technische Prüfung von Röntgeneinrichtungen und genehmigungsbedürftigen Störstrahlern – Richtlinie für Sachverständigenprüfungen nach der Röntgenverordnung (SV-RL) (09.01.2009, letzte Änderung durch Rundschreiben vom 01.08.2011).
7. Qualitätssicherungs-Richtlinie (QS-RL) – Richtlinie zur Durchführung der Qualitätssicherung bei Röntgeneinrichtungen zur Untersuchung oder Behandlung von Menschen nach den §§ 16 und 17 der Röntgenverordnung (23.06.2014).
8. Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach §135 Abs. 2 SGB V zur kurativen Mammographie (Mammographie-Vereinbarung) – Anlage zum BMV-Ä und EKV (11.02.2011).
9. Bundesamt für Strahlenschutz: Bekanntmachung der aktualisierten diagnostischen Referenzwerte für diagnostische und interventionelle Röntgenuntersuchungen (22.06.2010).
10. PAS 1054 Anforderungen und Prüfverfahren für digitale Mammographie-Einrichtungen (März 2005).
11. Robson KJ (2001) A parametric method for determining mammographic X-ray tube output and half value layer. Br J Radiol 74: 335–340.
12. Sommer A, Schopphoven S, Land I, Blaser D, Sobczak T (2014) Guideline for Determining the Mean Glandular Dose According to DIN 6868-162 and Threshold Contrast Visibility According to the Quality Assurance Guideline for Digital Mammography Systems. RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr 186: 474–481.
13. Kooperationsgemeinschaft Mammographie (2013) Protokolle zur elektronischen Dokumentation im Mammographie-Screening, Version 3.0, Stand: 30.08.2013.
15. Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) und Röntgenverordnung (RöV) "Ärztliche und zahnärztliche Stellen" (18.12.2004).
16. Zentraler Erfahrungsaustausch der Ärztlichen Stellen (ZÄS) (01.02.2014) Mammographie Indikationen, Version 3.0. Online: <http://tinyurl.com/mbypfxg>.
17. Entz K, Sommer A, Heindel W, Lenzen H (2014) Relationship between Detector Size and the Need for Extra Images and their Effect on Radiation Exposure in Digital Mammography Screening. RöFo - Fortschritte Auf Dem Geb Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahr 186: 868–875.
18. Weigel S, Berkemeyer S, Girnus R, Sommer A, Lenzen H, et al. (2014) Digital Mammography Screening with Photon-counting Technique: Can a High Diagnostic Performance Be Realized at Low Mean Glandular Dose? Radiology 271: 345–355.
19. Sommer A, Entz K, Heise P, Heindel W, Lenzen H (2014) Herstellerabhängiger Vergleich der mittleren Parenchymdosis von volldigitalen Mammografie Systemen im Screening. 95. Deutscher Röntgenkongress. Hamburg.

| Verantwortung für Mensch und Umwelt |

Kontakt:

Bundesamt für Strahlenschutz

Postfach 10 01 49

38201 Salzgitter

Telefon: + 49 30 18333 - 0

Telefax: + 49 30 18333 - 1885

Internet: www.bfs.de

E-Mail: ePost@bfs.de

Gedruckt auf Recyclingpapier aus 100 % Altpapier.



Bundesamt für Strahlenschutz